

# Вестник Авиценны



ПАЁМИ СИНО \* AVICENNA BULLETIN

Том 24

№ 4

2022



**НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Официальное издание Таджикского государственного  
медицинского университета им. Абуали ибни Сино и  
Национальной академии наук Таджикистана

Основан в 1999 году

[www.vestnik-avicenna.tj](http://www.vestnik-avicenna.tj)

# Паёми Сино

# Вестник Авиценны

# Avicenna Bulletin

## МАЧАЛЛАИ ИЛМӢ-ТИББИИ ТАҚРИЗӢ

Ҳар се моҳ чоп мешавад  
Соли 1999 таъсис ёфтааст

Нашрияи Донишгоҳи давлатии тиббии  
Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни  
Сино ва Академияи миллии  
илмҳои Тоҷикистон

## НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальное издание  
Основан в 1999 году

Издание Таджикского государственного  
медицинского университета им. Абуали  
ибни Сино и Национальной академии наук  
Таджикистана

## THE MEDICAL SCIENTIFIC REVIEWED JOURNAL

A quarterly publication  
Established in 1999

Edition of Avicenna Tajik State  
Medical University and National Academy of  
Sciences of Tajikistan

№4 Нашри 24 2022

№4 Том 24 2022

№4 Volume 24 2022

Мувофиқи қарори Раёсати Комиссияи олии аттестатсионии (КОА) Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия маҷаллаи «Паёми Сино» («Вестник Авиценны») ба Феҳристи маҷаллаву наشريҳои илмӣ тақризӣ, ки КОА барои интишори натиҷаҳои асосии илмӣ рисолаҳои докторӣ ва номзадӣ тавсия медиҳад, дохил карда шудааст (№ 22/17 аз 23 майи с. 2003 ва такроран – 1 феввали с. 2022)

Решением Президиума ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Вестник Авиценны» («Паёми Сино») включён в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук (№ 22/17 от 23 мая 2003 г. и повторно – 1 февраля 2022 г.)

The decision of the Presidium of Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, journal «Avicenna Bulletin» («Vestnik Avitsenny») included in the List of leading reviewed scientific journals recommended by the HAC for the publication of basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of doctors and candidates of sciences (No. 22/17 dated in 23 of May 2003 and again from February 1, 2022)

Маҷалла дар ИРИИ (Индекси россиягии иқтибоси илмӣ), Science Index, Crossref, CyberLeninka, Ulrich's ба қайд гирифта шудааст

Журнал представлен в РИНЦ, Science Index, Crossref, CyberLeninka, Ulrich's

The journal is presented in the Russian Scientific Citation Index, Science Index, Crossref, CyberLeninka, Ulrich's

Маҷалла дар Вазорати фарҳанги Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти рақами 464 аз 5.01.1999 ба қайд гирифта шуд. Санаи азнавбақайдгирӣ 27.01.2022, № 229/МЧ-97

Журнал зарегистрирован Министерством культуры РТ (Свидетельство о регистрации № 464 от 5.01.1999 г.). Вновь перерегистрирован 27.01.2022, № 229/ЖР-97

The journal is registered by the Ministry of Culture of Tajikistan (the Certificate on registration No 464 from 5.01.1999). Re-registered in 27.01.2022, by № 229/МЧ-97

### СҶУРОҶАИ ТАҲРИРИЯ:

734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе,  
х. Рӯдаки, 139  
ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино  
Тел.: (+992) 44 600 3637  
(+992) 37 224 4583  
E-mail: avicenna@tajmedun.tj  
www.vestnik-avicenna.tj

### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

734003, Республика Таджикистан,  
г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
ТГМУ им. Абуали ибни Сино  
Тел.: (+992) 44 600 3637  
(+992) 37 224 4583  
E-mail: avicenna@tajmedun.tj  
www.vestnik-avicenna.tj

### ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

734003, Republic of Tajikistan,  
Dushanbe, Rudaki Avenue, 139  
ATSMU  
Tel.: (+992) 44 600 3637  
(+992) 37 224 4583  
E-mail: avicenna@tajmedun.tj  
www.vestnik-avicenna.tj

Индекси обунa: 77688

Подписной индекс: 77688

Subscription index: 77688

Идораи маҷалла масъулияти муҳтавои маводи таълиғоти ба ҳада намерида. Нуқтаи назари муаллифони маҷалла, ки муҳолифи назари идораи маҷалла бошад.

Редакция не несёт ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of editors.



**Зилфян А.А.**  
д.и.т., профессор  
*Ереван, Арманистон*  
14.01.07 Бемориҳои чашм

**Злотник А.**  
д.и.т., профессор  
*Безр-Шева, Изроил*  
14.02.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ  
14.01.18 Нейрочарроҳӣ  
14.03.03 Физиологияи патологӣ

**Ибодов Ҳ.И.**  
д.и.т., профессор  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.19 Ҷарроҳии атфол  
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ  
14.01.23 Урология

**Иоскович А.**  
д.и.т., профессор  
*Иерусалим, Изроил*  
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ  
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

**Калашникова Л.А.**  
д.и.т., профессор  
*Москва, Россия*  
14.01.11 Бемориҳои асаб

**Калмиков Е.Л.**  
н.и.т.  
*Фрехен, Олмон*  
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой  
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард

**Камилова М.Я.**  
д.и.т., дотсент  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ  
14.01.02 Ғадудшиносӣ

**Қосимов О.И.**  
д.и.т., профессор  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ  
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

**Кисина В.И.**  
д.и.т., профессор  
*Москва, Россия*  
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ  
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

**Князева Л.А.**  
д.и.т., профессор  
*Курск, Россия*  
14.01.22 Тарбодшиносӣ  
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ  
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Колозио К.**  
д.и.т., профессор  
*Милан, Италия*  
14.02.01 Беҳдоштӣ  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ  
14.02.04 Тибби меҳнат

**Қурбонов У.А.**  
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор  
*Дангара, Тоҷикистон*  
14.01.31 Ҷарроҳии пластикӣ  
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ  
14.01.18 Нейрочарроҳӣ

**Макушкин Е.В.**  
д.и.т., профессор  
*Москва, Россия*  
14.01.06 Рӯҳшиносӣ  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ  
14.01.08 Тибби атфол

**Миршоҳӣ М.**  
д.и.т., профессор  
*Париж, Фаронса*  
14.03.03 Физиологияи патологӣ  
14.01.12 Саратоншиносӣ  
14.01.05 Бемориҳои дил

**Мухаммадиева К.М.**  
д.и.т.  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ  
14.01.02 Ғадудшиносӣ  
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Назаров Т.Ҳ.**  
д.и.т., профессор  
*Санкт-Петербург, Россия*  
14.01.23 Урология  
14.01.12 Саратоншиносӣ  
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой

**Наконечна А.А.**  
узви вобастаи хориҷии АМИТ Украина,  
д.и.т., профессор  
*Халл, Британияи Кабир*  
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология  
14.01.08 Тибби атфол  
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

**Норкин И.А.**  
д.и.т., профессор  
*Саратов, Россия*  
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ  
14.01.18 Нейрочарроҳӣ  
14.03.03 Физиологияи патологӣ

**Педаченко Е.Г.**  
академики АМИТ Украина,  
д.и.т., профессор  
*Киев, Украина*  
14.01.18 Нейрочарроҳӣ  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

**Руденко В.В.**  
д.и.т., профессор  
*Минск, Беларус*  
14.03.01 Анатомиаи одам  
14.03.02 Анатомиаи патологӣ  
14.01.05 Бемориҳои дил

**Руммо О.О.**  
узви вобастаи АМИ Беларус,  
д.и.т., профессор  
*Минск, Беларус*  
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ  
14.01.17 Ҷарроҳӣ

**Рустамова М.С.**  
д.и.т., профессор  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона  
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ  
14.01.02 Ғадудшиносӣ

**Соломатин И.И.**  
д.и.т., профессор  
*Рига, Латвия*  
14.01.07 Бемориҳои чашм

**Султонов Ҷ.Д.**  
д.и.т., профессор  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард  
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой

**Сүфианов А.А.**  
д.и.т., профессор  
*Тюмен, Москва, Россия*  
14.01.18 Нейрочарроҳӣ  
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой  
14.03.01 Анатомиаи одам

**Тоғизбаев Ғ.А.**  
д.и.т., профессор  
*Алмато, Қазоқистон*  
14.01.22 Тарбодшиносӣ  
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

**Трезубов В.Н.**  
д.и.т., профессор  
*Санкт-Петербург, Россия*  
14.01.14 Дандонпизишкӣ

**Фогт П.Р.**  
д.и.т., профессор  
*Тсюрих, Швейтсария*  
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард  
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ  
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ

**Шукуров Ф.А.**  
д.и.т., профессор  
*Душанбе, Тоҷикистон*  
14.03.03 Физиологияи патологӣ  
14.01.11 Бемориҳои асаб  
14.02.04 Тибби меҳнат

**Ҷусупов Ш.А.**  
д.и.т., дотсент  
*Самарқанд, Ўзбекистон*  
14.01.17 Ҷарроҳӣ  
14.01.19 Ҷарроҳии атфол  
14.01.08 Тибби атфол

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

### Гулов М.К.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.9. Хирургия

3.1.14. Трансплантология и искусственные органы  
3.1.16. Пластическая хирургия

## ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### Додхоев Д.С.

д.м.н., доцент  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.21. Педиатрия

### Капитонова М.Ю.

д.м.н., профессор  
*Кота Самарахан, Малайзия*  
3.3.1. Анатомия человека  
3.3.2. Патологическая анатомия

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

### Баратов А.К.

к.м.н., доцент  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Бабаев А.Б.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.2.1. Гигиена  
3.2.4. Медицина труда

### Гаспарян А.Ю.

д.м.н., профессор  
*Дадли, Великобритания*  
3.1.27. Ревматология  
3.1.20. Кардиология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

### Додхоева М.Ф.

академик НАНТ, д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.4. Акушерство и гинекология  
3.2.2. Эпидемиология  
3.2.4. Медицина труда

### Исмоилов К.И.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.21. Педиатрия  
3.2.7. Аллергология и иммунология

### Рахманов Э.Р.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.22. Инфекционные болезни  
3.2.2. Эпидемиология

### Сучков И.А.

д.м.н., доцент  
*Рязань, Россия*  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия  
3.1.25. Лучевая диагностика  
3.3.2. Патологическая анатомия

### Хамидов Н.Х.

член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.18. Внутренние болезни  
3.1.20. Кардиология  
3.1.17. Психиатрия и наркология

### Хубутя М.Ш.

академик РАН, д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы  
3.1.13. Урология и андрология  
3.1.9. Хирургия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Аль-Шукри С.Х.

д.м.н., профессор  
*Санкт-Петербург, Россия*  
3.1.13. Урология и андрология  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

### Аляутдин Р.Н.

д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
3.1.24. Неврология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

### Амирасланов А.Т.

академик РАМН, НАНА, д.м.н., профессор  
*Баку, Азербайджан*  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
3.1.8. Травматология и ортопедия

### Артыков К.П.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.16. Пластическая хирургия  
3.1.9. Хирургия

### Арутюнов С.Д.

д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.7. Стоматология

### Асташина Н.Б.

д.м.н., доцент  
*Пермь, Россия*  
3.1.7. Стоматология

### Бабаев А.

MD, PhD  
*Нью-Йорк, США*  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия  
3.1.20. Кардиология  
3.1.18. Внутренние болезни

### Бобоходжаев О.И.

д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.26. Фтизиатрия  
3.2.7. Аллергология и иммунология

### Бохян В.Ю.

д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
3.1.19. Эндокринология

### Брико Н.И.

академик РАН, д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.2.1. Гигиена  
3.1.22. Инфекционные болезни  
3.2.2. Эпидемиология

### Бугрова О.В.

д.м.н., профессор  
*Оренбург, Россия*  
3.1.27. Ревматология  
3.1.19. Эндокринология  
3.1.18. Внутренние болезни

### Васильева И.А.

д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.26. Фтизиатрия  
3.1.22. Инфекционные болезни  
3.2.2. Эпидемиология

### Волчегорский И.А.

д.м.н., профессор  
*Челябинск, Россия*  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
3.1.26. Фтизиатрия  
3.1.17. Психиатрия и наркология

### Гаилов А.Д.

член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия  
3.1.25. Лучевая диагностика

### Гайко Г.В.

академик НАМН Украины, д.м.н., профессор  
*Киев, Украина*  
3.1.8. Травматология и ортопедия  
3.1.16. Пластическая хирургия

### Гулин А.В.

д.м.н., профессор  
*Тамбов, Россия*  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
3.3.3. Патологическая физиология  
3.1.21. Педиатрия

### Гумеров А.А.

д.м.н., профессор  
*Уфа, Россия*  
3.1.11. Детская хирургия

### Дамулин И.В.

д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.24. Неврология  
3.1.17. Психиатрия и наркология



**Дога А.В.**  
д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.5. Офтальмология  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

**Зильфян А.А.**  
д.м.н., профессор  
*Ереван, Армения*  
3.1.5. Офтальмология

**Злотник А.**  
д.м.н., профессор  
*Беэр-Шева, Израиль*  
3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
3.1.10. Нейрохирургия  
3.3.3. Патологическая физиология

**Ибодов Х.И.**  
д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.11. Детская хирургия  
3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
3.1.13. Урология и андрология

**Иоскович А.**  
д.м.н., профессор  
*Иерусалим, Израиль*  
3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
3.1.4. Акушерство и гинекология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Калашникова Л.А.**  
д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.24. Неврология

**Калмыков Е.Л.**  
к.м.н.  
*Фрекен, Германия*  
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**Камилова М.Я.**  
д.м.н., доцент  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.4. Акушерство и гинекология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины  
3.1.19. Эндокринология

**Касымов О.И.**  
д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.23. Дерматовенерология  
3.1.22. Инфекционные болезни

**Кисина В.И.**  
д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.23. Дерматовенерология  
3.1.22. Инфекционные болезни

**Князева Л.А.**  
д.м.н., профессор  
*Курск, Россия*  
3.1.27. Ревматология  
3.1.18. Внутренние болезни  
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Колозио К.**  
д.м.н., профессор  
*Милан, Италия*  
3.2.1. Гигиена  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины  
3.2.4. Медицина труда

**Курбанов У.А.**  
член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор  
*Дангара, Таджикистан*  
3.1.16. Пластическая хирургия  
3.1.8. Травматология и ортопедия  
3.1.10. Нейрохирургия

**Макушкин Е.В.**  
д.м.н., профессор  
*Москва, Россия*  
3.1.17. Психиатрия и наркология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины  
3.1.21. Педиатрия

**Миршахи М.**  
д.м.н., профессор  
*Париж, Франция*  
3.3.3. Патологическая физиология  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
3.1.20. Кардиология

**Мухамадиева К.М.**  
д.м.н.  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.23. Дерматовенерология  
3.1.19. Эндокринология  
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Назаров Т.Х.**  
д.м.н., профессор  
*Санкт-Петербург, Россия*  
3.1.13. Урология и андрология  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
3.1.25. Лучевая диагностика

**Наконечна А.А.**  
иностраный член НАМН Украины, д.м.н., профессор  
*Халл, Великобритания*  
3.2.7. Аллергология и иммунология  
3.1.21. Педиатрия  
3.1.18. Внутренние болезни

**Норкин И.А.**  
д.м.н., профессор  
*Саратов, Россия*  
3.1.8. Травматология и ортопедия  
3.1.10. Нейрохирургия  
3.3.3. Патологическая физиология

**Педаченко Е.Г.**  
академик НАМН Украины, д.м.н., профессор  
*Киев, Украина*  
3.1.10. Нейрохирургия  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Руденок В.В.**  
д.м.н., профессор  
*Минск, Беларусь*  
3.3.1. Анатомия человека  
3.3.2. Патологическая анатомия  
3.1.20. Кардиология

**Руммо О.О.**  
член-корр. НАН Республики Беларусь, д.м.н., профессор  
*Минск, Беларусь*  
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы  
3.1.9. Хирургия

**Рустамова М.С.**  
д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.4. Акушерство и гинекология  
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины  
3.1.19. Эндокринология

**Соломатин И.И.**  
д.м.н., профессор  
*Рига, Латвия*  
3.1.5. Офтальмология

**Султанов Д.Д.**  
д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**Суфианов А.А.**  
д.м.н., профессор  
*Тюмень, Москва, Россия*  
3.1.10. Нейрохирургия  
3.1.25. Лучевая диагностика  
3.3.1. Анатомия человека

**Тогизбаев Г.А.**  
д.м.н., профессор  
*Алматы, Казахстан*  
3.1.27. Ревматология  
3.1.18. Внутренние болезни

**Трезубов В.Н.**  
д.м.н., профессор  
*Санкт-Петербург, Россия*  
3.1.7. Стоматология

**Фогт П.Р.**  
д.м.н., профессор  
*Цюрих, Швейцария*  
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы  
3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**Шукуров Ф.А.**  
д.м.н., профессор  
*Душанбе, Таджикистан*  
3.3.3. Патологическая физиология  
3.1.24. Неврология  
3.2.4. Медицина труда

**Юсупов Ш.А.**  
д.м.н., доцент  
*Самарканд, Узбекистан*  
3.1.9. Хирургия  
3.1.11. Детская хирургия  
3.1.21. Педиатрия

#### EDITOR-IN-CHIEF

##### **Gulov M.K.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
General Surgery  
Transplant Surgery  
Plastic and Reconstructive Surgery

#### ASSOCIATE EDITOR

##### **Dodkhoev J.S.**

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Pediatrics (Neonatology/Perinatology)

#### ASSOCIATE EDITOR

##### **Kapitonova M.Yu.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia*  
Medical Research (Anatomy)  
Pathology

#### MANAGING EDITOR

##### **Baratov A.K.**

MD, PhD, Associate Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Cardiovascular Surgery  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

#### EDITORIAL BOARD

##### **Babaev A.B.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Environmental and Occupational Health

##### **Gasparyan A.Y.**

MD, PhD, Associate Professor  
*Dudley, United Kingdom*  
Rheumatology  
Cardiology  
Public Health and Preventive Medicine

##### **Dodkheeva M.F.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician  
of the National Academy of Sciences  
of the Republic of Tajikistan  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Obstetrics and Gynecology  
Epidemiology  
Occupational Health

##### **Ismoilov K.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Pediatrics  
Allergy and Immunology

##### **Rahmanov E.R.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Infectious Disease  
Epidemiology

##### **Suchkov I.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor  
*Ryazan, Russia*  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology  
Pathology

##### **Khamidov N.Kh.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Corresponding Member of the National  
Academy of Sciences  
of the Republic of Tajikistan  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Internal Medicine  
Cardiology  
Psychiatry

##### **Khubutia M.Sh.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Academician of the Russian Academy of  
Sciences  
*Moscow, Russia*  
Transplant Surgery  
Urology and Andrology  
General Surgery

#### EDITORIAL COUNCIL

##### **Al-Shukri S.Kh.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Saint Petersburg, Russia*  
Urology and Andrology  
Surgical Oncology

##### **Alyautdin R.N.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Pharmacology and General Clinical Pharmacology  
Neurology  
Public Health and Preventive Medicine

##### **Amiraslanov A.T.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Foreign Member of the Russian Academy of  
Medical Sciences,  
Academician of the National Academy of  
Sciences of Azerbaijan  
*Baku, Azerbaijan*  
Surgical Oncology  
Orthopedic Surgery

##### **Artykov K.P.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Plastic and Reconstructive Surgery  
General Surgery

##### **Arutyunov S.D.**

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Dentistry

##### **Astashina N.B.**

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil.,  
Associate Professor  
*Perm, Russia*  
Dentistry

##### **Babaev A.**

MD, PhD, Clinical Professor, FACC  
*New York, USA*  
Cardiology  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology  
Internal Medicine

##### **Bobokhojaev O.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Phthiology  
Allergy and Immunology

##### **Bokhyan V.Yu.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Surgical Oncology  
Endocrinology

##### **Briko N.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Academician of the Russian Academy of  
Sciences  
*Moscow, Russia*  
Environmental and Occupational Health  
Infectious Disease  
Epidemiology

##### **Bugrova O.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Orenburg, Russia*  
Rheumatology  
Endocrinology  
Internal Medicine

##### **Vasilyeva I.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Phthiology  
Infectious Disease  
Epidemiology

##### **Volchegorskiy I.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Chelyabinsk, Russia*  
Pharmacology and General Clinical Pharmacology  
Phthiology  
Psychiatry and Narcology

##### **Gaibov A.D.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Corresponding Member of the National  
Academy of Sciences  
of the Republic of Tajikistan  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Cardiovascular Surgery  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

##### **Gayko G.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Academician of the National Academy of  
Medical Sciences of Ukraine  
*Kiev, Ukraine*  
Orthopedic Surgery  
Plastic and Reconstructive Surgery

##### **Gulin A.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Tambov, Russia*  
Pharmacology and General Clinical Pharmacology  
Pathological Physiology  
Pediatrics

**Gumerov A.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Ufa, Russia*  
Pediatric Surgery

**Damulin I.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Neurology  
Psychiatry and Narcology

**Doga A.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Ophthalmology  
Surgical Oncology  
Transplant Surgery

**Zilfyan A.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Erevan, Armenia*  
Ophthalmology

**Zlotnik A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Beer Sheva, Israel*  
Anesthesiology and Critical Care Medicine  
Neurosurgery  
Pathological Physiology

**Ibodov Kh.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Pediatric Surgery  
Anesthesiology and Critical Care Medicine  
Urology and Andrology

**Ioscovich A.**

MD, Clinical Professor  
*Jerusalem, Israel*  
Anesthesiology and Critical Care Medicine  
Obstetrics and Gynecology  
Public Health and Preventive Medicine

**Kalashnikova L.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Neurology

**Kalmykov E.L.**

MD, PhD  
*Frechen, Germany*  
Cardiovascular Surgery  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**Kamilova M.Ya.**

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Obstetrics and Gynecology  
Public Health and Preventive Medicine  
Endocrinology

**Kasymov O.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Dermatology and Venereology  
Infectious Disease

**Kisina V.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Dermatology and Venereology  
Infectious Disease

**Knyazeva L.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Kursk, Russia*  
Rheumatology  
Internal Medicine  
Allergy and Immunology

**Colosio C.**

MD, PhD, Professor  
*Milan, Italy*  
Environmental and Occupational Health  
Public Health and Preventive Medicine

**Kurbanov U.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Corresponding Member of the National  
Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan  
*Dangara, Tajikistan*  
Plastic and Reconstructive Surgery  
Orthopedic Surgery  
Neurosurgery

**Makushkin E.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Moscow, Russia*  
Psychiatry and Narcology  
Public Health and Preventive Medicine  
Pediatrics

**Mirshahi M.**

MD, PhD, Professor  
*Paris, France*  
Pathological Physiology  
Oncology  
Cardiology

**Mukhamadieva K.M.**

MD, PhD, Dr. Habil.  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Dermatology and Venereology  
Endocrinology  
Allergy and Immunology

**Nazarov T.Kh.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Saint Petersburg, Russia*  
Urology and Andrology  
Surgical Oncology  
Radiology-Diagnostic

**Nakonechna A.A.**

*Hull, United Kingdom*  
MD, PhD, Professor,  
International Member of the National  
Academy of Medical Sciences of Ukraine  
Allergy and Immunology  
Pediatrics  
Internal Medicine

**Norkin I.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Saratov, Russia*  
Orthopedic Surgery  
Neurosurgery  
Pathological Physiology

**Pedachenko E.G.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Academician of the National Academy of  
Medical Sciences of Ukraine  
*Kiev, Ukraine*  
Neurosurgery  
Public Health and Preventive Medicine

**Roudenok V.V.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Minsk, Belarus*  
Medical Research (Anatomy)  
Pathology  
Cardiology

**Rummo O.O.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,  
Corresponding Member of the National  
Academy of Sciences of Belarus  
*Minsk, Belarus*  
Transplant Surgery  
General Surgery

**Rustamova M.S.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Obstetrics and Gynecology  
Public Health and Preventive Medicine  
Endocrinology

**Solomatin I.I.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Riga, Latvia*  
Ophthalmology

**Sultanov D.D.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Cardiovascular Surgery  
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**Sufianov A.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Tyumen, Moscow, Russia*  
Neurosurgery  
Radiology-Diagnostic  
Medical Research (Anatomy)

**Togizbayev G.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Almaty, Kazakhstan*  
Rheumatology  
Internal Medicine

**Trezubov V.N.**

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Saint Petersburg, Russia*  
Dentistry

**Vogt P.R.**

MD, PhD, Professor  
*Zurich, Switzerland*  
Cardiovascular Surgery  
Transplant Surgery  
Intensive Care Medicine

**Shukurov F.A.**

MD, PhD, Dr. Habil., Professor  
*Dushanbe, Tajikistan*  
Pathological Physiology  
Neurology  
Occupational Health

**Yusupov Sh.A.**

*Samarkand, Uzbekistan*  
MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor  
General Surgery  
Pediatric Surgery  
Pediatrics



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Неврология

Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертензии  
*Х.Ё. Шарипова, Ф.Н. Абдуллоев, Р.Г. Сохибов, Д.Д. Рахимов, Р.М. Гулова, Г.М. Негматова*

## Общественное здоровье и здравоохранение, социология и история медицины

Медико-социальные подходы по совершенствованию системы ранней диагностики и профилактики аллергического ринита на региональном уровне  
*П.В. Бережанский, А.В. Фадеев, Л.Б. Шубин*

## Онкология, лучевая терапия

Комплексная диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Республике Таджикистан  
*Н.А. Мухсинзода, С.Г. Умарова*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

## Урология и андрология

Усовершенствование метода экстравезикальной реимплантации мочеточника  
*Х.М. Мираков, Х. Ибодов, Р. Рофиев, А.Р. Давлатов, З.Р. Абдуллоев*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## Общественное здоровье и здравоохранение, социология и история медицины

Система менеджмента качества в медицинской организации: от основ до процессной модели  
*И.В. Виноградова, И.В. Петров, А.А. Альмухаметов, Ф.С. Петрова*

## Онкология, лучевая терапия

Современные методы локального лечения больных с увеальной меланомой при метастатическом поражении печени  
*Л.О. Петров, В.В. Кучеров, Е.А. Круглов, А.П. Петросян, В.В. Назарова, В.М. Унгуриян*

## Акушерство и гинекология

Обмен фолатов у беременных женщин  
*З.Д. Салимова, М.Ф. Додхоева*

## Пластическая хирургия

Маммопластика: от реконструктивной до эстетической хирургии  
*А.А. Теркулов, Е.Э. Девликанова, В.Е. Колесников*

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

## Эпидемиология

Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа у детей, проживающих в Астраханской области  
*Н.С. Ларина, Р.С. Аракельян, Л.А. Сивцова, А.Р. Курбангалиева*

## Хирургия

Раневые гнойно-воспалительные осложнения после ненатяжной герниопластики  
*М.Х. Маликов, Ф.Б. Бокиев, Н.А. Махмадкулова, И.Т. Хомидов, О.М. Худойдодов, А.Н. Камолов*

## ORIGINAL RESEARCH

## Neurology

Neuropsychological profile in patients with hypertensive encephalopathy in the background of resistant arterial hypertension  
*Kh.Yo. Sharipova, F.N. Abdulloev, R.G. Sokhibov, D.D. Rakhimov, R.M. Gulova, G.M. Negmatova*

## Public Health

Medical and social approaches to ensure early diagnosis and prevention of allergic rhinitis at the regional level  
*P.V. Berezhanskiy, A.V. Fadeev, L.B. Shubin*

## Oncology

Complex diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in the Republic of Tajikistan  
*N.A. Mukhsinzoda, S.G. Umarova*

## EXPERIMENTAL RESEARCH

## Urology and Andrology

Optimization of the surgical technique of extravesical ureteral reimplantation  
*Kh.M. Mirakov, Kh. Ibodov, R. Rofiev, A.R. Davlatov, Z.R. Abdulloev*

## REVIEW ARTICLES

## Public Health

Quality management system in a healthcare organisation: From basics to operating model  
*I.V. Vinogradova, I.V. Petrov, A.A. Almukhametov, F.S. Petrova*

## Oncology

Modern methods of local treatment of patients with uveal melanoma with liver metastases  
*L.O. Petrov, V.V. Kuchеров, E.A. Kruglov, A.P. Petrosyan, V.V. Nazarova, V.M. Unguryan*

## Obstetrics and Gynecology

Folate metabolism in pregnancy  
*Z.D. Salimova, M.F. Dodkhoeva*

## Plastic Surgery

Mammoplasty: from reconstructive to aesthetic surgery  
*A.A. Terkulov, E.E. Devlikanova, V.E. Kolesnikov*

## FOR THE MEDICAL PRACTITIONERS

## Epidemiology

Clinical and epidemiological characteristics of influenza in children residing in the Astrakhan region  
*N.S. Larina, R.S. Arakelyan, L.A. Sivtsova, A.R. Kurbangalieva*

## General Surgery

Surgical wound suppurative complications after tension-free hernioplasty  
*M.Kh. Malikov, F.B. Bokiev, N.A. Makhmadkulova, I.T. Khomidov, O.M. Khudoydodov, A.N. Kamolov*

**Нейрохирургия**

Современные подходы в диагностике и лечении сосудистых заболеваний головного мозга

*Н.О. Рахимов, В.А. Лукьянчиков, Х.Д. Рахмонов, Р.Н. Бердиев, С.Н. Шоев, М.В. Давлатов*

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ****Нейрохирургия**

Особенности хирургического лечения множественных церебральных аневризм в остром периоде тяжёлого субарахноидального кровоизлияния

*Д.В. Литвиненко, Е.И. Зяблова, В.В. Ткачёв, Г.Г. Музлаев*

**Эндокринология**

Распространённость аутоиммунного полигланулярного синдрома в Толуке, Мехико

*Л.Э. Консепсьон Каррильо, М.Д. Родригес Пина, М.Г. Пинеда Гонсалес, Ф. Гарсия Окампо, У. Мендьета Зерон*

**Юбилеи****Памятная дата****Некрологи****От редакции****Алфавитный указатель****Правила оформления журнальных публикаций****Neurosurgery**

Modern approaches in the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases

*N.O. Rakhimov, V.A. Lukyanchikov, Kh.D. Rakhmonov, R.N. Berdiev, S.N. Shoev, M.V. Davlatov*

**CASE REPORTS****Neurosurgery**

Surgical treatment of patients with multiple intracranial aneurysms and acute severe subarachnoid hemorrhage

*D.V. Litvinenko, E.I. Zyblova, V.V. Tkachyov, G.G. Muzlaev*

**Endocrinology**

Autoimmune polyglandular syndrome prevalence in Toluca, Mexico

*L.E. Concepción Carrillo, M.D. Rodríguez Piña, M.G. Pineda González, F. García Ocampo, H. Mendieta Zerón*

**Anniversaries****Memorable Date****Obituaries****Editorial****Alphabetical Index****Information for Authors**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Неврология

Neurology

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-442-451

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Х.Ё. ШАРИПОВА<sup>1</sup>, Ф.Н. АБДУЛЛОЕВ<sup>2</sup>, Р.Г. СОХИБОВ<sup>3</sup>, Д.Д. РАХИМОВ<sup>1</sup>, Р.М. ГУЛОВА<sup>1</sup>, Г.М. НЕГМАТОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Отделение неврологии, Городской медицинский центр № 2 им. акад. К.Т. Таджиева, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>3</sup> Кафедра внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>4</sup> Кафедра внутренних болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Сообщения по изучению взаимосвязи резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и когнитивных нарушений (КН) фрагментарны и не позволяют судить о причинно-следственных их взаимоотношениях, в частности, не установлена значимость повышенного риска развития резистентности (РРР) к лечению в выраженности КН.

**Цель:** оценить выраженность КН во взаимосвязи со степенью РРР к антигипертензивной терапии у пациентов с первичной артериальной гипертонией (АГ) и особенности КН на фоне РАГ.

**Материал и методы:** использован комплекс современных клинико-гемодинамических и нейропсихологических методик, оценивающих как РРР к лечению, так и выраженность КН в группах пациентов с высоким и очень высоким РРР к лечению: первая группа – с контролируемой (КАГ; n=40), вторая – с резистентной (РАГ; n=35) АГ.

**Результаты:** при скрининге КН по шкале МоСА (Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций) установлено снижение средней суммы различных доменов когнитивной функции у пациентов КАГ на фоне повышенного РРР к лечению и РАГ. Результаты анализа нейродинамических свойств когнитивной деятельности по тесту визуального восприятия и слежения (ТМТ) свидетельствуют об относительной сохранности скорости когнитивной переработки информации и избирательного внимания. Однако, установленное увеличение разницы между выполнением части В и части А данного теста у пациентов с РАГ характерно для нарушения гибкости мышления, ослабления функций управления, программирования. Результаты исследования регуляторных функций показали, что лобная дисфункция наблюдалась чаще у больных группы РАГ, хотя различия были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ). Более выраженное снижение семантической памяти у пациентов с РАГ по результатам изучения речи, наряду с результатами изучения специфических особенностей нарушений памяти (по тесту рисования часов (ТРЧ) и тесту FCSRT-IR (Free and Cued Selective Reminding – Immediate Recall, свободное и ассоциированное селективное распознавание)), указывают на возможность расстройства памяти не только вследствие вторичных нейродинамических сдвигов, но и нейродегенеративного процесса.

**Заключение:** значимое снижение семантической памяти у больных с РАГ допускает возможность трансформации сосудистых поражений головного мозга в нейродегенеративные или вероятность сочетанного их течения.

**Ключевые слова:** нейропсихологический профиль, когнитивные нарушения, гипертоническая энцефалопатия, риск развития резистентности к лечению, резистентная артериальная гипертония.

**Для цитирования:** Шарипова ХЁ, Абдуллоев ФН, Сохибов РГ, Рахимов ДД, Гулова РМ, Негматова ГМ. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертонии. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):442-51. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-442-451>

## NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY IN THE BACKGROUND OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

KH.YO. SHARIPOVA<sup>1</sup>, F.N. ABDULLOEV<sup>2</sup>, R.G. SOKHIBOV<sup>3</sup>, D.D. RAKHIMOV<sup>1</sup>, R.M. GULOVA<sup>1</sup>, G.M. NEGMATOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> City Medical Center № 2 named after Academician K.T. Tadzhiev, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>3</sup> Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>4</sup> Department of Internal Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Reports on the interplay between resistant arterial hypertension (RAH) and cognitive impairment (CI) are fragmentary and do not allow the evaluation of their causal relationship, in particular, of the significance of an increased risk of developing resistance (RDR) to treatment and severity of CI.

**Objective:** To assess the severity of CI in relation to the level of RDR to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension (AH) and the features of CI on the background of RAH.

**Methods:** A complex of modern clinical, hemodynamic and neuropsychological methods was used to assess RDR to treatment and the severity of CI in groups of patients with high and very high RDR to treatment: the group I – with controlled arterial hypertension (CAH; n=40), the group II – with RAH (n=35).

**Results:** When screening for CI on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale, a decrease in the average number of various domains of cognitive function in patients with CAH was found against the background of increased RDR to treatment compared with RAH. The results of the neurodynamic analysis of cognitive function in the Trail Making Test (TMT) indicate the relative sustain of selective attention and information processing speed. However, the established increase in the difference between the part B and part A performance in patients with AH demonstrated a decline in flexible thinking, cognitive control, and programming. The results of the study of regulatory functions showed that frontal dysfunction was observed more often in patients of group II, although the difference was statistically insignificant ( $p>0.05$ ). Based on the results of speech studies, along with the results of memory impairment testing in the Clock Drawing (CDT) and Free and Cued Selective Reminding – Immediate Recall (FCSRT-IR) tests, a more pronounced decline of semantic memory was found in patients with RAH, indicating the possibility of memory impairment not only due to secondary neurodynamic changes but also due to the neurodegenerative processes.

**Conclusion:** A significant decrease in semantic memory in patients with RAH suggests the possibility of the transformation of cerebral vascular lesions into neurodegenerative ones or their combination.

**Keywords:** Neuropsychological profile, cognitive impairment, hypertensive encephalopathy, risk of developing resistance to treatment, resistant arterial hypertension.

**For citation:** Sharipova KhYo, Abdulloev FN, Sokhibov RG, Rakhimov DD, Gulova RM, Negmatova GM. Neyropsikhologicheskii profil' u patsientov s gipertonicheskoy entsefalopatiey na fone rezistentnoy arterial'noy gipertonii [Neuropsychological profile in patients with hypertensive encephalopathy in the background of resistant arterial hypertension]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):442-51. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-442-451>

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших медико-социальных проблем можно считать цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), так как они наносят огромный экономический ущерб обществу [1-6]. В основе развития ЦВЗ лежит нарушение мозгового кровотока, обеспечивающего адекватный для функционирования нервной системы церебральный метаболизм. ЦВЗ у больных АГ продолжают оставаться одной из важных и наиболее частых причин летальности и стойкой утраты трудоспособности [7-13].

В связи с растущей продолжительностью жизни населения, улучшением качества медицинского обслуживания и мультидисциплинарным подходом, отмечается тенденция к увеличению числа лиц с хроническими ЦВЗ, чаще всего на фоне первичной АГ, то есть, гипертонической болезни (ГБ) [14, 15].

Хроническая ишемия мозга с развитием гипертонической энцефалопатии (ГЭ) сопровождается нарастанием сосудистых КН, иногда до степени деменции. В связи с этим, КН имеют особую значимость в своевременной диагностике преддементных состояний [16].

Учащение ЦВЗ с превышающими возрастные нормы проявлениями КН, наряду с увеличением доли пациентов с неконтролируемой гипертонией [14-16], особенно резистентного фенотипа неконтролируемой гипертонии, указывает, что своевременная диагностика высокого РРР к антигипертензивной терапии с установлением её влияния на выраженность КН может способствовать своевременному прогнозированию течения болезни и проведению соответствующих лечебно-профилактических мероприятий [17-20].

Имеющиеся единичные сообщения о взаимосвязи РАГ и нарушений мозгового кровообращения фрагментарны и не позволяют судить о причинно-следственных взаимоотношениях РРР к лечению и КН на фоне ГЭ; таким образом, значимость РАГ в развитии КН в этих исследованиях остаётся нераскрытой [20-22].

## Цель исследования

Оценить выраженность КН во взаимосвязи со степенью РРР к антигипертензивной терапии у пациентов с первичной АГ и особенностями КН на фоне РАГ.

## INTRODUCTION

Cerebrovascular diseases (CVD) are considered one of the most important medical and social problems, as they cause enormous economic damage to society [1-6]. The development of CVD is based on the impairment of cerebral blood flow, which provides adequate cerebral metabolism for the functioning of the nervous system. CVD in AH patients continues to be one of the most common and significant causes of mortality and permanent disability [7-13].

In connection with the growing life expectancy of the population, the quality of medical care improvement and a multidisciplinary approach, the number of people with chronic CVD tends to increase, most often against the background of primary hypertension [14, 15].

Chronic cerebral ischemia with the development of hypertensive encephalopathy (HE) is accompanied by an increased vascular CI, sometimes reaching the level of dementia. In this regard, CIs are of particular importance in the timely diagnosis of pre-dementia conditions [16].

The increase in CVD with CI manifestations exceeding age-related level, along with an increase in the proportion of patients with uncontrolled hypertension [14-16], especially the resistant phenotype of uncontrolled hypertension, indicate that timely diagnosis of high RDR to antihypertensive therapy with a proved effect on the severity of CI can contribute to the timely prediction of the course of the disease and prescription of appropriate therapeutic and preventive measures [17-19].

Scarce reports on the crosstalk between RAH and CVD are fragmentary and do not permit to appreciate of the causal relationship of RDR to treatment and CI against the background of HE; thus, the significance of RAH in the development of CI remains unclear [20-22].

## PURPOSE OF THE STUDY

To assess the severity of CI in relation to the level of RDR to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension (AH) and the features of CI on the background of RAH.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В программу исследования включён комплекс существующих базовых клинико-гемодинамических и нейропсихологических методик, применяемых в терапии, неврологии и кардиологии, оценивающих как PPP к лечению и кардиоваскулярные нарушения, так и выраженность КН.

У пациентов с АГ проведён скрининг 5-летнего PPP к лечению по калькулятору баллов. Согласно калькулятору начислялись баллы за: значения систолического артериального давления (АД) (от 3 до 31 балла), индекс массы тела (от 0 до 14 баллов), уровень глюкозы (от 0 до 8 баллов), возраст окончания образования (от 0 до 2 баллов), расу (от 0 до 7 баллов; азиатская раса – 5 баллов), употребление алкоголя (от 0 до 4 баллов), пол (0 или 5 баллов), сахарный диабет (0 или 5 баллов), гипертрофию левого желудочка (0 или 2 балла) и отсутствие предшествующего применения аспирина (0 или 3 балла). Баллы вычитались при назначении антигипертензивных препаратов (например: амлодипина или периндоприла – минус 6 баллов); статинов – минус 1 балл. Расчёт 5-летнего PPP к лечению по таблице (в %) проводился с учётом общего числа баллов [17, 18].

Использование полученных результатов по данному калькулятору риска позволило выделить (ранжировать) следующие подгруппы (степени риска):

- низкий PPP (I степень), 3-15 баллов; мягкая АГ без других факторов риска, включённых в калькулятор, – риск до 5%;
- умеренный PPP (II степень), 15-34 балла; чаще всего – мягкая или умеренная АГ; возможны разные сочетания следующих факторов риска: избыточная масса тела или ожирение, возраст окончания образования менее 19 лет, женский пол (0 баллов), гипертрофия левого желудочка, умеренное употребление алкоголя, азиатская раса, отсутствие предшествующего приёма аспирина – риск от 6 до 29%;
- высокий PPP (III степень), 35-45 баллов; чаще всего – умеренная или тяжёлая АГ с различным сочетанием перечисленных выше факторов риска; нередко – гипергликемия или установленный сахарный диабет, мужской пол – риск 30-59%;
- очень высокий PPP (IV степень), 46 и выше баллов; чаще всего – тяжёлая АГ в сочетании с другими факторами риска – риск 60% и более.

Наличие КН, их додементные проявления и деменция установлены при использовании клинической рейтинговой шкалы оценки деменции (Clinical Dementia Rating – CDR). Для суждения об устойчивости КН и наличии деменции использованы критерии её диагностики по рекомендациям Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

В исследование не включены больные с проявлениями тяжёлой деменции (III стадия) и с установленной болезнью Альцгеймера. Исключались также пациенты с перенесённым инсультом, инфарктом миокарда и клинически выраженной тревожной депрессией (более 10 баллов). Группы пациентов с КН на фоне ГБ, включённых в исследование, были сопоставимы по возрасту, соотношению полов и длительности ГБ.

Больные с КН на фоне ГБ разделены на 2 группы. Первую группу составили 40 пациентов с КАГ и с КН на фоне высокого и очень высокого PPP к лечению. Во вторую группу включены 35 пациентов с КН на фоне РАГ.

## METHODS

Basic clinical, hemodynamic, and neuropsychological methods used in therapy, neurology, and cardiology, were applied in this study to assess RDR to treatment, the severity of cardiovascular disorders, and CI.

Patients with hypertension were screened for 5-year RDR to treatment using a score calculator. According to the calculator, points were awarded for: systolic blood pressure values (from 3 to 31 points), body mass index (from 0 to 14 points), glucose level (from 0 to 8 points), age of graduation (from 0 to 2 points), race (0 to 7 points; Asian race 5 points), alcohol consumption (0 to 4 points), gender (0 or 5 points), diabetes mellitus (0 or 5 points), left ventricular hypertrophy (0 or 2 points) and no previous use of aspirin (0 or 3 points). Points were deducted when prescribing antihypertensive drugs (for example amlodipine or perindopril – minus 6 points); statins – minus 1 point. The calculation of the 5-year RDR to treatment according to the table (in %) was carried out taking into account the total number of points [17, 18].

Using the results obtained from this risk calculator, we have identified (ranked) the following subgroups (risk levels):

- low RDR (I grade), 3-15 points; mild hypertension without other risk factors included in the calculator – risk up to 5%;
- moderate RDR (II grade), 15-34 points; most often – mild or moderate hypertension; different combinations of the following risk factors are possible: overweight or obesity, graduation age less than 19 years, female gender (0 points), left ventricular hypertrophy, moderate alcohol consumption, Asian race, no previous aspirin intake – risk from 6 to 29%;
- high RDR (III grade), 35-45 points; most often – moderate or severe hypertension with a different combination of the above risk factors; often – hyperglycemia or established diabetes mellitus, male sex – risk 30-59%;
- very high RDR (IV grade), 46 and above points; most often – severe hypertension in combination with other risk factors – a risk of 60% or more.
- CI, pre-dementia, and dementia manifestations were diagnosed using the Clinical Dementia Rating (CDR) scale. The stability of CI and dementia were assessed using diagnostic criteria according to the recommendations of the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10).

Exclusion criteria for this research were: the presence of clinically significant anxiety/depression (more than 10 points), severe dementia (3<sup>rd</sup> stage), established Alzheimer's disease, history of stroke, and myocardial infarction. The groups of patients with CI against the background of AH included in the study were comparable in age, sex ratio, and AH duration.

Patients with CI against the background of AH were divided into 2 groups. The first group consisted of 40 patients with CAH and CI against the background of a high and very high RDR to treatment. The second group included 35 patients with CI against the background of RAH.

The results of the study of cognitive disorders were analyzed using a set of tests which in our opinion were the most informative and relevant to the objectives of the study.

Assuming a significant severity of chronic cerebrovascular lesions against the background of RAH, the MoCA was used for



Анализированы результаты исследования когнитивных расстройств по набору ряда тестов, на наш взгляд, наиболее информативных и соответствующих задачам исследования.

Допуская значительную выраженность хронических сосудистых поражений головного мозга на фоне резистентной АГ, при скрининге когнитивных нарушений использована шкала МоСА, которая более чувствительна к выраженным сдвигам.

Нейродинамические свойства когнитивной деятельности изучены при помощи теста для оценки визуального восприятия и слежения (Trail Making Test – TMT). При исследовании регуляторных функций применялась методика «Батарея тестов лобной дисфункции» – БТЛД (Frontal Assessment Battery – FAB). При изучении речи был использован тест вербальных ассоциаций: беглость речи по литеральным ассоциациям, состояние семантической памяти – по категориальным ассоциациям. Для дифференциации сосудистого и нейродегенеративного генеза когнитивных нарушений, проанализированы результаты ТРЧ и FCSRT-IR, изучающих специфические особенности нарушений памяти.

Статистический анализ проведён с помощью прикладного пакета «Statistica 10.0». Абсолютные величины представлены в виде  $M \pm SD$ ; относительные величины – в виде долей; сравнение абсолютных величин проводилось по U-критерию Манна-Уитни, относительных – по критерию  $\chi^2$ . Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков проводилась с учётом характера распределения по ранговой корреляции Spearman.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При скрининге КН по шкале МоСА установлено снижение ниже нормальных значений (26 баллов и более) средней суммы различных доменов когнитивной деятельности у пациентов обеих сравниваемых групп (табл. 1).

При этом общий средний балл у пациентов с РАГ был статистически значимо ниже, чем с КАГ; при этом тест ТМТ показал сопоставимость времени выполнения части А пациентами сравниваемых групп ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об относительной сохранности скорости когнитивной переработки информации и избирательного внимания. Однако время выполнения части В данного теста больными I группы было значимо короче, и отмечается сравнительное удлинение времени выполнения ТМТ-В больными с РАГ (рис. 1).

screening cognitive impairment, which is more sensitive to pronounced changes.

The neurodynamic features of cognitive activity were studied using the Trail Making Test (TMT). In the study of regulatory functions, the Frontal Assessment Battery (FAB) technique was used. Verbal fluency tests were used to assess speech and semantic memory (letter and category fluency respectively). To differentiate the vascular and neurodegenerative genesis of cognitive impairments, we analyzed the results of the CDT and FCSRT-IR, which identify specific features of memory impairments.

Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 application package. Absolute values were presented as  $M \pm SD$ ; relative values – were in the form of shares; comparison of absolute values was carried out according to the Mann-Whitney U-test, and relative values – were estimated according to the  $\chi^2$  test. Spearman rank correlation was used to assess the correlations between pairs of variables taking into account the nature of their distribution.

## RESULTS AND DISCUSSION

When screening for CI on the MoCA scale, a decrease below normal values (26 points or more) was found in the average number of various domains of cognitive activity in patients of the two compared groups (Table 1).

At the same time, the overall mean score in patients with RAH was significantly lower than CAH, while the TMT test showed the comparable time of part A performance by patients of the compared groups ( $p > 0,05$ ), which indicates the relatively sustained selective attention and information processing speed in both groups. However, the time to perform part B of this test by patients of group I was shorter than of group II, and there was a comparative lengthening of the time for performing TMT-B in patients with RAH (Fig. 1).

In this regard, the difference between the performance of part B and part A (TMT-B – TMT-A) in patients with RAH was significantly increased compared to patients with CAH. This result indicates a flexible thinking impairment, a weakening of the con-

**Таблица 1** Нейropsychологическая симптоматика у больных с КАГ и РАГ на фоне проявлений ГЭ ( $M \pm SD$ )

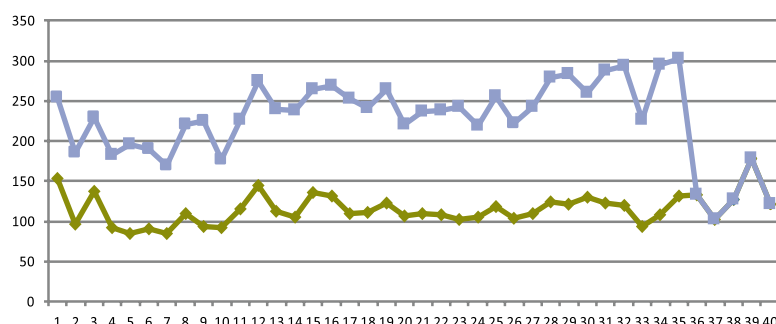
| Показатель        | Группы больных   |                  | p      |
|-------------------|------------------|------------------|--------|
|                   | КАГ (n=40)       | РАГ (n=35)       |        |
| МоСА (общий балл) | 23,0 $\pm$ 3,1   | 21,1 $\pm$ 4,7   | >0,05  |
| Субтест А, сек    | 59,6 $\pm$ 8,6   | 62 $\pm$ 11,0    | >0,05  |
| Субтест В, сек    | 115,1 $\pm$ 19,3 | 127,6 $\pm$ 25,6 | <0,02  |
| • ТМТ (В-А), сек  | 55,5 $\pm$ 11,5  | 65,6 $\pm$ 17,0  | <0,005 |
| БТЛД (общий балл) | 15,0 $\pm$ 2,1   | 14,5 $\pm$ 3,0   | >0,05  |

Примечание: p – статистическая значимость различий между I и II группами (по U-критерию Манна-Уитни)

**Table 1** Neuropsychological symptoms in patients with CAH and RAH against the background of manifestations of HE ( $M \pm SD$ )

| Index               | Groups of patients |                  | p      |
|---------------------|--------------------|------------------|--------|
|                     | CAH (n=40)         | RAH (n=35)       |        |
| MoCA (total score)  | 23.0 $\pm$ 3.1     | 21.1 $\pm$ 4.7   | >0.05  |
| Subtest A, sec      | 59.6 $\pm$ 8.6     | 62 $\pm$ 11.0    | >0.05  |
| Subtest B, sec      | 115.1 $\pm$ 19.3   | 127.6 $\pm$ 25.6 | <0.02  |
| • TMT (B-A), sec    | 55.5 $\pm$ 11.5    | 65.6 $\pm$ 17.0  | <0.005 |
| FAB (general score) | 15.0 $\pm$ 2.1     | 14.5 $\pm$ 3.0   | >0.05  |

Note: p – statistical significance of differences between groups I and II (according to the Mann-Whitney U-test)



**Рис. 1** Время выполнения части В теста TMT больными с КАГ и РАГ

**Fig. 1** Time to perform part B of the TMT test in patients with CAH and RAH

В этой связи, была увеличена разница между выполнением части В и части А (TMT-B – TMT-A) у больных с РАГ. Такой результат свидетельствует о нарушении гибкости мышления, ослаблении функций управления,

Исследование регуляторных функций показало, что суммарный балл по шкале FAB был сопоставим в сравниваемых группах (рис. 2).

Как видно из рис. 2, у 21 (52,5%) больного I группы и 14 (40%) – II группы, значения данного теста были выше 15 баллов. Ниже 12 баллов набрали 3 (7,5%) больных I группы и 7 (20%) больных II группы. Эти данные говорят о том, что лобная дисфункция наблюдается чаще у больных II группы, хотя различия незначимы ( $p > 0.05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что не только при РАГ, но и при КАГ, протекающей с высоким 5-летним РРР к лечению, имеются проявления когнитивных расстройств разной выраженности, причём выраженность этих расстройств выше у пациентов II группы.

В табл. 2 представлены данные по изучению речи.

Анализ данных табл. 2 позволил установить, что: 1) у пациентов с КАГ количество категориальных слов было больше литеральных, тогда как преобладание литеральных слов над категориальными наблюдалось у пациентов с РАГ; 2) различия среднего количества литеральных и категориальных слов значительно меньше у пациентов с РАГ; 3) разница количества слов между категориальными и литеральными ассоциациями при РАГ значимо ниже, чем при КАГ. Такой результат свидетельствует о более выраженном снижении семантической памяти у пациентов с РАГ и не исключает возможности латентной стадии трансформации сосудистых поражений головного мозга в нейродегенеративные.

Для дифференциации сосудистого и нейродегенеративного генеза когнитивных нарушений, особенно при развившейся деменции, проанализированы результаты ТРЧ и FCSRT-IR, изучающих специфические особенности нарушений памяти.

control functions, and programming, and a decreased capacity in attentional control and response inhibition.

A study of regulatory functions showed that the total score on the FAB scale was comparable in the two groups (Fig. 2).

However, as follows from Fig. 2, in 21 (52.5%) patients of group I and 14 (40%) patients of group II, the values of this test were higher than 15 points. Three (7.5%) patients of group I and 7 (20%) patients of group II scored below 12 points.

The data of Fig. 2 indicate that frontal dysfunction is observed more often in patients of group II, although the differences are insignificant ( $p > 0.05$ ).

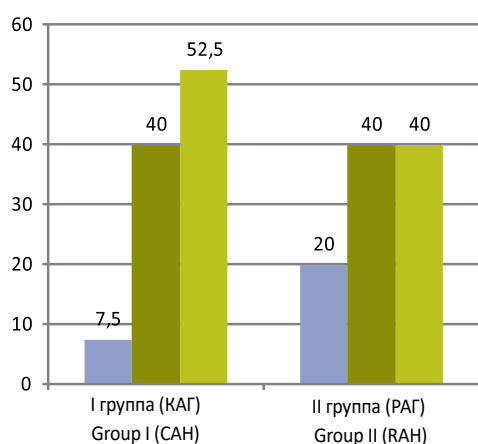
The results obtained indicate that patients of both groups with a high 5-year RDR to treatment display manifestations of cognitive disorders of varying degrees, and the severity of these disorders is higher in patients of group II.

Table 2 presents data on the study of speech.

Table 2 data analysis made it possible to establish that: 1) in patients with CAH, the category fluency was higher than letter fluency, while in patients with RAH letter fluency was higher than the category one; 2) differences in the letter and category fluency were significantly less in patients with RAH; 3) the difference between category and letter fluency in RAH was significantly lower than in CAH. This result indicates a more pronounced decline in semantic memory in patients with RAH and does not exclude the possibility of a latent stage of transformation of cerebral vascular lesions into neurodegenerative ones.

To differentiate the vascular and neurodegenerative genesis of cognitive impairments, especially in advanced dementia, we analyzed the results of the CDT and FCSRT-IR, which assess the specific features of memory impairment.

A moderate negative correlation was established between the values of CDT and the severity of HE ( $r = -0.55287$ ;  $p < 0.05$ ) in patients with RAH (Fig. 3).



**Рис. 2** Результаты БТЛД у больных КАГ и РАГ

**Fig. 2** Results of the FAB test in patients with CAH and RAH

**Таблица 2** Исследование речи у пациентов с КАГ и РАГ (M±SD)

| Показатель (балл)                                          | Группа больных |            | p      |
|------------------------------------------------------------|----------------|------------|--------|
|                                                            | КАГ (n=40)     | РАГ(n=35)  |        |
| Вербальные ассоциации: - литеральные                       | 10,1±2,4       | 9,1±2,3    | <0,05  |
| - категориальные                                           | 11,1±1,8*      | 8,9±2,3*   | <0,001 |
| Различия между категориальными и литеральными ассоциациями | 1,025±1,049    | -0,2±0,797 | <0,001 |

Примечания: \* – отмечены статистически значимые различия между литеральными и категориальными ассоциациями; p – статистическая значимость различий между I и II группами (по U-критерию Манна-Уитни)

**Table 2** Study of speech in patients with CAH and RAH (M±SD)

| Index (score)                                   | Group of patients |            | p      |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------|--------|
|                                                 | CAH (n=40)        | RAH (n=35) |        |
| Verbal associations: - letter                   | 10.1±2.4          | 9.1±2.3    | <0.05  |
| - category                                      | 11.1±1.8*         | 8.9±2.3*   | <0.001 |
| Differences between category and letter fluency | 1.025±1.049       | -0.2±0.797 | <0.001 |

Notes: \* – statistically significant differences between letter and category fluency are noted; p – statistical significance of differences between groups I and II (according to the Mann-Whitney U-test)

Умеренная отрицательная взаимосвязь установлена между значениями ТРЧ и выраженностью ГЭ ( $r=-0,55287$ ;  $p<0,05$ ) у больных с РАГ (рис. 3).

Результаты рис. 3 указывают на имеющие место нарушения зрительно-пространственной организации, памяти и регуляторных функций у пациентов исследованных групп, более выраженные на фоне РАГ, так как общая сумма баллов по ТРЧ оказалась ниже.

Низкие значения ТРЧ у пациентов исследованных групп свидетельствуют о выраженности когнитивных расстройств и об учащении преддементных состояний, особенно на фоне РАГ; с другой стороны, не исключается сочетанное течение сосудистых КН с дегенеративными изменениями головного мозга.

Результаты теста FCSRT-IR у пациентов с РАГ и КАГ представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что: 1) суммарное воспроизведение у пациентов группы РАГ значимо ниже таковых у пациентов с КАГ; 2) свободное воспроизведение было значительно ниже в группе РАГ в сравнении с группой КАГ; 3) снижение ИЭП у пациентов группы РАГ было незначимым ( $p>0,05$ ).

В целом, результаты данного теста указывают на возможность расстройств памяти у пациентов с высоким РРР к лечению не только вследствие вторичных нейродинамических сдвигов, но и нейродегенеративного процесса.

На рис. 4 отражено соотношение значений свободного воспроизведения по тесту FCSRT-IR на фоне низких значений БТЛД.

Как видно из рис. 4, о взаимно-потенцирующем влиянии нейродинамических и нейродегенеративных сдвигов у пациентов РАГ свидетельствует сильная взаимосвязь суммарного значения БТЛД и свободного ( $r=0,817523$ ) и суммарного ( $r=0,705881$ ) воспроизведения по тесту FCSRT-IR.

Сходные результаты были получены при проведении многочисленных исследований, свидетельствующих о причинной роли АГ в развитии когнитивных нарушений различной степени выраженности вплоть до деменции [23, 24].

Skoog I et al (1996), на основании 15-летнего наблюдения за пациентами с АГ пришли к выводу, что исходно высокое АД статистически значимо коррелирует с риском развития деменции [25].

Вахнина НВ с соавт. (2015) при анализе неврологических расстройств отмечают очевидную уязвимость пациентов с АГ к другим заболеваниям пожилого возраста, в том числе и к болезни Альцгеймера [26]. О сравнительно высоком риске развития бо-

The results of Fig. 3 indicate the existing impairment of the visual-spatial organization, memory, and regulatory functions in patients of the studied groups, which were more pronounced in patients with RAH since the total score for CDT was significantly lower in patients with CAH compared to RAH.

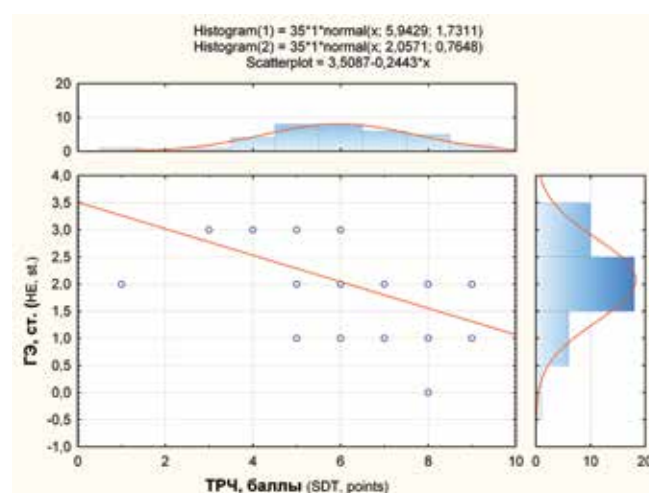
Low CDT values in patients of the studied groups indicate the severity of cognitive disorders and the increase in pre-dementia condition, especially against the background of RAH; on the other hand, a combined vascular origin of cognitive impairment with degenerative changes in the brain may not be excluded.

The results of the FCSRT-IR in patients with RAH and CAH are shown in Table 3.

As it follows from Table 3, 1) the total recall in patients with RAH was significantly lower than in patients with CAH; 2) free recall was significantly lower in patients with RAH compared with CAH; 3) a decrease of the cue efficiency index (CEI) in patients with RAH compared with CAH was insignificant ( $p>0.05$ ).

In general, the results of this test indicate the possibility of

**Рис. 3** Взаимосвязь результатов ТРЧ с выраженностью ГЭ у пациентов с РАГ (no Spearman)



**Fig. 3** Correlation between the results of the CDT and the severity of HE in patients with RAH (according to Spearman correlation test)

**Таблица 3** Специфика нарушений памяти у пациентов с КАГ и РАГ (M±SD)

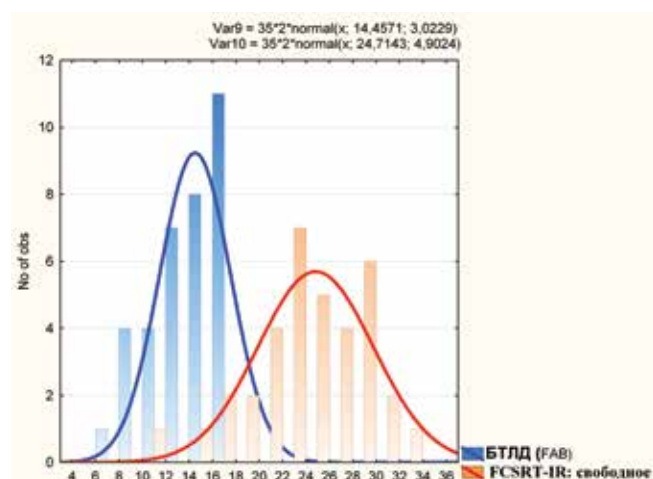
| Показатель                                                    | Группа больных |             | p     |
|---------------------------------------------------------------|----------------|-------------|-------|
|                                                               | КАГ (n=40)     | РАГ (n=35)  |       |
| ТРЧ (0-10 баллов)                                             | 7,1±1,68       | 5,9±1,73    | <0,01 |
| FCSRT-IR, свободное воспроизведение (количество слов)         | 27,2±4,1       | 24,7±4,9    | <0,05 |
| FCSRT-IR, суммарное воспроизведение                           | 39,2±5,3       | 36,4±5,8    | <0,05 |
| ИЭП (свободное воспроизведение/ к суммарному воспроизведению) | 0,692±0,029    | 0,677±0,063 | >0,05 |

Примечания: ИЭП – индекс эффективности подсказки; p – статистическая значимость различий между I и II группами (по U-критерию Манна-Уитни)

**Table 3** Memory impairment in patients with CAH and RAH (M±SD)

| Index                              | Group of patients |             | p     |
|------------------------------------|-------------------|-------------|-------|
|                                    | CAH (n=40)        | RAH (n=35)  |       |
| CDT (0-10 points)                  | 7.1±1.68          | 5.9±1.73    | <0.01 |
| FCSRT-IR, free recall (word count) | 27.2±4.1          | 24.7±4.9    | <0.05 |
| FCSRT-IR, total recall             | 39.2±5.3          | 36.4±5.8    | <0.05 |
| CEI, cue efficiency                | 0.692±0.029       | 0.677±0.063 | >0.05 |

Notes: CEI – cue efficiency index; p – statistical significance of differences between groups I and II (according to the Mann-Whitney U-test)

**Рис. 4** Распределение признаков БТЛД и первичного нарушения памяти по тесту FCSRT-IR у пациентов с РАГ

**Fig. 4** Distribution of signs of FAB and primary memory impairment according to the FCSRT-IR test in patients with RAH

лезни Альцгеймера у пациентов с АГ свидетельствуют и данные других авторов [27, 28]. Это объясняется тем, что сосудистые поражения мозга, связанные с АГ (лакунарные инфаркты, лейкоареоз), могут декомпенсировать бессимптомные стадии болезни Альцгеймера и ускорять её манифестацию. В этой связи, в части случаев когнитивные нарушения у пациентов с АГ носят нейродегенеративный характер [29].

При изучении речи при помощи теста вербальных ассоциаций установлено значительное уменьшение категориальных ( $p < 0,001$ ) слов и снижение среднего различия категориальных и литеральных слов у пациентов с РАГ, что свидетельствует о более выраженном снижении семантической памяти у пациентов с РАГ и может быть признаком трансформации сосудистых поражений головного мозга в нейродегенеративные или их сочетанного течения.

Выраженность когнитивных расстройств и учащение преддементных состояний на фоне РАГ подтверждаются также низкими значениями ТРЧ и не исключают возможности сочетанного

memory disorders in patients with high RDR for treatment not only due to secondary neurodynamic changes but also due to the neurodegenerative process.

Fig. 4 shows the ratio of free recall values according to the FCSRT-IR test against the background of low FAB values.

As can be seen from Fig. 4, the mutually potentiating effect of neurodynamic and neurodegenerative changes in RAH patients are evidenced by a strong correlation between the total FAB value and free ( $r = 0.817523$ ) and total ( $r = 0.705881$ ) recall according to the FCSRT-IR test.

Similar results were obtained in numerous studies indicating the causal role of hypertension in the development of cognitive impairments of varying severity up to dementia level [23, 24].

Skoog I et al (1996), based on a 15-year follow-up of patients with hypertension, concluded that initially high blood pressure statistically significantly correlated with the risk of developing dementia [25].

Vakhnina NV et al (2015) in the analysis of neurological disorders note the obvious vulnerability of patients with AH to other diseases of the elderly age, including Alzheimer's disease [26]. A relatively high risk of developing Alzheimer's disease in patients with AH is also evidenced by the data of other authors [27, 28]. This is explained by the fact that cerebral vascular lesions associated with hypertension (lacunar infarctions, leukoaraiosis) can decompensate the asymptomatic stages of Alzheimer's disease and accelerate its manifestation. In this regard, in some cases, cognitive impairment in patients with AH is neurodegenerative by nature [29].

Word fluency test showed a significant decline in category fluency ( $p < 0.001$ ) and a decreased average difference between category and letter fluency in patients with RAH, which indicates a more pronounced decline in semantic memory in patients with RAH and may be a sign of the transformation of vascular lesions of the brain into neurodegenerative or their combination.

The severity of cognitive disorders and getting more common pre-dementia conditions against the background of RAH are also confirmed by low CDT values and do not exclude the possi-



течения сосудистых КН с нейродегенеративными изменениями головного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая полученные результаты можно отметить, что выраженные когнитивные расстройства, в том числе умеренная деменция, значительно чаще наблюдаются у пациентов с РАГ, чем с КАГ, и сопровождаются учащением неврологических синдромов (пирамидного, мозжечкового, зрительно-пространственного и др.). Изучение регуляторных функций (при помощи БТЛД) и нейродинамических свойств когнитивной деятельности (по тесту ТМТ) показало: во-первых, учащение лобной дисфункции у пациентов с развившейся резистентностью к лечению; во-вторых, при относительной сохранности скорости когнитивной переработки информации и избирательного внимания (по результатам части А теста ТМТ) отмечено нарушение нейродинамических свойств когнитивной деятельности (по результатам части В теста ТМТ) со снижением гибкости мышления, рабочей памяти, контроля активного внимания и торможения, в большей степени выраженных у пациентов с РАГ.

bility of a combined vascular CI with neurodegenerative changes in the brain.

## CONCLUSION

Severe cognitive disorders, including moderate dementia, are much more common in patients with RAH than CAH and are accompanied by an increased incidence of neurological syndromes (pyramidal, cerebellar, visuospatial, etc.). The study of regulatory functions using FAB and neurodynamic features of cognitive activity (according to the TMT test) showed firstly, an increasing frontal dysfunction in patients with developed treatment resistance; secondly, in spite of relative sustain of selective attention and information processing speed (according to the part A of the TMT test), an impairment of the neurodynamic features of cognitive activity (according to the results of part B of the TMT test) was observed with a decline of flexible thinking, working memory, control of active attention and response inhibition which were more pronounced in patients with RAH.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хамидов НХ, Умарова СА, Шаропова НМ. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных изолированной систолической гипертонией пожилого возраста с коморбидной депрессией. *Здравоохранение Таджикистана*. 2014;4:61-8.
2. Гуров АН, Катунцева НА. Уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности в Московской области в 2014 г. *Альманах клинической медицины*. 2015;39(2):11-1.
3. Максимова ТМ, Лушкина НП, Алексеева НЮ, Ломкина ЕА, Саурина ОС, Тельнова ЕА. Оценка медикаментозной терапии при лечении артериальной гипертонии в стационаре. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015;23(1):14-8.
4. Рузиев ОА, Очилова ДА. Особенности течения артериальной гипертонии у больных с дислипидемией. *Биология и интегративная медицина*. 2017;7:66-76.
5. Беркинбаев СФ, Джунусбекова ГА, Мусагалиева АТ, Кошумбаева КМ, Исабекова АХ, Акпанова ДМ и др. Распространённость основных сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей города Алматы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2017;1(1):52-6.
6. Рахмонов РА, Исоева МБ, Косимова ДУ, Ганиева МТ. Артериальная гипертония – фактор риска нарушений мозгового кровообращения. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2018;8(1):124-30.
7. Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6):5-10.
8. Парфёнов ВА. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга (применение нафтидрофурила). *Медицинский совет*. 2015;18:11-6.
9. Сапрыгина ЛВ, Белова ЛА, Машин ВВ, Тараканова ОА, Травина ИВ. Клинико-эпидемиологические характеристики сосудистых заболеваний мозга и их факторов риска у лиц трудоспособного возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014;1:63-7.
10. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА, Богатырёва МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013;5:4-10.

## REFERENCES

1. Khamidov NKH, Umarova SA, Sharopova NM. Strukturno-funktsional'noe sostoyanie miokarda u bol'nykh izolirovannoy sistolicheskoy gipertoniiy pozhilogo vozrasta s komorbidnoy depressiey [Structural and functional state of myocardium in patients with isolated systolic hypertension of elderly with co-morbid depression]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2014;4:61-8.
2. Gurov AN, Katuntseva NA. Uroven' zabolevaemosti tserebrovaskulyarnymi riskami, letal'nosti i smertnosti v Moskovskoy oblasti v 2014 g [The incidence of cerebrovascular diseases, mortality and mortality in the Moscow region in 2014]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;39(2):11-4.
3. Maksimova TM, Lushkina NP, Alekseeva NYu, Lomakina EA, Saurina OS, Telnova EA. Otsenka medikamentoznoy terapii pri lechenii arterial'noy gipertonii v statsionare [The evaluation of medicinal therapy under treatment of arterial hypertension in hospital]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2015;23(1):14-8.
4. Ruziev OA, Ochilova DA. Osobennosti techeniya arterial'noy gipertonii u bol'nykh s dislipidemiye [Features of the course of the arterial hypertension at patients with dislipidemia]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2017;7:66-76.
5. Berkinbaev SF, Dzhunusbekova GA, Musagaliyeva AT, Koshumbaeva KM, Isabekova AKH, Akpanova DM, i dr. Rasprostranennost' osnovnykh serdечно-sosudistyykh zabolevaniy sredi zhiteley goroda Almaty [Prevalence of major cardiovascular diseases among Almaty residents]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2017;1(1):52-6.
6. Rakhmonov RA, Isoeva MB, Kosimova DU, Ganieva MT. Arterial'naya gipertoniiya – faktor riska narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [Arterial hypertension: Risk factor in violations of cerebral circulation]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana*. 2018;8(1):124-30.
7. Shalnova SA, Deev AD. Tendentsii smertnosti v Rossii v nachale XXI veka (po dannym ofitsial'noy statistiki) [Mortality trends in Russia at the beginning of the 21st century (according to official statistics)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011;10(6):5-10.
8. Parfyonov VA. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya khronicheskoy ishemii golovnogogo mozga (primenenie naftidrofurila) [Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (the use of naftidrofuril)]. *Meditsinskiy sovet*. 2015;18:11-6.
9. Saprygina LV, Belova LA, Mashin VV, Tarakanova OA, Travina IV. Kliniko-epidemiologicheskie kharakteristiki sosudistyykh zabolevaniy mozga i ikh faktorov riska u lits trudospobnogo vozrasta [Clinical and epidemiological characteristics of cerebrovascular diseases and their risk factors in people of working age]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014;1:63-7.
10. Stakhovskaya LV, Klyuchikhina OA, Bogatyryova MD, Kovalenko VV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009-2010 gg) [Epidemiology of stroke in Russia based on the results of



11. Суслина ЗА, Варакин ЮА. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2015. 440 с.
12. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с.
13. Шляхто ЕВ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;12:143-228.
14. Вахнина НВ. Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):112-7.
15. Живолупов СА, Самарцев ИН. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека*. 2012;7:93-100.
16. Левин ОС. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции. *Трудный пациент*. 2014;12(5):40-6.
17. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): A risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004-13.
18. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1583-90. <https://doi.org/10.2215/CJN.00550113>
19. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
20. Конради АО. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертензией – время компромисса. *Медицинский совет*. 2013;9(1):17-25.
21. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98:254-61.
22. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
23. Парфёнов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва, РФ: ООО «Группа ремедиум»; 2014. 187 с.
24. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-50.
25. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-5.
26. Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):57-64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64>
27. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1997;277(10):813-7.
28. Мхитарян ЭА, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал*. 2006;(Приложение 1):4-12.
29. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ. Распространённость когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приёма). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:30-5.
- the territorial population register (2009-2010)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013;5:4-10.
11. Suslina ZA, Varakin YuYa. *Klinicheskoe rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistyykh zabolevaniy golovnogo mozga* [Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2015. 440 p.
12. Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2013. 176 p.
13. Shlyakhto EV. Rekomendatsii po vyvayleniyu bol'nykh s arterial'noy gipertenziyey [Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018;12:143-228.
14. Vakhnina NV. Differentsial'nyy diagnoz nevrologicheskogo zabolevaniya u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey [Differential diagnosis of neurological disorders in patients with arterial hypertension]. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):112-117.
15. Zhivolupov SA, Samartsev IN. Sovremennyy klinicheskiy analiz tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy: uzlovy voprosy differentsial'noy diagnostiki i patogeneticheskogo lecheniya [Modern clinical analysis of cerebrovascular diseases: Key issues of differential diagnosis and pathogenetic treatment.]. *Farmateka*. 2012;7:93-100.
16. Levin OS. Sovremennyye podkhody k diagnostike smeshannoy dementsii [Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia]. *Trudnyy patsient*. 2014;12(5):40-6.
17. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): A risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004-13.
18. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1583-90. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.00550113>
19. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691-7. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
20. Konradi AO. Konservativnaya lekarstvennaya terapiya patsientov s rezistentnoy arterial'noy gipertenziyey – vremya kompromissa [Conservative drug therapy for resistant hypertension patients – a time for compromise]. *Meditinskiy sovet*. 2013;9(1):17-25.
21. Fagard RKH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98:254-61.
22. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
23. Parfyonov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow, RF: ООО «Группа ремедиум»; 2014. 187 p.
24. Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Sosudistyye kognitivnye narusheniya: klinicheskie proyavleniya, diagnostika, lechenie [Vascular cognitive impairment: Clinical manifestations, diagnosis, treatment]. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2007;12(5):45-50.
25. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-5.
26. Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Nevrologicheskie rasstroystva u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey [Neurological disorders in patients with arterial hypertension]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015;7(4):57-64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64>
27. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1997;277(10):813-7.
28. Mkhitarян EA, Preobrazhenskaya IS. Bolezn' Al'tsgeymera i tserebrovaskulyarnyye rasstroystva [Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders]. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2006;(Prilozhenie 1):4-12.
29. Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV. Rasprostranennost' kognitivnykh narusheniy pri nevrologicheskikh zabolevaniyakh (analiz raboty spetsializirovannogo ambulatornogo priyoma) [The prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of the work of a specialized outpatient appointment)]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;2:30-5.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шарипова Хурсанд Ёдгоровна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0001-9340-5215

Author ID: 846918

SPIN-код: 5685-9944

E-mail: sharipovakh@mail.ru

**Абдуллоев Фирдавс Назирович**, ординатор отделения неврологии, Городской медицинский центр № 2 им. акад. К.Т. Таджикиева  
ORCID ID: 0000-0001-8622-9831

E-mail: abdulloevfirdavs01@gmail.com

**Сохибов Рахматулло Гуломович**, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-2413-9299

E-mail: rahmatulosokhibov@gmail.com

**Рахимов Джасур Джумабоевич**, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0003-3376-1722

E-mail: jasur5000@yandex.ru

**Гулова Рухшона Махмадшоевна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-4695-223X

E-mail: komron909@mail.ru

**Негматова Гулнара Мансуровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-8309-3999

E-mail: gulya3663@mail.ru

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Шарипова Хурсанд Ёдгоровна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139

Тел.: +992 (935) 811297

E-mail: sharipovakh@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШХЕ, АФН, РДД

Сбор материала: АФН, СРГ, РДД, ГРМ, НГМ

Статистическая обработка данных: ШХЕ, АФН

Анализ полученных данных: ШХЕ, АФН, СРГ, РДД, ГРМ, НГМ

Подготовка текста: АФН, СРГ, РДД, ГРМ, НГМ

Редактирование: ШХЕ

Общая ответственность: ШХЕ

 AUTHOR INFORMATION

**Sharipova Khursand Yodgorovna**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0001-9340-5215

SPIN: 5685-9944

Author ID: 846918

E-mail: sharipovakh@mail.ru

**Abdulloev Firdavs Nazirovich**, Resident of the Department of Neurology, City Medical Center № 2 named after Academician K.T. Tadjhiev  
ORCID ID: 0000-0001-8622-9831

E-mail: abdulloevfirdavs01@gmail.com

**Sokhibov Rakhmatullo Gulomovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-2413-9299

E-mail: rahmatulosokhibov@gmail.com

**Rakhimov Dzhasur Dzhumaboevich**, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-3376-1722

E-mail: jasur5000@yandex.ru

**Gulova Rukhshona Makhmadshoevna**, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-4695-223X

E-mail: komron909@mail.ru

**Negmatova Gulnora Mansurovna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-8309-3999

E-mail: gulya3663@mail.ru

#### Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Sharipova Khursand Yodgorovna**

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139

Tel.: +992 (935) 811297

E-mail: sharipovakh@mail.ru

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShKhYo, AFN, RDD

Data collection: AFN, SRG, RDD, GRM, NGM

Statistical analysis: ShKhYo, AFN

Analysis and interpretation: ShKhYo, AFN, SRG, RDD, GRM, NGM

Writing the article: AFN, SRG, RDD, GRM, NGM

Critical revision of the article: ShKhYo

Overall responsibility: ShKhYo

Поступила

11.07.22

Принята в печать

22.12.22

Submitted

11.07.22

Accepted

22.12.22

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Общественное здоровье и здравоохранение,  
социология и история медицины

Public Health

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-452-462

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

П.В. БЕРЕЖАНСКИЙ<sup>1,2</sup>, А.В. ФАДЕЕВ<sup>3</sup>, Л.Б. ШУБИН<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра аллергологии, иммунологии и социальной адаптологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Одинцовская областная больница, Одинцово, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра патологической анатомии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

**Цель:** оценить возможность создания скрининга факторов риска (ФР) развития аллергического ринита (АР) на основании проведённого эпидемиологического анализа за 5 лет у детей от 0 до 17 лет, проживающих в Одинцовском городском округе.

**Материал и методы:** проведено ретроспективное исследование статистических показателей работы поликлиники и анализ амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом АР за 2017-2021 гг. Проведена оценка инцидентности, превалентности, оценка рисков и шансов реализации ФР.

**Результаты:** в ходе работы выявлены 28 ФР развития АР, сформирована база данных (Свидетельство о регистрации № 2022620939 от 13.04.2022 г.) ФР. Все ФР развития АР как по возможности воздействия на них, так и снижения их эффекта, были разделены на 3 группы: неуправляемые, частично управляемые и управляемые. При оценке относительных рисков и шансов реализации было выявлено, что воздействие ФР оказывается неравномерно в различные возрастные периоды. Определены возрасты с наибольшим шансом реализации ФР. Разработана скрининговая программа.

**Заключение:** понимание эпидемиологической обстановки и знание управляемых ФР реализации АР, воздействующих в различные возрастные периоды, позволил сформировать систему скринингового каскада для раннего выявления АР у детей разных возрастных категорий.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, факторы риска, скрининговый каскад, аллергия, ранняя диагностика.

**Для цитирования:** Бережанский ПВ, Фадеев АВ, Шубин ЛБ. Медико-социальные подходы по совершенствованию системы ранней диагностики и профилактики аллергического ринита на региональном уровне. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):452-62. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-452-462>

## MEDICAL AND SOCIAL APPROACHES TO ENSURE EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF ALLERGIC RHINITIS AT THE REGIONAL LEVEL

P.V. BEREZHANSKIY<sup>1,2</sup>, A.V. FADEEV<sup>3</sup>, L.B. SHUBIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Allergology, Immunology and Social Adaptology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Pathology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Objective:** To evaluate the effectiveness of a screening programme for detecting allergic rhinitis (AR) and its risk factors (RFs) based on a 5-year epidemiological analysis among children ages 0 to 17 years in the Odintsovo urban district in Moscow Oblast, Russia.

**Methods:** A retrospective study of polyclinic facilities' performance indicators and an analysis of outpatient records of patients diagnosed with AR between 2017 and 2021 were carried out. The rates of incidence, prevalence, risks and odds ratios for AR were assessed.

**Results:** A database of identified 28 RFs for AR was registered at the Federal Service for Intellectual Property of the Russian Federation (Rospatent) (Certificate of Registration # 2022620939 dated April 13, 2022). All RFs for AR, in terms of modifiability, were divided into three groups: non-modifiable, partially modifiable and modifiable. When assessing the relative risks and risk probability, it was found that the impact of RFs is uneven in different age groups. Therefore, age groups with the highest risk probability for AR were determined. In addition, a screening program has been developed.

**Conclusion:** Epidemiological research and knowledge of modifiable age-related AR RFs will allow the early detection of AR in children's different age groups through cascade screening programmes.

**Keywords:** Allergic rhinitis, risk factors, screening cascade, allergy, early diagnosis.

**For citation:** Berezhanский PV, Fadeev AV, Shubin LB. Mediko-sotsial'nye podkhody po sovershenstvovaniyu sistemy ranney diagnostiki i profilaktiki allergicheskogo rinита na regional'nom urovne [Medical and social approaches to ensure early diagnosis and prevention of allergic rhinitis at the regional level]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):452-62. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-452-462>

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) является важной медико-социальной и экономической проблемой, в связи с высокой распространённостью среди детского населения [1, 2]. Различные аллергические заболевания встречаются у 25-30% детей [3, 4].

АР представляет одну из наиболее актуальных проблем аллергологии и иммунологии, так как, несмотря на улучшение лечебно-диагностических подходов, число больных остаётся весьма значительным [5, 6]. Ряд исследователей полагает, что влияние АР на качество жизни более значимо, чем при бронхиальной астме [7, 8].

Шахова НВ и соавт. (2018) оценили распространённость и ФР развития АР у детей в возрасте 3-6 лет в пяти городах Алтайского края. На основании полученных данных распространённость АР среди исследуемой популяции оценивалась в 18%. При этом 243 (42,1%) из этих детей имели симптомы конъюнктивита в то время, как фактически подтверждённый диагноз АР был установлен только у 6,4% детей. Было показано, что семейный анамнез АР увеличивает риск его развития в 2,6 раза, а мужской пол увеличивает этот риск в 1,3 раза. Фактическая распространённость активного АР была значительно выше, чем частота подтверждённых с медицинской точки зрения диагнозов этого состояния [9].

Mortz CG et al (2018) отмечают, что распространённость АР увеличилась за последние 10 лет с 63 до 175 человек на 1000 населения. Так же авторы отмечают, что среди лиц с бессимптомной сенсibilизацией в подростковом возрасте у 53-78% во взрослом возрасте развился АР [10].

Таким образом, АР является распространённым заболеванием, оказывающим выраженный эффект на снижение качества жизни детей, а понимание эпидемиологической обстановки и знание факторов риска реализации АР в различные возрастные периоды на конкретных территориях позволит сформировать систему популяционного скринингового каскада для раннего выявления АР у детей разных возрастных категорий.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность создания скрининга факторов риска развития аллергического ринита на основании проведённого эпидемиологического анализа за 5 лет у детей от 0 до 17 лет, проживающих в Одинцовском городском округе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе детского поликлинического отделения Одинцовской областной больницы. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета при Морозовской городской детской клинической больнице (№ 5 от 23 декабря 2021 г.).

Проведено ретроспективное исследование статистических показателей работы поликлиники за 2017-2021 гг., а именно: общее количество прикрепленного населения от 0 до 17 лет, динамика численности прикрепленного населения по годам, общее количество и динамика численности детей с установленным диагнозом АР и находящихся на диспансерном учёте с кодами J30.1, J30.2, J30.3, J30.4 по Международной классификации болезней 10 пересмотра, гендерно-возрастной состав групп детей с АР.

Данные для проведения анализа были получены из основных годовых статистических отчётов по форме № 030-ПО/о-17 («Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних», Приказ Минздрава России от 10.08.2017 г. № 514);

## INTRODUCTION

Allergic rhinitis (AR) among children is a significant medical problem due to its high prevalence and social and economic impact [1, 2]. Moreover, various allergic diseases occur in 25-30% of children [3, 4].

AR is one of the most pressing problems of allergology and immunology since the incidence remains significant despite improving diagnostic and treatment approaches [5, 6]. Furthermore, several researchers believe AR significantly affects the quality of life more than bronchial asthma [7, 8].

Shakhova NV et al (2018) evaluated the prevalence and RFs for AR in children aged 3-6 years in five cities of the Altai Republic, Russia. Based on the data obtained, the prevalence of AR among the studied population was estimated at 18%. At the same time, 243 (42.1%) of these children had conjunctivitis symptoms, while the confirmed diagnosis of AR was established in only 6.4% of children. It was shown that family history and male gender increase the risk for AR by 2.6 and 1.3 times, respectively. The actual prevalence of active AR was significantly higher than the number of confirmed cases [9].

Mortz CG et al (2018) note that the incidence rates of AR have increased over the past ten years from 6.3 to 17.5/1000 person-years. The authors also note that among individuals with asymptomatic sensitisation in adolescence, 53-78% developed AR in adulthood [10].

Thus, AR is a common disease that negatively affects children's quality of life. Therefore, epidemiological research and knowledge of modifiable age-related RFs for AR in different targeted regions will allow early detection of AR in children's various age groups through cascade screening programmes.

## PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the effectiveness of a screening programme for detecting allergic rhinitis and its risk factors based on a 5-year epidemiological analysis among children aged 0 to 17 years in the Odintsovo urban district, Moscow Region, Russia.

## METHODS

The study was performed based on the children's outpatient department of the Odintsovo regional hospital, Moscow Region, Russia. The study protocol was approved by the local ethical committee at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Russia (Protocol # 5 of December 23, 2021).

A retrospective study of performance indicators for the outpatient department between 2017 and 2021 was carried out, including the total polyclinic service area population aged 0 to 17 years, annual population trends in the polyclinic service area, the total number and paediatric population trends of patients in whom the diagnosis of AR was established with codes J30.1, J30.2, J30.3, J30.4 according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) and they were notified. In addition, gender and age distribution in various groups of children diagnosed with AR were analysed.

Consideration is given to the analysis of annual statistical reports made on form No. 030-PO/o-17) according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August



формы № 030-Д/с/о-13 («Сведения о диспансеризации несовершеннолетних», Приказ Минздрава России от 15.02.2013 г. № 72н, приложение 3); Приказа Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»; анализа базы данных из амбулаторных карт всех пациентов; анализа зафиксированных факторов риска и их экспозиции в каждой независимой территории за 2017-2021 гг.

При оценке доказательной базы эффективности нашего исследования выполнялся анализ и синтез информации в каждом временном диапазоне, который был выполнен у 100% пациентов, имеющих АР. Анализ включал отбор, рассмотрение результатов, оценку методологического качества и заполнение отчётных форм и документации. Синтез полученных данных заключался в объединении результатов по каждому году и получении обобщающей оценки ФР в различных возрастных периодах в изучаемой популяции [11].

На основании полученных данных была проведена оценка инцидентности и превалентности по каждому году [12]. В предыдущей работе были оценены: добавочный риск, добавочный популяционный риск, добавочная доля популяционного риска, атрибутивная фракция, относительный риск и отношение шансов. Для каждого показателя были оценены доверительные интервалы [13].

Оценка риска является одновременно качественной и количественной характеристикой вероятности реализации АР под воздействием конкретного ФР или их совокупности. Оценка складывается из нескольких этапов:

- Выявление ФР, приводящих к реализации АР.
- Оценка воздействия и экспозиции ФР.
- Определение качественных характеристик и расчёт количественных показателей оценки ожидаемых эффектов.

В ходе работы определялись и анализировались все имеющиеся ФР (28 ФР) за исследуемый период времени. Далее, все выявленные ФР были объединены в одну базу данных для дальнейшего анализа значимости эффекта воздействия и определение наиболее значимых ФР. В ходе работы была сформирована база данных (Свидетельство о регистрации № 2022620939 от 13.04.2022 г.) ФР. Все ФР развития АР как по возможности воздействия на них, так и снижения их эффекта, были разделены на 3 группы: неуправляемые, частично управляемые и управляемые.

На основании сформированных баз данных проведён статистический анализ посредством пакета компьютерных программ Stata/MP 14.0 for Windows (StataCorp LP, USA) ([www.stata.com](http://www.stata.com)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведённого анализа в Одинцовском городском округе отмечается ежегодный рост общей детской популяции и количества пациентов с рождения до 17 лет с диагнозом АР. Выраженный скачок увеличения частоты АР произошёл в 2020 г. и по отношению к 2017 годом составил +0,231% (прирост населения – 8952 человека). При этом прирост в 2019 году по отношению к 2017 составил +0,052% (прирост населения – 5408 человек), а в 2018 году по отношению к 2017 – составил всего 0,004% (прирост населения – 2021 человек). В 2021 году общее число детского населения составило 62458 человек, и среди них частота встречаемости АР составила 1,575 (ДИ 1,479-1,676), при  $I^2 = 84,73\%$  (ДИ 65,94%-93,15%),  $p < 0,001$ . Общий случайный эффект составил

10, 2017; No. 514n "On the Procedure for Conducting Preventive Medical Examinations of Minors"; form No. 030-D/s/o-13 ("Information on the Medical Examination of Minors"), according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 15, 2013, No. 72n, Appendix 3; Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 16, 2019, No. 302n "On approval of the Procedure for the Follow-Up and Monitoring of Minors, Including During the Period of Training and Education in Educational Organisations"; database analysis from outpatient records of all patients; evaluation of established RFs and exposure to them in each in targeted regions between 2017 and 2021.

When evaluating the available evidence for the effectiveness of the study, time-frame data synthesis and analysis were conducted in all patients with AR. The analysis included sampling, review of results, methodological quality assessment, and completion of report forms and documentation. The synthesis of obtained data included a compilation of annual results and the RFs assessment in different age groups in the study population [11].

Based on the data obtained, an annual incidence and prevalence assessment were carried out [12]. In addition, the following epidemiological parameters estimations were reported in the previous study: attributable and relative risks, population attributable risk, population attributable risk fraction, and odds ratios. In addition, confidence intervals were estimated for each estimated parameter [13].

Risk assessment is a qualitative and quantitative analysis to explore the impact of a particular risk factor or RFs combination on AR causation. The assessment consists of several stages:

- Identification of RFs leading to AR causation.
- Assessing the impact and exposure to RFs.
- Qualitative analysis and calculating quantitative outcome indicators.

All RFs (28) were determined and analysed during the research period. Further, all identified RFs were grouped into a single database for further analysis to evaluate the impactfulness of RFs. During the study, an RFs database was formed, and state registration at the Federal Service for Intellectual Property of the Russian Federation (Rospatent) was obtained (Certificate of Registration # 2022620939 dated April 13, 2022). Furthermore, all RFs for AR, in terms of modifiability, were divided into three groups: non-modifiable, partially modifiable and modifiable.

Based on the created databases, a statistical analysis was conducted using Stata/MP 14.0 for Windows by StataCorp LP, USA ([www.stata.com](http://www.stata.com)).

## RESULTS

According to the analysis results, in the Odintsovo urban district, there is an annual increase in the total child population size and the number of patients aged 0-17 years diagnosed with AR. A remarkable increase in the incidence of AR occurred in 2020 and, in relation to 2017, amounted to +0.231% (population growth – 8952 people). At the same time, the increase in 2019 compared to 2017 was +0.052% (population growth – 5408 people), and in 2018 compared to 2017, it was only 0.004% (population growth – 2021 people). In 2021, the total paediatric population was 62458 children. Among them, the prevalence AR was as follows: adjusted odds ratio (OR) = 1.575 (95% CI: 1.479-1.676),  $I^2 = 84.73\%$  (95% CI: 65.94%-93.15%),  $p < 0.001$ . The random effect (RE) = 1.424



**Таблица 1** Характеристика детского населения (0-17 лет), включённого в исследование**Table 1** Characteristics of the studied paediatric population (children and adolescents aged 0-17 years)

| Показатель<br>Index                                     | Размер<br>выборки<br>Sample size | ОШ<br>OR | 95% ДИ<br>95% CI | Вес показателя в общей совокупности (%)<br>Weight of the indicators in the aggregation (%) |                             |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                         |                                  |          |                  | Фиксированный<br>Fixed                                                                     | Рандомизированный<br>Random |
| 2017                                                    | 52251                            | 1.315    | 1.219-1.416      | 18.15                                                                                      | 19.71                       |
| 2018                                                    | 54272                            | 1.319    | 1.225-1.419      | 18.85                                                                                      | 19.83                       |
| 2019                                                    | 57659                            | 1.367    | 1.273-1.465      | 20.03                                                                                      | 20.02                       |
| 2020                                                    | 61204                            | 1.546    | 1.449-1.647      | 21.26                                                                                      | 20.20                       |
| 2021                                                    | 62458                            | 1.575    | 1.479-1.676      | 21.70                                                                                      | 20.25                       |
| Общий фиксированный эффект<br>Overall fixed effect      | 287844                           | 1.430    | 1.387-1.474      | 100.00                                                                                     | 100.00                      |
| Общий рандомизированный эффект<br>Overall random effect | 287844                           | 1.424    | 1.315-1.537      | 100.00                                                                                     | 100.00                      |

1,424 (ДИ 1,315-1,537). Пик увеличения частоты встречаемости АР пришёлся на рубеж 2019-2020 гг. (табл. 1).

При оценке распространённости и заболеваемости в различные возрастные периоды было выявлено увеличение заболеваемости по округу при взрослении населения, что может говорить о более поздней диагностике АР и снижении настороженности по АР у участковых врачей-педиатров и врачей общей практики.

Одним из путей повышения эффективности противоэпидемиологического обслуживания населения является научная обоснованность планирования профилактических мероприятий и проведение скрининга рисков развития АР. Основой для разработки целенаправленных скрининговых программ являются результаты ретроспективного эпидемиологического анализа и прогнозирования заболеваемости.

В результате проведённого эпидемиологического анализа был выявлен широкий доверительный интервал атрибутивного риска и относительной доли популяционного риска, на основании которых было принято решение провести оценку относительного риска и отношение шансов в зависимости от возраста. При оценке относительных рисков и шансов реализации было выявлено, что воздействие факторов риска оказывается неравномерным в различные возрастные периоды. По наибольшему шансу реализации ФР была проведена возрастная дифференцировка популяции на четыре возрастных группы: дети с рождения до 5 лет, дети 6-7 лет, 8-12 лет и дети старше 13 лет. Именно такая возрастная дифференцировка позволяет оценить вклад каждого ФР в развитие АР.

Сводные данные по факторам риска, актуальным в г. Одинцово, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе детей до 5 лет однозначно оказывают эффект на реализацию АР 10 факторов риска (2 неуправляемых, 6 частично управляемых, 2 управляемых) и 11 однозначно не оказывают эффект. В группе детей 6-7 лет достоверный эффект оказывают влияние на формирование АР 9 факторов (3 неуправляемых, 2 частично управляемых, 4 управляемых) и 11 не оказывают в данном возрасте никакого воздействия. В группе детей 8-12 лет 6 ФР (1 неуправляемый, 2 частично управляемых, 3 управляемых) имеют высокий уровень шанса реализации и 12 никакого эффекта не оказывают. В подростковой группе всего 4 ФР (1 неуправляемый и 3 управляемых) являются важными в формировании АР и 18 факторов риска не обладают доказанным эффектом при реализации АР.

В изучаемой популяции, сформированной по возрастному эффекту воздействия ФР, был выявлен ряд тенденций. Во-первых, с увеличением возраста ребёнка количество ФР, которые

(95% CI: 1.315-1.537). The peak prevalence of AR occurred between 2019 and 2020 (Table 1).

When assessing the prevalence and incidence in different age groups, an increase in the incidence in the district was revealed in elder age groups, which may indicate a delayed diagnosis of AR and low clinical suspicion for AR among district paediatricians and general practitioners.

One of the ways to improve public health epidemiological surveillance is the scientific validation of control measures and screening programmes for AR risks. Therefore, targeted screening programmes developing are based on the results of a retrospective epidemiological analysis and morbidity forecasting.

The epidemiological analysis revealed a wide confidence interval for the attributable risk and population attributable risk fraction, based on which the relative risk and the odds ratios (adjusted for age) were assessed. Furthermore, an uneven impact of RFs in different age groups was found when evaluating the relative risks and odds ratios. Therefore, based on the highest odds ratio, the age categorisation of the children population into four age groups was carried out: ages 0-5 years, ages 6-7 years, ages 8-12 years and ages 13 and above. This age categorisation allows for assessing each risk factor's contribution to the development of AR.

Summary data on relevant RFs in Odintsovo city are presented in Table 2.

As seen from Table 2, in children under five years of age, ten RFs (two non-modifiable, six partially modifiable, and two modifiable) are related to the causation of AR and eleven RFs do not affect the development of AR. In children aged 6-7 years, nine factors (three non-modifiable, two partially modifiable, and four modifiable) significantly affect the development of AR, and eleven RFs do not affect this age group. In children aged 8-12, 6 RFs (1 non-modifiable, two partially modifiable, three modifiable) are significantly associated with the development of AR and 12 RFs are not associated with the causation. In the adolescent group, only 4 RFs (1 non-modifiable and three modifiable) are essential in developing AR, and 18 RFs do not have a proven association with developing AR.

Several trends were identified in the studied population, formed according to the age-related effect of RFs exposure. First, with the increasing age of the child, the number of RFs affecting the development of AR decreases. Secondly, the most significant number of RFs affect children under five years of age (preschool-

**Таблица 2** Возрастная дифференцировка ФР в зависимости от возможности их управления и регулирования

| Группа ФР            | ФР                                                           | Возраст, лет |     |      |     |
|----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|-----|------|-----|
|                      |                                                              | ≤5           | 6-7 | 8-12 | ≥13 |
| Не управляемые       | Отягощённая наследственность                                 | Да           |     |      |     |
|                      | Национальность                                               | Да           |     | Нет  | Нет |
|                      | Отягощённый собственный аллергический анамнез                |              | Да  | Да   | Нет |
|                      | Пол женский                                                  | Нет          | Нет |      | Да  |
|                      | Родился зима/лето                                            |              | Да  | Нет  | Нет |
|                      | Пол мужской                                                  | Нет          | Да  |      | Нет |
| Частично управляемые | Грудное вскармливание менее 2 месяцев                        | Да           | Нет | Нет  | Нет |
|                      | Высшее образование у родителей                               | Нет          | Да  | Нет  |     |
|                      | Частые ОРВИ (более 5 раз старше 7 лет, более 10 раз с 3 лет) |              | Да  | Нет  | Нет |
|                      | Наличие перинатальных поражений центральной нервной системы  | Да           | Нет |      | Нет |
|                      | Высокий уровень стресса                                      | Нет          | Нет | Да   |     |
|                      | Срок гестации (менее 35 недель)                              | Да           |     | Нет  | Нет |
|                      | Социально-экономический уровень семьи высокий                | Да           |     |      | Нет |
|                      | Размер семьи (более 5 человек)                               | Да           | Нет |      | Нет |
|                      | Кесарево сечение                                             | Да           | Нет | Нет  | Нет |
| Управляемые          | Социально-экономический уровень семьи низкий                 | Нет          | Нет | Да   |     |
|                      | Использование компьютера более 2 часов в день                | Нет          | Нет |      | Да  |
|                      | Приём парацетамола и антибиотиков в первые 12 месяцев жизни  | Да           |     | Нет  | Нет |
|                      | Избыток массы тела и ожирение                                | Нет          | Нет |      | Да  |
|                      | Низкий уровень витамина Д (менее 30 нг/мл)                   | Нет          | Нет | Да   |     |
|                      | Проживание в городской среде                                 |              |     | Да   | Нет |
|                      | Проживание возле автомагистралей                             |              | Да  |      | Нет |
|                      | Наличие животных дома и домашней пыли                        |              | Да  | Нет  | Нет |
|                      | Пассивное курение                                            | Нет          |     | Да   |     |
|                      | Вредные привычки                                             | Нет          | Нет | Нет  | Да  |
|                      | Позднее введение прикормов                                   |              | Да  | Нет  | Нет |
|                      | Материнская депрессия                                        | Да           |     | Нет  | Нет |
|                      | Наличие плесени и грибка                                     | Нет          | Да  |      | Нет |

могут повлиять на заболеваемость АР, уменьшается. Во-вторых, наибольшее количество ФР приходится на группы детей до 5 лет дошкольного возраста. В-третьих, большинство факторов, влияющих на возрастную дифференцировку и оказывающих достоверный эффект при реализации АР, являются управляемыми. Таким образом, для проведения анализа ФР в Одинцовском городском округе была выбрана группа управляемых ФР с 2017 по 2021 гг.

В результате ретроспективного анализа было выявлено, что на IV квартал 2021 г. 72% (n=709) детей с АР по данным амбулаторных карт имели управляемые ФР в различные возрастные периоды до постановки диагноза АР. В табл. 3 представлено количество детей с установленным диагнозом АР и количество детей с впервые установленным диагнозом АР на IV квартал 2021 г.

Из табл. 3 следует, что при оценке управляемых ФР, имеющих шанс реализации в каждом конкретном возрастном периоде, было выявлено, что среди всех детей до 5 лет – 48% (n=28) и среди детей с впервые установленным диагнозом АР – 47,6% (n=10) имели управляемые ФР с высоким шансом реализации в данном возрасте. При этом видно, что количество детей с впервые выставленным диагнозом АР и наличием управляемых ФР статистически незначимо выше, чем в общем количестве детей с АР.

При ретроспективном анализе амбулаторных карт данных детей было выявлено, что многие дети имели управляемые ФР реализации АР в предыдущих возрастных периодах и первые симптомы течения АР, но диагноз был установлен в более старшем

возрасте. Thirdly, most age-related RFs substantially affecting developing AR are modifiable. Therefore, modifiable RFs for AR in the Odintsovo urban district were analysed between 2017 and 2021.

Retrospective analysis results revealed that as of the fourth quarter of 2021, 72% of children (n=709) with AR, according to outpatient medical records, had modifiable risk factors in various age groups before the diagnosis of AR was established. Table 3 shows the total number of children diagnosed with AR, including newly diagnosed cases of AR, as of the fourth quarter of 2021.

In Table 3, modifiable RFs are evaluated regarding the risk probability in each age group. It was found that among two groups of children under five years old and children newly diagnosed with AR, both with modifiable RFs and accounting for 48% (n=28) and 47.6% (n=10), respectively, had the highest risk probability. In addition, the number of children in the newly diagnosed AR cases with modifiable RFs is statistically only marginally higher than the total number of children with AR and modifiable RFs.

Retrospective analysis of outpatient records of these children showed that many children had modifiable RFs for AR and initial symptoms of AR in previous age groups. Still, the diagnosis was established only at an older age. Moreover, in the age group when the RFs could affect the causation of AR, children did not get a consultation with a specialty doctor or paediatrician for early diagnosis. Thus, all children with AR at the age of 6-7 years

**Table 2** Age-related distribution of RFs to their modifiability

| RF Group             | RFs                                                                                         | Age, years |     |      |     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|------|-----|
|                      |                                                                                             | ≤5         | 6-7 | 8-12 | ≥13 |
| Non-modifiable       | Hereditary burden                                                                           | Yes        |     |      |     |
|                      | Nationality                                                                                 | Yes        |     | No   | No  |
|                      | History of allergies                                                                        |            | Yes | Yes  | No  |
|                      | Female gender                                                                               | No         | No  |      | Yes |
|                      | Born in winter/summer                                                                       |            | Yes | No   | No  |
|                      | Male gender                                                                                 | No         | Yes |      | No  |
| Partially modifiable | Breastfed less than two months                                                              | Yes        | No  | No   | No  |
|                      | Parents higher education                                                                    | No         | Yes | No   |     |
|                      | Frequent VRIs (more than five times over seven years, more than ten times over three years) |            | Yes | No   | No  |
|                      | Perinatal involvement of the central nervous system                                         | Yes        | No  |      | No  |
|                      | High level of stress                                                                        | No         | No  | Yes  |     |
|                      | Gestational age less than 35 weeks                                                          | Yes        |     | No   | No  |
|                      | High socioeconomic status of the family                                                     | Yes        |     |      | No  |
|                      | Family size (more than five people)                                                         | Yes        | No  |      | No  |
|                      | Caesarean section                                                                           | Yes        | No  | No   | No  |
|                      | Low socioeconomic status of the family                                                      | No         | No  | Yes  |     |
| Modifiable           | Computer use more than 2 hours per day                                                      | No         | No  |      | Yes |
|                      | Taking paracetamol and antibiotics in the first 12 months of life                           | Yes        |     | No   | No  |
|                      | Overweight and obesity                                                                      | No         | No  |      | Yes |
|                      | Insufficient vitamin D (blood levels below 30 ng/mL)                                        | No         | No  | Yes  |     |
|                      | Living in an urban environment                                                              |            |     | Yes  | No  |
|                      | Living near highways                                                                        |            | Yes |      | No  |
|                      | Animals at home and house dust exposure                                                     |            | Yes | No   | No  |
|                      | Passive smoking                                                                             | No         |     | Yes  |     |
|                      | Unhealthy habits                                                                            | No         | No  | No   | Yes |
|                      | Late introduction of complementary feeding                                                  |            | Yes | No   | No  |
|                      | Maternal depression                                                                         | Yes        |     | No   | No  |
|                      | Mould and mildew exposure                                                                   | No         | Yes |      | No  |

возрасте. В возрастном периоде, где данные ФР могли оказывать решающее значение на реализацию АР, дети не попадали на консультацию к узкому специалисту или педиатру с целью ранней диагностики. Так, среди всех детей с АР в возрасте 6-7 лет – 48,7% (n=74) имели управляемые ФР, актуальные для предыдущего воз-

расте. В возрастном периоде, где данные ФР могли оказывать решающее значение на реализацию АР, дети не попадали на консультацию к узкому специалисту или педиатру с целью ранней диагностики. Так, среди всех детей с АР в возрасте 6-7 лет – 48,7% (n=74) имели управляемые ФР, актуальные для предыдущего воз-

расте. В возрастном периоде, где данные ФР могли оказывать решающее значение на реализацию АР, дети не попадали на консультацию к узкому специалисту или педиатру с целью ранней диагностики. Так, среди всех детей с АР в возрасте 6-7 лет – 48,7% (n=74) имели управляемые ФР, актуальные для предыдущего воз-

**Таблица 3** Количество детей с АР в изучаемых подгруппах на IV квартал 2021 г.

| Показатели<br>Indicators                                                                                     | Возраст, лет / Age, years  |                            |                            |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                              | ≤5                         | 6-7                        | 8-12                       | ≥13                        |
| Количество детей с АР / Number of children with AR                                                           | 59                         | 152                        | 465                        | 308                        |
| из них: количество (%) детей, имеющих управляемые ФР<br>of which: number (%) of children with modifiable RFs | 28 (48%)                   | 91 (59.9%)                 | 186 (40%)                  | 203 (65.9%)                |
| Впервые установленный диагноз АР<br>Newly diagnosed AR                                                       | 21                         | 28                         | 87                         | 29                         |
| из них: количество (%) детей, имеющих управляемые ФР<br>of which: number (%) of children with modifiable RFs | 10 (47.5%)                 | 17 (60.7%)                 | 39 (44.8%)                 | 18 (62%)                   |
| p                                                                                                            | >0.05<br>( $\chi^2=0.00$ ) | >0.05<br>( $\chi^2=0.01$ ) | >0.05<br>( $\chi^2=0.71$ ) | >0.05<br>( $\chi^2=0.17$ ) |

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей управляемых ФР между группами «Количество детей с АР» и «Впервые установленный диагноз АР» (по критерию  $\chi^2$ )

**Note:** p – statistical significance of differences in the indicators of modifiable risk factors between the groups "Number of children with AR" and "Newly diagnosed AR" (according to the  $\chi^2$  criterion)

**Table 3** Children diagnosed with AR as of the fourth quarter of 2021

растного периода, в группе 8-12 лет – 43,4% (n=202) и старше 13 лет – 54,5% (n=168).

В ходе анализа амбулаторных карт детей, проживающих на территории Одинцовского городского округа, было выявлено, что 13,5% (n=8425) имеют управляемые ФР развития АР, актуальные для конкретного возрастного периода.

Эффективная скрининговая программа позволила учесть все особенности популяции и провести ежегодную углублённую оценку воздействия ФР у детей. Кроме того, эффективный скрининг может способствовать выявлению лиц из группы риска формирования АР на ранних этапах и направлять их на следующий этап – раннюю диагностику. В свою очередь, ранняя диагностика будет более эффективна, так как на этот этап будут попадать не все дети, а те, которые имеют риск развития АР в конкретном возрасте.

Проведённое нами исследование позволяет предложить следующее. Учитывая отсутствие возможности получить все данные для оценки управляемых ФР из электронных медицинских карт, ввиду широкой распространённости ФР по различным сферам жизнедеятельности детей и вследствие человеческого фактора, программа скрининга должна строиться на выявлении управляемых ФР. При выявлении последних в обозначенные возрастные периоды ребёнок должен направляться на консультацию к педиатру или врачу общей практики с целью оценки симптомов и проведения ранней диагностики. При отсутствии управляемых ФР ребёнок исключается из скрининга до следующего возрастного периода.

Учитывая наличие динамической популяции и широкой территориальной разрозненности, основным методом проведения скрининга будет являться анкетирование родителей или законных представителей ребёнка в различные возрастные периоды.

Для увеличения охвата и удобства анкетированных все анкеты они получают путём приглашения на тест, используя активную ссылку или QR-код. QR-код представлен в электронном формате. На основе тестирования организуется база данных, которая позволяет повторно присылать приглашение на тестирование в следующие возрастные периоды.

Анкетирование проводит врач-педиатр, медицинская сестра педиатрического кабинета в младшем дошкольном возрасте; в старшем дошкольном возрасте – в детском дошкольном учреждении или медицинском кабинете; в младшем и старшем школьном возрастах – в образовательном учреждении или при прохождении ежегодного профилактического осмотра.

По окончании теста все родители получают уведомление об отрицательном или положительном результатах анкетирования на выявление ФР. Порогом принятия решения о направлении на раннюю диагностику является наличие хотя бы одного управляемого ФР развития АР в конкретном возрастном промежутке. Положительный результат скрининга на ФР означает более благоприятный прогноз при раннем выявлении заболевания и в последующей профилактике.

В результате работы были определены особенности проведения анкетирования в каждом возрастном периоде. Все ФР были распределены в алгоритме по величине показателя отношения шансов реализации АР. Построение непрерывной ежегодной скрининговой программы представляет собой скрининговый каскад оценки ФР ребёнка с рождения до 17 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было отмечено выше, АР является достаточно распространённым заболеванием как среди взрослого, так и детского

(n=8425), there are modifiable RFs for AR relevant to a specific age group.

An effective screening program allowed for considering all characteristics of the targeted population and conducting an annual in-depth assessment of the RFs for AR among children. In addition, effective screening can help identify individuals at risk of AR at an early stage and refer them to healthcare centres for early diagnosis. At the same time, early diagnosis will be more effective since only those children at risk of AR at a particular age will be referred to healthcare centres rather than all children indiscriminately.

Our research suggests that given the infeasibility to obtain all data on modifiable RFs from electronic health records, because of a wide range of RF prevalence in different aspects of children's lives and the possible personal factors related to AR, it is the screening programmes that should focus on the detection of modifiable RFs. On detecting the latter in a specific age group, the child should be referred to a paediatrician or general practitioner to evaluate symptoms and make an early diagnosis. If no modifiable RFs are detected, the child is excluded from the screening programme until the child enters the next age group.

Given the dynamics of population growth and vast territorial fragmentation, the primary screening method will be questioning the parents or legal representatives of the child in different age groups.

To increase participant response rates and improve the convenience for the respondents, all questionnaires are distributed by invitation using an active link or a QR code presented in electronic format. Based on the survey, a database is created, making it possible to re-send an invitation to the test in the following age groups.

The survey is conducted by a paediatrician or a pediatric nurse at younger preschool age, at old preschool age – in a preschool institution or a doctor's office; in junior and senior school age – in an educational institution or during annual medical checkups.

At the end of the test, all parents receive a notification about the negative or positive results of the survey regarding RFs. The criterion for referral to healthcare centres for early diagnosis is the presence of at least one modifiable RF for AR in a specific age group. The detection of RFs during screening is associated with subsequent prevention and early disease diagnosis resulting in a better prognosis.

Based on the study results, methods of surveying each age group were developed. For that, all RFs were distributed according to the algorithm based on the value of the odds ratio. In addition, creating an ongoing annual screening programme involves implementing a screening cascade to assess the RFs in children aged 0-17.

## DISCUSSION

As noted above, AR is a common disease among adults and children. However, AR distribution worldwide is uneven and depends on many factors.

Thus, according to studies conducted in various regions of the Russian Federation, the prevalence of AR among children 7-8 and 13-14 years old in the Krasnodar Territory was 25.4% and 40.3%, respectively [14], in Kazan – 22.2% and 29.6%, respectively [15], and in Irkutsk, 29.4% and 38.4%, respectively [16].



населения. Встречаемость данной патологии по регионам мира неодинакова и зависит от многих факторов.

Так, по данным исследований, проведённых на различных территориях Российской Федерации, распространённость АР среди детей 7-8 и 13-14 лет в Краснодарском крае составила 25,4% и 40,3% соответственно [14], в Казани – 22,2% и 29,6% соответственно [15] и в Иркутске – 29,4% и 38,4% соответственно [16].

Тан RR (2017) в своём исследовании показал, что почти 70% пациентов самостоятельно покупают препараты и борются с симптомами АР и только 44,3% из них имеют установленный диагноз АР [17].

Выявлено, что АР у детей и подростков был более распространён в странах с высоким уровнем дохода, но превалирование тяжёлых симптомов было выше в странах с низким уровнем доходов. Большинство детей с симптомами АР в раннем возрасте имеет стойкие симптомы до нескольких лет до постановки диагноза [18, 19].

Hill DA et al (2016) провели ретроспективное исследование с участием 29662 детей, в котором выявили, что частота постановки диагноза АР в течение первого года жизни составила 1%. Ежегодная заболеваемость детей в возрасте от 1 до 5 лет составляла от 3,6% до 4,5%, самая высокая заболеваемость была зарегистрирована в возрасте от 2 до 3 лет, но диагноз был установлен данным детям в более взрослом возрасте [20].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует развивать программы скрининга согласно принципам, сформулированным в 1968 г. Wilson J и Jungner G. В настоящее время под скринингом подразумевается процесс выявления у здоровых людей факторов повышенного риска заболевания или заболевания, которое пока не проявляется клинически. Прошедшим скрининг предоставляется информация о результатах теста, при необходимости выдаётся направление на раннюю диагностику с целью снижения риска заболевания и/или любых осложнений, связанных с заболеванием или состоянием [21].

Наиболее актуальным для «социальных заболеваний» на настоящий момент считается популяционный скрининг, в ходе которого пройти его приглашают значительные группы населения. Важно, что для скрининга должно быть выбрано заболевание, являющееся проблемой для общественного и личного здоровья, которое сопровождается серьёзными последствиями при отсутствии лечения. Построение непрерывной модели учёта или скринингового каскада является единственным и простым в применении способом выявления ФР, способствующих развитию АР у детей. Отличительными чертами скрининга от ранней диагностики в большой популяции детей являются его низкая стоимость и простота проведения, не требующая специальных знаний. Следовательно, скрининг может проводить сотрудник, не обладающий специальными знаниями и навыками. Особенностью программ скрининга является их непрерывность для популяции детей при низких затратах, в отличие от ранней диагностики, которая проводится персонализированно при более высокой стоимости, что позволяет снизить социально-экономическую нагрузку на государственный и частный сектор экономики за счёт выявления групп риска, направления их на раннюю диагностику и проведение ранней профилактики [21, 22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание эпидемиологической обстановки и знание управляемых ФР реализации АР, воздействующих в различные возрастные периоды на конкретных территориях, по-

At the same time, Tan RR (2017) showed that almost 70% of patients use over-the-counter drugs to alleviate symptoms of AR, while only 44.3% have an established AR diagnosis [17].

It was found that paediatric cases of AR were more common in high-income countries, but the prevalence of severe symptoms was higher in low-income countries. In addition, in most children, AR symptoms start at an early age and persist for up to several years before the diagnosis is established [18, 19].

In a retrospective study of 29662 children, Hill DA et al (2016) found that the frequency of AR diagnosis during the first year of life was 1%. The annual prevalence in children aged 1 to 5 years ranged from 3.6% to 4.5%, the highest prevalence was registered at the age of 2 to 3 years, but in these children, the diagnosis of AR was established at a later age [20].

The World Health Organization recommends creating screening programmes according to the principles formulated in 1968 by Wilson J and Jungner G. Currently, screening refers to identifying risk factors for disease development among healthy individuals or a disease that is not yet clinically manifest. Screenings are provided with information about the test results. If necessary, a referral to a specialist for early diagnosis is issued to reduce the risk of the disease development and/or any complications associated with the disease or condition [21].

The most relevant for the so-called "social diseases" now is population screening, during which large population groups are invited to undergo it. It is essential that a disease selected for screening is of public and personal health concern and is accompanied by severe consequences if left untreated. Developing a visual scale analog or a screening cascade is the only easy-to-use way to identify RFs contributing to AR development in children. The distinctive features of screening from early diagnosis in a large population of children are its low cost and ease of implementation, which does not require special knowledge. Therefore, screening can be carried out by an employee who does not need special skills. Furthermore, in contrast to early diagnosis, which is carried out randomly, on an individual basis at a higher cost, screening programmes are characterised by continuity for the population of children at a low cost, which reduces the socio-economic burden on the public and private sectors of the economy by identifying risk groups, referring them to health centres for early diagnosis and prevention [21, 22].

## CONCLUSION

Epidemiological research and knowledge of modifiable age-related AR RFs will allow the early detection of AR in children's different age groups through cascade screening programmes in targeted regions.



зволит сформировать систему скринингового каскада для раннего выявления аллергического ринита у детей разных возрастных категорий.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ревакина ВА. Аллергический ринит у детей. Реалии сегодняшнего времени. *Фарматека*. 2017;1:14-8.
- Хоха РН. Окружающая среда, как фактор риска развития аллергических заболеваний у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;4:59-64.
- Балаболкин ИИ, Терлецкая РН. Аллергическая заболеваемость детского населения в современных экологических условиях. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2013;3:40-5.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Новик ГА, и др. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии: Краткий обзор клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):272-82.
- Dunlop J, Matsui E, Sharma HP. Allergic rhinitis: Environmental determinants. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:367-77.
- Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Гатауллина ГС. Эффективность элиминационно-ирригационной терапии у детей с аллергическим ринитом и рекуррентными респираторными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2021;1(4):93-8.
- Нарзуллаев НУ, Жумаева ЗЖ. Оценка состояния диагностики и лечения аллергического ринита у детей школьного возраста. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(3):183-8.
- Пампура АН, Варламов ЕЕ, Асманов АИ. Возможности повышения качества жизни у детей с аллергическим ринитом и сопутствующей патологией полости носа. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(1):117-20.
- Шахова НВ, Камалтынова ЕМ, Лобанов ЮФ, Ардатова ТС. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста Алтайского края. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;1(9):72-7.
- Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(2):308-17.
- Chatkin J, Correa L, Santos U. External environmental pollution as a risk factor for asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;62:72-89.
- Julian PT, Douglas GA, Moher D. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trial. *BMJ*. 2011;3(43):5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Бережанский ПВ. Выявление факторов риска аллергического ринита у детей разного возраста, проживающих в Центральном федеральном округе. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. 2022;10:167-82. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2022.10.04>
- Григорьева ВВ, Ханферян РА, Сундатова ТВ. Распространённость аллергических заболеваний в Краснодарском Крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006;3-4:23-7.
- Клыкова ТВ, Фассахов РС, Решетникова ИД. Раннее выявление аллергических заболеваний среди школьников города Казани. *Практическая медицина*. 2010;2:149-51.
- Буйнова СН, Дампилова ОВ. Сравнительная оценка распространённости бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в городах Иркутске и Улан-Удэ. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;6:135-7.

## REFERENCES

- Revyakina VA. Allergicheskii rinit u detey. Realii segodnyashnego vremeni [Allergic rhinitis in children. The realities of today]. *Farmateka*. 2017;1:14-8.
- Khokha RN. Okruzhayushchaya sreda, kak faktor riska razvitiya allergicheskikh zabolevaniy u detey [The environment as a risk factor for the development of allergic diseases in children]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;4:59-64.
- Balabolkin II, Terletskaia RN. Allergicheskaya zaboлеваemost' detskogo nasele-niya v sovremennykh ekologicheskikh usloviyakh [Allergic morbidity of the child population in modern environmental conditions]. *Obshchestvennoe zdor-ov'e i zdravookhranenie*. 2013;3:40-5.
- Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, Iliina NI, Kurbacheva OM, Novik GA, i dr. Allergicheskii rinit u detey: printsipy svoevremennoy diagnostiki i effektivnoy terapii: Kratkiy obzor klinicheskikh rekomendatsiy [Allergic rhinitis in children: principles of timely diagnosis and effective therapy: A brief review of clinical guidelines]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2017;14(4):272-82.
- Dunlop J, Matsui E, Sharma HP. Allergic rhinitis: Environmental determinants. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:367-77.
- Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Gataullina GS. Effektivnost' eliminatsionno-ir-rigatsionnoy terapii u detey s allergicheskim rinitom i rekurrentnymi respira-tornymi zabolevaniyami [Effectiveness of elimination-irrigation therapy in children with allergic rhinitis and recurrent respiratory diseases]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;1(4):93-8.
- Narzuллаev NU, Zhumaeva ZZh. Otsenka sostoyaniya diagnostiki i lecheniya allergicheskogo rinita u detey shkol'nogo vozrasta [Evaluation of the state of diagnosis and treatment of allergic rhinitis in schoolchildren]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021;7(3):183-8.
- Pampura AN, Varlamov EE, Asmanov AI. Vozmozhnosti povysheniya kachestva zhizni u detey s allergicheskim rinitom i soputstvuyushchey patologiyey polosti nosa [Opportunities to improve the quality of life in children with allergic rhini-tis and concomitant pathology of the nasal cavity]. *Rossiyskiy allergologiches-kii zhurnal*. 2019;16(1):117-20.
- Shakhova NV, Kamaltynova EM, Lobanov YuF, Ardatova TS. Allergicheskii rinit u detey doshkol'nogo vozrasta Altayskogo kraia [Allergic rhinitis in preschool children of the Altai Territory]. *Byulleten' meditsinskoy nauki*. 2018;1(9):72-7.
- Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(2):308-17.
- Chatkin J, Correa L, Santos U. External environmental pollution as a risk factor for asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;62:72-89.
- Julian PT, Douglas GA, Moher D. The Cochrane Collaboration's tool for as-sessing risk of bias in randomised trial. *BMJ*. 2011;3(43):5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Berezhanskiy PV. Vyyavlenie faktorov riska allergicheskogo rinita u detey raz-nogo vozrasta, prozhivayushchikh v tsentral'nom federal'nom okruge [Identi-fication of risk factors for allergic rhinitis in children of different ages living in the Central Federal District]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki*. 2022;10:167-82. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2022.10.04>
- Grigorieva VV, Khanferyan RA, Sundatova TV. Rasprostranyonnost' allergicheskikh zabolevaniy v Krasnodarskom Krae [The prevalence of allergic diseases in the Krasnodar Territory]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2006;3-4:23-7.
- Klykova TV, Fassakhov RS, Reshetnikova ID. Rannee vyyavlenie allergicheskikh zabolevaniy sredi shkol'nikov goroda Kazani [Early detection of allergic dis-eases among schoolchildren in the city of Kazan]. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;2:149-51.
- Buynova SN, Dampilova OV. Sravnitel'naya otsenka rasprostranyonnosti bronkhial'noy astmy i allergicheskogo rinita u detey v gorodakh Irkutsk i Ulan-Ude [Comparative assessment of the prevalence of bronchial asthma and aller-gic rhinitis in children in the cities of Irkutsk and Ulan-Ude]. *Sibirskiy meditsins-kii zhurnal*. 2013;6:135-7.

17. Tan RR. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: A global phenomenon. *Asthma Res Pract.* 2017;3:8.
18. Нестерова АВ, Потатуркина-Нестерова НИ, Нестеров АС. Современное состояние проблемы аллергического ринита у детей. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;1(5):226.
19. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr.* 2019;23:73-95.
20. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133.
21. Драпкина ОМ, Самородская ИВ. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):90-7.
22. Асманов АИ, Тренева МС, Пампура АН, Мунблит ДБ. Проспективное когортное исследование частоты признаков аллергического ринита у детей г. Москвы в 3- и 4-летнем возрасте. *Кремлёвская медицина.* 2016;3:75-8.
17. Tan RR. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: A global phenomenon. *Asthma Res Pract.* 2017;3:8.
18. Nesterova AV, Potaturkina-Nesterova NI, Nesterov AS. Sovremennoe sostoyanie problemy allergicheskogo rinita u detey [The current state of the problem of allergic rhinitis in children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;1(5):226.
19. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr.* 2019;23:73-95.
20. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133.
21. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Screening: terminologiya, printsipy i mezhdunarodnyy opyt [Screening: Terminology, principles and international experience]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2019;22(1):90-7.
22. Asmanov AI, Treneva MS, Pampura AN, Munblit DB. Prospektivnoe kogortnoe issledovanie chastoty priznakov allergicheskogo rinita u detey g. Moskvy v 3- i 4-letnem vozraste [Prospective cohort study of the frequency of signs of allergic rhinitis in children in Moscow at the age of 3 and 4 years]. *Kremlyovskaya meditsina.* 2016;3:75-8.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бережанский Павел Вячеславович**, кандидат медицинских наук, заведующий пульмонологическим отделением, Морозовская детская городская клиническая больница; ассистент кафедры аллергологии, иммунологии и социальной адаптации, Российский университет дружбы народов  
ORCID ID: 0000-0001-5235-5303  
SPIN-код: 1480-9900  
E-mail: p.berezhanskiy@mail.ru

**Фадеев Андрей Васильевич**, кандидат медицинских наук, главный врач, Одинцовская областная больница  
ORCID ID: 0000-0003-2255-6926  
SPIN-код: 1780-9951  
E-mail: Fadan66@mail.ru

**Шубин Леонид Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Ярославский государственный медицинский университет  
ORCID: 0000-0003-4562-7731  
SPIN-код: 8021-7289  
E-mail: lbsh@yandex.ru

## Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует



## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Бережанский Павел Вячеславович**  
кандидат медицинских наук, заведующий пульмонологическим отделением, Морозовская детская городская клиническая больница; ассистент кафедры аллергологии, иммунологии и социальной адаптации, Российский университет дружбы народов

119049, Российская Федерация, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9  
Тел.: +7 (915) 1455013  
E-mail: p.berezhanskiy@mail.ru



## AUTHOR INFORMATION

**Berezhanskiy Pavel Vyacheslavovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Assistant of the Department of Allergology, Immunology and Social Adaptology, Peoples' Friendship University of Russia  
ORCID ID: 0000-0001-5235-5303  
SPIN: 1480-9900  
E-mail: p.berezhanskiy@mail.ru

**Fadeev Andrey Vasilievich**, Candidate of Medical Sciences, Head Physician of the Odintsovo Regional Hospital  
ORCID ID: 0000-0003-2255-6926  
SPIN: 1780-9951  
E-mail: Fadan66@mail.ru

**Shubin Leonid Borisovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathology, Yaroslavl State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4562-7731;  
SPIN: 8021-7289  
E-mail: lbsh@yandex.ru

## Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest



## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Berezhanskiy Pavel Vyacheslavovich**  
Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Assistant of the Department of Allergology, Immunology and Social Adaptology, Peoples' Friendship University of Russia

119049, Russian Federation, Moscow, 4th Dobryninskiy lane, 1/9  
Tel.: +7 (915) 1455013  
E-mail: p.berezhanskiy@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БПВ, ШЛБ  
Сбор материала: ФАВ  
Статистическая обработка данных: ФАВ  
Анализ полученных данных: БПВ, ШЛБ  
Подготовка текста: БПВ, ФАВ  
Редактирование: БПВ, ШЛБ  
Общая ответственность: БПВ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BPV, ShLB  
Data collection: FAV  
Statistical analysis: FAV  
Analysis and interpretation: BPV, ShLB  
Writing the article: BPV, FAV  
Critical revision of the article: BPV, ShLB  
Overall responsibility: BPV

*Поступила* 06.10.22  
*Принята в печать* 22.12.22

*Submitted* 06.10.22  
*Accepted* 22.12.22

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Онкология, лучевая терапия

Oncology

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-463-470

## КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

Н.А. МУХСИНЗОДА<sup>1</sup>, С.Г. УМАРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский онкологический научный центр, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Кафедра онкологии и лучевой диагностики, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить опыт проведения комплексной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) по результатам первого пилотного выполнения визуального скрининга в Республике Таджикистан.

**Материал и методы:** первый пилотный организованный визуальный скрининг в двух крупных районах республики Таджикистан проведён в 2016 г. В данном исследовании приняло участие 68391 женщин целевых групп, из которых 26691 (39%) из района Кушониён и 41700 (61%) из района Б. Гафуров. Согласно алгоритму организованного визуального скрининга были выполнены расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование и биопсия с гистологическим исследованием.

**Результаты:** по результатам проведённых тестов было выявлено 0,24% (164/68391) случаев ЦИН, 0,03% (20/68391) случаев рака шейки матки (РШМ) ( $p < 0,001$ ). Поражения лёгкой степени LSIL выявлены в 99 случаях (70 у женщин района Б. Гафуров и 29 пациенток района Кушониён), поражение тяжёлой степени HSIL – в 65 случаях (у 59 женщин района Б. Гафуров и 6 женщин района Кушониён). Больные с гистологически подтверждённой предраковой патологией и РШМ были направлены на амбулаторное и стационарное лечение.

**Заключение:** стратегия организованного визуального скрининга «выявление-диагностика-лечение», рекомендованная ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами, является оптимальной для выполнения в условиях Республики Таджикистан на национальном уровне.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, визуальный скрининг, визуальный метод VIA/VILI, кольпоскопическое исследование.

**Для цитирования:** Мухсинзода НА, Умарова СГ. Комплексная диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):463-70. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-463-470>

## COMPLEX DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

N.A. MUKHSINZODA<sup>1</sup>, S.G. UMAROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Cancer Research Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study the experience of a comprehensive diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) based on the results of the first pilot visual screening in the Republic of Tajikistan.

**Methods:** The first pilot visual screening in two large districts of the Republic of Tajikistan was carried out in 2016. A total of 68,391 women of the target groups took part in this study, of which 26,691 (39%) were from the Kushoniyon district and 41,700 (61%) from the B. Gafurov district. According to the algorithm of organized visual screening, extended colposcopy, cytological examination, and biopsy with histological examination were performed.

**Results:** According to the results of the tests performed, in 164 cases (0.24%) CIN was diagnosed, while in 20 cases (0.03%) cervical cancer (CC) was detected ( $p < 0.001$ ). Mild low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) lesions were detected in 99 cases (70 women from B. Gafurov district and 29 patients from Kushoniyon district), while severe high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) were detected in 65 cases (59 women from B. Gafurov district and 6 women from Kushoniyon district). Patients with histologically confirmed precancerous pathology and cervical cancer were referred for outpatient and inpatient treatment.

**Conclusion:** The strategy of organized visual screening "detection-diagnosis-treatment", recommended by WHO for countries with limited resources, is optimal for implementation in the conditions of the Republic of Tajikistan at the national level.

**Keywords:** Cervical intraepithelial neoplasia, visual screening, VIA/VILI visual method, colposcopy.

**For citation:** Mukhsinzoda NA, Umarova SG. Kompleksnaya diagnostika tservikal'noy intraepitelial'noy neoplazii v Respublike Tadjikistan [Complex diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):463-70. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-463-470>



## ВВЕДЕНИЕ

В основе этиопатогенеза развития рака шейки матки (РШМ) заложены канцерогенные генотипы папилломавирусной инфекции. Процесс канцерогенеза протекает стадийно через развитие предраковой патологии, носящей название цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН; CIN). По официальным статистическим данным, из более 570 тысяч новых случаев РШМ 85% приходится на развивающиеся страны, где до сих пор не внедрены вакцинация и скрининговые программы. РШМ со средним возрастом 45-48 лет ежегодно уносит жизни более 0,3 млн. женщин с тенденцией к увеличению числа случаев и омоложением возраста женщин [1, 2].

В Республике Таджикистан за период 2010-2020 гг. РШМ имел устойчивую тенденцию роста с колебанием ежегодной заболеваемости в пределах 4,7-8,7 на 100 тыс. женского населения и пиком по возрастной заболеваемости в возрастной группе 45-54 года [3]. Поэтому внедрение вакцины против папилломавирусной инфекции существенно влияет на эпидемиологическую ситуацию развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста [4].

Для выявления предраковой патологии и РШМ в системе здравоохранения различных стран в зависимости от экономической ситуации практикуются разные методы скрининга, среди которых наиболее приемлемыми ВОЗ одобрил три основных: вирусологический, цитологический и визуальный [4, 5]. Для стран с ограниченными ресурсами ВОЗ рекомендует проведение визуального скрининга, согласно стратегии «выявление-лечение». Оценка ситуации по профилактике РШМ в Таджикистане показала, что проведение организованного визуального скрининга является оптимальной для страны [6]. Дальнейший экономический анализ различных методов скрининга показал, что страна имеет достаточный потенциал для организации пост-скрининговой диагностики [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить опыт проведения комплексной диагностики по результатам первого пилотного выполнения визуального скрининга в Республике Таджикистан.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на базе Республиканского онкологического научного центра (РОНЦ) Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Первый пилотный организованный визуальный скрининг в двух крупных районах Республики Таджикистан проведён в 2016 г. В данном исследовании приняло участие 68391 женщин целевых групп (основная группа), из которых 26691 (39%) из района Кушонён и 41700 (61%) из района Б. Гафуров.

Критерии включения – здоровые женщины в возрасте 30-49 лет, районы были отобраны по численности населения (не менее 200 тыс. человек) и по высоким показателям заболеваемости РШМ. Критерии исключения – пациентки с заболеваниями репродуктивной системы. Количество женщин, прошедших организованный визуальный скрининг, составило 68391 с процентом охвата 94,2% [8, 9]. Основанием для проведения визуального теста послужило письменное согласие пациентки участия в скрининге. В качестве контрольного района был отобран Пенджикентский район, где визуальный скрининг не был проведён. Критерии включения и исключения женщин контрольной группы были сопоставимы с основной группой.

## INTRODUCTION

The etiopathogenesis of cervical cancer (CC) is based on carcinogenic genotypes of human papillomavirus infection. The process of carcinogenesis proceeds in stages through the development of a precancerous pathology called cervical intraepithelial neoplasia (CIN). According to official statistics, out of more than 570,000 new cases of cervical cancer, 85% are being diagnosed in developing countries where vaccination and screening programs have not yet been introduced. CC with an average age of patients 45-48 years annually takes the lives of more than 0.3 million women with a tendency to increase the number of cases and rejuvenate the age of women [1, 2].

In the Republic of Tajikistan for the period, 2010-2020 CC had a steady growth trend with annual incidence fluctuating within 4.7-8.7 per 100,000 of the female population and the highest age-specific incidence in the age group of 45-54 years [3]. Therefore, the introduction of a vaccine against papillomavirus infection significantly affects the epidemiological situation in the development of cervical cancer in women of reproductive age [4].

To detect precancerous pathology and CC in the healthcare system of various countries, depending on the economic situation, different screening methods are practiced, among which the most acceptable are three main ones approved by WHO: virological, cytological, and visual [4, 5]. For countries with limited resources, the WHO recommends imaging screening as a part of a detection-treatment strategy. An assessment of the situation for the prevention of CC in Tajikistan showed that organized visual screening was optimal for the country [6]. Further economic analysis of various screening methods showed that the country had sufficient potential to organize post-screening diagnostics [7].

## PURPOSE OF THE STUDY

To study the experience of complex diagnostics based on the results of the first pilot implementation of visual screening in the Republic of Tajikistan.

## METHODS

This study was carried out in the Republican Cancer Research Center (RCRC) of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan.

The first pilot visual screening in two large districts of the Republic of Tajikistan was carried out in 2016. A total of 68,391 women of the target groups (main group) took part in this study, of which 26,691 (39%) were from the Kushoniyon district and 41,700 (61%) from the district B. Gafurov.

Inclusion criteria – healthy women aged 30-49 years, the districts were selected by population (at least 200 thousand people) and by high rates of CC. Exclusion criteria – patients with diseases of the reproductive system. The number of women who underwent organized visual screening was 68,391 with a coverage rate of 94.2% [8, 9]. Written consent to participate in the screening was provided. The Penjikent region was selected as a control region, where visual screening was not carried out. The inclusion and exclusion criteria for women in the control group were comparable to those in the main group.

As a result of the screening, 2,958 (4.3%) women with positive and doubtful visual tests were identified and sent to the

В результате проведённого скрининга было выявлено 2958 (4,3%) женщин с положительными и сомнительными визуальными тестами, которые были направлены в районные центры репродуктивного здоровья для углублённой диагностики. Согласно алгоритму организованного визуального скрининга были выполнены расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование и биопсия с гистологическим исследованием.

Для проведения визуального теста были использованы одноразовые наборы зеркал для осмотра влагалища и шейки матки с окраской с применением свежеприготовленного 3% водного раствора Люголя (VILI) или уксусной кислоты (VIA).

В проведении скрининга приняли участие 150 учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в составе которых работали обученные 57 семейных врачей и 220 медицинских сестёр. Визуальный тест был внедрён в каждом медицинском доме и сельском центре здоровья. В учреждениях ПМСП была внедрена документация по первичной регистрации и направлению на следующее звено здравоохранения.

Комплексная диагностика выполнялась в районных центрах репродуктивного здоровья, которые были оснащены специальным оборудованием, а специалисты были обучены правильной диагностике и взятию проб и/или биопсийного материала на проведение цитологического и/или гистологического исследования. Цитологическое и гистологическое исследования выполнялись в оснащённых морфологических лабораториях областных онкологических учреждений или РОНЦ.

Женщины, направленные для прохождения углублённой диагностики, сначала подверглись расширенной кольпоскопии, которая выполнялась с помощью диагностических систем KS-02 и KN-2200-B. Тест считался положительным, если после окрашивания по методу VIA или VILI сохранялся бледный участок с чёткими границами, что свидетельствовало о большой вероятности наличия ЦИН или РШМ.

После кольпоскопического исследования при выявлении патологических очагов выполнялся забор из цервикального канала для цитологической верификации. Для оценки цитологических результатов использовали систему Bethesda (CША).

Кольпоскопическое исследование завершалось взятием биопсийного материала при появлении характерной аномальной картины по результатам визуального теста. Зачастую биопсийный материал был получен путём проведения лечебной процедуры – петлевой электроэксцизии при помощи высокочастотного электрохирургического аппарата «ФОТЕК E81M» производства Российской Федерации.

Вирусологическое тестирование было исключено из данного исследования, в связи с ограничением доступа сельского населения к данному виду тестирования.

Все данные были учтены при помощи специально разработанной анкеты, где были внесены 38 параметров, которые были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок ( $\pm m$ ) для количественных признаков. Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Уилкоксона и U-критерию Манна-Уитни, для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$ . Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 2958 случаев сомнительных и положительных результатов визуального теста 2,4% (635/26691) составили из района Кушо-

district reproductive health centers for in-depth diagnostics. According to the algorithm of organized visual screening, extended colposcopy, cytological examination, and biopsy with histological examination were performed.

For the visual test, disposable sets of speculums were used to examine the vagina and cervix, stained using freshly prepared 3% Lugol aqueous solution (VILI) or acetic acid (VIA).

The screening was performed with the participation of 150 primary health care facilities (PHC), which included 57 trained family doctors and 220 nurses. The visual test has been implemented in every medical institution and rural health center. Documentation for primary registration and referral to the next level of health care has been introduced in PHC facilities.

Comprehensive diagnostics were carried out in district reproductive health centers, which were equipped with special equipment, and specialists were trained in correct diagnostics and taking samples and/or biopsy material for cytological and/or histological examination. Cytological and histological studies were performed in equipped morphological laboratories of regional oncological institutions or RCRC.

Women referred for in-depth diagnostics first underwent extended colposcopy, which was performed using the diagnostic systems KS-02 and KN-2200-B. The test was considered positive if, after staining by the VIA or VILI method, a pale area with clear boundaries was seen, which indicated a high probability of having CIN or CC.

After colposcopic examination, if pathological foci were detected, sampling from the cervical canal was performed for cytological verification. Cytological results were evaluated using the Bethesda system (USA).

The colposcopic study was completed by taking a biopsy material when a characteristic abnormal picture appeared according to the results of a visual test. Often, biopsy material was obtained during loop electroexcision using a high-frequency electrosurgical device FOTEK E81M, manufactured in the Russian Federation.

Virological testing was excluded from this study due to the limited access of the rural population to this type of testing.

All data were taken into account using a specially designed questionnaire, where 38 parameters were entered, which were subjected to statistical processing using the STATISTICA 6.0 application package. Absolute values were presented as mean values (M) and their standard errors ( $\pm m$ ) for quantitative assessment. Paired comparisons of absolute values were carried out using the Wilcoxon T-test and the Mann-Whitney U-test, and the  $\chi^2$  test was used to determine differences between groups in terms of qualitative characteristics. The null hypothesis was denied at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 2,958 cases of doubtful and positive results of the visual test, 2.4% (635/26,691) were from the Kushoniyon district and 5.6% (2,323/41,700) cases were from the B. Gafurov district. Further, women with dubious and positive tests were sent to the regional reproductive health centers for in-depth diagnostics (Table 1).

According to the results of the colposcopic examination, the total number of women referred for cytological examination was 1,450 (49%).

ниен и 5,6% (2323/41700) случаев – из района Б. Гафурова. Далее, женщины с сомнительными и положительными тестами были направлены в районные центры репродуктивного здоровья для углублённой диагностики (табл. 1).

По результатам кольпоскопического исследования общее количество женщин, направленных на цитологическое исследование, составило 1450 (49%).

После интерпретации цитологических результатов по системе Bethesda были получены результаты, представленные в табл. 2: нормальная картина (NILM) – 962 (66,3%), атипические клетки плоского эпителия неясного генеза (ASCUS) в 323 случаях (22,3%), интраэпителиальная неоплазия лёгкой степени (LSIL) – в 114 случаях (7,9%), интраэпителиальная неоплазия тяжёлой степени (HSIL) – 42 случаев (2,9%) и цитограмма с карциномой – 9 случаев (0,6%).

На гистологическое исследование больные направлялись после расширенной кольпоскопии и получения чётких границ неокрашенного поражённого участка. Всего по полученным положительным результатам кольпоскопии с визуальным тестом и цитологии в 329 случаях женщинам были выставлены показания к биопсии, что составило 11,1% от общего количества женщин, у которых был выявлен положительный визуальный тест.

Результаты гистологических исследований приведены в табл. 3. При этом были выявлены поражения лёгкой степени LSIL в 99 случаях (70 у женщин района Б. Гафуров и 29 пациенток района Кушониён), поражение тяжёлой степени HSIL – в 65 случаях (у 59 женщин района Б. Гафуров и 6 женщин района Кушониён).

After interpreting the cytological results using the Bethesda system, the obtained results were presented in Table 2: negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) – 962 (66.3%), atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in 323 cases (22.3%), LSIL – in 114 cases (7.9 %), HSIL – 42 cases (2.9%) and cytogram with carcinoma – 9 cases (0.6%).

Patients were referred for histological examination after extended colposcopy and obtaining clear boundaries of the unstained affected area. In total, according to the obtained positive results of colposcopy with a visual test and cytology, in 329 cases, women were sent for a biopsy, which accounted for 11.1% of the total number of women who had a positive visual test.

The results of histological studies are shown in Table. 3. At the same time, LSIL was detected in 99 cases (70 in women from the B. Gafurov district and 29 patients from the Kushoniyon district), HSIL was detected in 65 cases (in 59 women from the B. Gafurov district and 6 women from the Kushoniyon district).

The level of detection of CIN+CC in patients referred for colposcopy in the Kushoniyon district was 5.5% of the number of positive VIA/VILI tests. A similar situation was noted in the B. Gafurov district, where the level of detection of CIN+CC was 5.5% of the number of positive VIA/VILI tests. Similar detection results indicate a good level of screening quality in both pilot districts.

The incidence rate of precancerous pathology among women in the Kushoniyon district was 30.6 per 100,000 female population, in the B. Gafurov district – 71.2, and the total rate for both

**Таблица 1** Результаты комплексной диагностики

**Table 1** Results of complex diagnostics

| Показатели<br>Indicators                                                                        | Показатели двух пилотных районов<br>Indicators of the two pilot districts |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Расширенная кольпоскопия / Extended colposcopy                                                  | 2958 (4.3%)                                                               |
| Цитологическое исследование / Cytological examination                                           | 1450 (49%)                                                                |
| Гистологическое исследование / Histological examination                                         | 329 (11.1%)                                                               |
| ЦИН / CIN                                                                                       | 164/68391 (0.24%)                                                         |
| Показатель ЦИН на 100 тыс. женского населения / CIN rate per 100,000 female population          | 55.6                                                                      |
| РШМ / CC                                                                                        | 20                                                                        |
| Показатель РШМ на 100 тыс. женского населения / CC indicator per 100 thousand female population | 6.8                                                                       |
| Отношение ЦИН к РШМ / The ratio of CIN to cervical cancer                                       | 8.2                                                                       |
| Выявляемость ЦИН / Detectability of CIN                                                         | 0.24%                                                                     |
| Выявляемость РШМ / Detectability of CC                                                          | 0.03%                                                                     |
| Выявляемость ЦИН+РШМ по VIA/VILI / Detection of CIN+CC by VIA/VILI                              | 0.27%                                                                     |

**Таблица 2** Результаты цитологических исследований в основной и контрольной группах

**Table 2** The results of cytological studies in the main and control groups

| Показатели<br>Indicators | Основная группа<br>Main group  |                                  | Оба района<br>Both districts | Контрольная группа<br>Control group | p     |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------|
|                          | Кушониён<br>Kushoniyon (n=478) | Б. Гафуров<br>B. Gafurov (n=972) | n=1450                       | Пенджикент<br>Penjikent (n=80)      |       |
| NILM                     | 316                            | 646                              | 962 (66.3%)                  | 60 (75%)                            | >0.05 |
| ASCUS                    | 112                            | 211                              | 232 (22.3%)                  | 11 (13.8%)                          | >0.05 |
| LSIL                     | 38                             | 76                               | 114 (7.9%)                   | 7 (8.8%)                            | >0.05 |
| HSIL                     | 12                             | 30                               | 42 (2.9%)                    | 2 (2.5%)                            | >0.05 |
| CC                       | 0                              | 9                                | 9 (0.6%)                     | 0                                   |       |

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

**Note:** p – statistical significance of the difference in indicators between groups (according to the  $\chi^2$  criterion)

**Таблица 3** Распределение предраковой патологии среди женщин пилотных районов

| Показатели<br>Indicators    | Кушониён<br>Kushoniyon | Б. Гафуров<br>B. Gafurov | Оба района<br>Both districts | p      |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|--------|
| LSIL (CIN I)                | 29 (0.1%)              | 70 (0.17%)               | 99                           | >0.05  |
| HSIL (CIN II, III, in situ) | 6 (0.02%)              | 59 (0.04%)               | 65                           | >0.05  |
| ИТОГО / TOTAL (n=164)       | 35/26,691 (0.13%)      | 129/41,700 (0.31%)       | 164/68,391 (0.24%)           | <0.001 |

Уровень выявляемости ЦИН+РШМ от количества направленных на кольпоскопию больных в районе Кушониён составил 5,5% от числа положительных тестов VIA/VILI. Аналогичная ситуация отмечена в районе Б. Гафуров, где уровень выявляемости ЦИН+РШМ составил 5,5% из числа положительных тестов VIA/VILI. Одинаковый результат выявляемости свидетельствует о хорошем уровне качества скрининга в обоих пилотных районах.

Показатель заболеваемости предраковой патологией среди женщин района Кушониён составил 30,6 на 100 тысяч женского населения, в районе Б. Гафуров – 71,2, совокупный показатель по обоим районам – 55,6. Этот показатель превышает показатель выявляемости РШМ в районе Кушониён в 7 раз, в районе Б. Гафуров в 8,6, по обоим районам в 8,2 раз, что указывает на прогностическую значимость скрининга РШМ.

Все больные с выявленной предраковой патологией и РШМ были направлены в онкологические учреждения для получения дальнейшего лечения. Кроме того, результатом организованного скрининга в двух пилотных районах явилась высокая доля выявления фоновых и доброкачественных заболеваний шейки матки. Всего в двух районах было обнаружено 691/2958 (23,4%) фоновых и доброкачественных заболеваний шейки матки, из которых в районе Кушониён 211/635 (33,2%), в районе Б. Гафуров 480/2323 (20,7%) женщин, которые были направлены для дальнейшего лечения в районные центры репродуктивного здоровья или специализированные учреждения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный алгоритм пилотного организованного визуального скрининга в Республике Таджикистан основан на стратегии ВОЗ «выявление-диагностика-лечение». В настоящем исследовании диагностическому компоненту указанной стратегии было уделено особое место с акцентом на гистологическое подтверждение ЦИН. Стратегия ВОЗ «выявление-лечение», рекомендованная для сельской и труднодоступной местности, для Таджикистана не может быть приемлемой моделью и может служить в качестве исключения только для ограниченной горной местности.

Согласно данным других авторов, применение для скрининга исключительно одного теста (вирусологического, цитологического или визуального) не может обеспечить полную выявляемость ЦИН. Так, Гасангусейнова ЖА и соавт. (2022) отмечают, что в связи с недостаточным опытом специалистов, а также низким качеством забора материала в 37,6% случаев выявлены ошибки цитологического исследования. Лишь в 1,2% случаев цитологический метод позволил своевременно и точно диагностировать ЦИН высокой степени [10]. Во многих странах принят единый стандарт применения 3 тестов: визуальный осмотр, цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование. В случае положительного результата одного теста, выполняют другой, при совпадении положительных результатов тестов – приступают к лечению [4, 11-13]. В настоящем исследовании данная стратегия соблюдается с выполнением вирусологического теста на уровне учреждений ПМСП с гистологической верификацией на этапе комплексной диагностики. Это

**Table 3** Distribution of precancerous pathology among women in pilot districts

districts – was 55.6. This indicator exceeded the detection rate of CC in the Kushoniyon district by 7 times, in the B. Gafurov district by 8.6 times, in both districts by 8.2 times, which indicates the prognostic significance of CC screening.

All patients with identified precancerous pathology and CC were referred to oncological institutions for further treatment. In addition, the result of organized screening in two pilot districts was a high rate of detection of underlying and benign diseases of the cervix. In total, 691/2958 (23.4%) background and benign diseases of the cervix were found in two districts, of which 211/635 (33.2%) women in the Kushoniyon district, and 480/2323 (20.7%) in the B. Gafurov district were referred for further treatment to district reproductive health centers or specialized institutions.

## DISCUSSION

The developed algorithm for pilot-organized visual screening in the Republic of Tajikistan is based on the WHO strategy "detection-diagnosis-treatment". In the present study, the diagnostic component of this strategy was given special attention with an emphasis on histological confirmation of CIN. The WHO "detection-treatment" strategy recommended for rural and hard-to-reach areas cannot be an acceptable model for Tajikistan and can serve as an exception only for limited mountainous areas.

According to other authors, the use of only one test (virological, cytological or visual) for screening cannot provide full detection of CIN. Therefore, Gasanguseynova ZHA et al (2022) noted that due to the insufficient experience of specialists, as well as the poor quality of material sampling, cytological examination errors were detected in 37.6% of cases. Only in 1.2% of cases, the cytological method made it possible to timely and accurately diagnose high-grade CIN [10]. In many countries, a single standard for the use of 3 tests has been adopted: visual examination, cytological examination, and HPV testing. In the case of a positive result of one test, another test is performed; if the positive results of the tests coincide, treatment is started [4, 11-13]. In the present study, this strategy is followed with the implementation of a virological test at the level of PHC facilities with histological verification at the stage of complex diagnostics. This results in resource savings as the second test is only performed as a confirmation test. Considering the results obtained, complex diagnostics made it possible to increase the detection of CIN to an optimal level.

## CONCLUSION

Comprehensive diagnosis of CIN plays a key role in the implementation of the screening strategy "detection-diagnosis-treatment" and improves the effectiveness and quality of the organized visual screening of CC. The developed algorithm for complex diagnostics has a number of advantages and is an integral addition to screening measures to identify the maximum number of positive and doubtful cases and allows to:



приводит к экономии ресурсов, так как второй тест выполняется только в качестве подтверждающего теста. Судя по полученным результатам, комплексная диагностика позволила повысить выявляемость ЦИН до оптимального уровня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная диагностика ЦИН имеет ключевую роль в реализации стратегии скрининга «выявление-диагностика-лечение» и позволяет повысить эффективность, результативность и качество проведенного организованного визуального скрининга РШМ. Разработанный алгоритм комплексной диагностики имеет ряд преимуществ и является неотъемлемым дополнением к скрининговым мероприятиям для выявления максимального количества положительных и сомнительных случаев и позволяет:

1. Верифицировать положительные и сомнительные случаи с исключением ложно-положительных случаев ЦИН.
2. Выявить случаи РШМ на более ранних стадиях заболевания.
3. Одновременно выявить сопутствующую патологию и своевременно направить пациентку на лечение.
4. Улучшить качество проводимых учреждениями ПМСП визуальных тестов путём обеспечения обратной связи по полученным результатам диагностики.
5. Повысить эффективность, точность и обеспечить высокую степень выявляемости.
6. Своевременное выявление предраковой патологии обеспечивает своевременное лечение на предотвратимых стадиях.
7. Обеспечить диспансерное наблюдение выявленных случаев ЦИН.
8. Улучшить востребованность и качество работы цитоморфологических лабораторий.
9. Улучшить показатели заболеваемости и смертности от РШМ и получить возможность управлять ими на национальном уровне.
10. Обеспечить финансовую устойчивость и широкий доступ населения к скринингу РШМ.

Таким образом, стратегия организованного визуального скрининга «выявление-диагностика-лечение», рекомендованная ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами, где в качестве диагностического компонента выполняется комплекс пост-скрининговой диагностики, является оптимальной для выполнения в условиях Республики Таджикистан на национальном уровне. До настоящего времени ресурсы системы здравоохранения ограничены для применения вирусологического теста для сельского населения.

1. Verify positive and doubtful cases with the exclusion of false-positive cases of CIN.
2. Identify cases of CC at earlier stages of the disease.
3. Simultaneously identify comorbidities and promptly refer patients for treatment.
4. Improve the quality of visual tests conducted by PHC facilities by providing feedback on the diagnostic results obtained.
5. Improve efficiency, and accuracy and provide a high degree of detection.
6. Detect precancerous pathology and provide timely treatment at preventable stages.
7. Provide dispensary observation of identified cases of CIN.
8. Improve the demand for and quality of work in cytomorphological laboratories.
9. Improve morbidity and mortality rates from CC and be able to manage them at the national level.
10. Ensure financial sustainability and wide access of the population to CC screening.

Thus, the strategy of organized visual screening "detection-diagnosis-treatment", recommended by WHO for countries with limited resources, where a complex of post-screening diagnostics is performed as a diagnostic component, is optimal for implementation in the conditions of the Republic of Tajikistan at the national level. So far, health system resources are limited and do not allow the application of the virological test to the rural population.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вирус папилломы человека и рак шейки матки [электронный ресурс]. ВОЗ. 2019: 4. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-pak](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-pak)
2. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/©International Agency for Research on Cancer>. 2018: 12.
3. Абдугаффарова НА. Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(2): 69-77.

## REFERENCES

1. Virus papillomy cheloveka i rak sheyki matki [elektronnyy resurs]. VOZ. 2019: 4. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-rak](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-rak) [Human papillomavirus and cervical cancer]. WHO. 2019: 4. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
2. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/©International Agency for Research on Cancer>. 2018: 12.
3. Abdugaffarova NA. Sostoyanie zaboлеваemosti rakom sheyki matki v Respublike Tadjikistan [The state of the incidence of cervical cancer in the Republic of Tajikistan]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2022;18(2):69-77.



4. Мирзоев АС, Назурдинов АБ, Турсунов РА, Азизов ЗА. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по её внедрению в Таджикистане. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(3):139-47.
5. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice – 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization. 2014.
6. Комплексная борьба с раком шейки матки. Руководство по основам практики [электронный ресурс]. ВОЗ. 2021: 23. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/383452/c4gep-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/383452/c4gep-rus.pdf)
7. Жылкайдарова А. Отчёт Миссии по оценке реализации проекта по профилактике рака шейки матки в Таджикистане. Душанбе: 2018. 20 с.
8. Абдугаффарова НА. Роль цитоморфологических исследований в скрининге рака шейки матки в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии*. 2022;68(2):232-8.
9. Мухсинзода НА, Умарова СГ. Первые результаты лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):324-30. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-324-330>
10. Гасангусейнова Ж, Гасанбекова З, Исаева З. Оптимизация цитологического скрининга заболеваний шейки матки. *Норвежский журнал развития международной науки*. 2022;78(1):22-4.
11. Юлдашева ДЮ, Аскарова УЖ, Ахмедова ГА. Отягочающие факторы, способствующие персистенции ВПЧ у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Биология и интегративная медицина*. 2017;2:55-63.
12. Draft global strategy for WHO. 2019. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cerv-cancer-elimn-strategy-16dec-12pm.pdf>.
13. Safaiean M, Wright TC Jr, Stoler MH, Ranger-Moore J, Rehm S, Aslam S, et al. The improving primary screening and colposcopy triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):278.e1-278.e16.
4. Mirzoev AS, Nazuridinov AB, Tursunov RA, Azizov ZA. Epidemiologicheskie aspekty vliyaniya vaksiny protiv virusa papillomy cheloveka v profilaktike raka sheyki matki v global'nom mashtabe i rekomendatsii po eyo vnedreniyu v Tadjikistane [Epidemiological aspects of the impact of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cervical cancer on a global scale and recommendations for its implementation in Tajikistan]. *Vestnik Smolenskoys gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2019;18(3):139-47.
5. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice – 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization. 2014.
6. Kompleksnaya bor'ba s rakom sheyki matki. Rukovodstvo po osnovam praktiki. *Elektronnyy resurs* [Comprehensive fight against cervical cancer. Guide to the fundamentals of practice]. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/383452/c4gep-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/383452/c4gep-rus.pdf)
7. Zhylkaydarova A. Otchet Missii po otsenke realizatsii proekta po profilaktike raka sheyki matki v Tadjikistane [Report of the Mission to evaluate the implementation of the project for the prevention of cervical cancer in Tajikistan]. Dushanbe: 2018. 20 p.
8. Abdugaffarova NA. Rol' tsitomorfoloicheskikh issledovaniy v skringinge raka sheyki matki v Respublike Tadjikistan [The role of cytomorphological studies in cervical cancer screening in the Republic of Tajikistan]. *Voprosy onkologii*. 2022;68(2):232-8.
9. Mukhsinzoda NA, Umarova SG. Pervye rezul'taty lecheniya tservikal'noy intraepitelial'noy neoplazii v Respublike Tadjikistan [The first results of the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(3):324-30. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-324-330>
10. Gasanguseynova Zh, Gasanbekova Z, Isayeva Z. Optimizatsiya tsitologicheskogo skringinga zabolevaniy sheyki matki [Optimization of cytological screening for cervical diseases]. *Norvezhskiy zhurnal razvitiya mezhnunarodnoy nauki*. 2022;78(1):22-4.
11. Yuldasheva DYU, Askarova UZH, Akhmedova GA. Otyagoshchayushchie faktory, sposobstvuyushchie persistirovaniyu VPCH u zhenshchin s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziyami [Aggravating factors, contributing persistence of HPV in women with cervical intraepithelial neoplasia]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2017;2:55-63.
12. Draft global strategy for WHO. 2019. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cerv-cancer-elimn-strategy-16dec-12pm.pdf>.
13. Safaiean M, Wright TC Jr, Stoler MH, Ranger-Moore J, Rehm S, Aslam S, et al. The improving primary screening and colposcopy triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):278.e1-278.e16.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мухсинзода Нилуфар Абдукажхорвна**, врач-онкогинеколог, отделение репродуктологии, Республиканский онкологический научный центр  
ORCID ID: 0000-0002-8285-9091  
SPIN-код: 6837-6437  
Author ID: 1135265  
E-mail: Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

**Умарова Саида Гайратовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-5795-7503  
SPIN-код: 4808-1066  
Author ID: 1062229  
E-mail: saida.umarova@bk.ru

## Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHOR INFORMATION

**Mukhsinzoda Nilufar Abdulkakhhorovna**, Oncogynecologist, Department of Reproductology, Republican Cancer Research Center  
ORCID ID: 0000-0002-8285-9091  
SPIN: 6837-6437  
Author ID: 1135265  
E-mail: Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

**Umarova Saida Gayratovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-5795-7503  
SPIN: 4808-1066  
Author ID: 1062229  
E-mail: saida.umarova@bk.ru

## Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мухсинзода Нилуфар Абдукаххоровна**

врач-онкогинеколог, отделение репродуктологии, Республиканский онкологический научный центр

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Абуали Сино, 58

Тел.: +992 (777) 002135

E-mail: Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Mukhsinzoda Nilufar Abdukakhkhorovna**

Oncogynecologist, Department of Reproductology, Republican Cancer Research Center

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Abuali Sino str., 58

Tel.: +992 (777) 002135

E-mail: Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: МНА, УСГ

Сбор материала: МНА

Статистическая обработка данных: МНА, УСГ

Анализ полученных данных: МНА, УСГ

Подготовка текста: МНА, УСГ

Редактирование: УСГ

Общая ответственность: МНА

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: MNA, USG

Data collection: MNA

Statistical analysis: MNA, USG

Analysis and interpretation: MNA, USG

Writing the article: MNA, USG

Critical revision of the article: USG

Overall responsibility: MNA

*Поступила*

*07.10.22*

*Принята в печать*

*22.12.22*

*Submitted*

*07.10.22*

*Accepted*

*22.12.22*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

## EXPERIMENTAL RESEARCH

### Урология и андрология

### Urology and Andrology

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-471-478

# УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ЭКСТРАВЕЗИКАЛЬНОЙ РЕИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКА

Х.М. МИРАКОВ<sup>1</sup>, Х. ИБОДОВ<sup>1</sup>, Р. РОФИЕВ<sup>1</sup>, А.Р. ДАВЛАТОВ<sup>2</sup>, З.Р. АБДУЛЛОЕВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра детской хирургии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Комплекс здоровья «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>3</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** усовершенствовать методику экстравезикальной реимплантации мочеточника на экспериментальных животных.

**Материал и методы:** эксперименты проведены на 21 кролике породы Фландр. Первоначально создана модель уретерогидронефроза (УГН) путём алкоголизации мочеточника по методу Я.В. Гудынского в пузырной части мочеточника. Через 21 день животным была проведена экстравезикальная реимплантация мочеточника по методике, усовершенствованной коллективом авторов.

**Результаты:** стенты были удалены на 20-ые сутки эндоскопически. С целью исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса произведена цистография с контрастом, при которой рефлюкс не был выявлен. Для исключения обструкции, на 30-е, 60-е и 90-е сутки после операции произведено УЗИ мочевого пузыря, при котором наличия УГН не отмечено. На 90-ые сутки подопытным животным была произведена резекция зоны анастомоза с целью гистологического исследования. При этом, было выявлено следующее: диаметр пересаженного сегмента соответствовал нормальному размеру мочеточника кролика, имело место незначительное утолщение стенки мочеточника, гипертрофия и внутриклеточная гиперплазия.

**Заключение:** экспериментально доказана эффективность и безопасность применения экстравезикальной реимплантации мочеточника с антирефлюксной защитой.

**Ключевые слова:** мочеточник, уродинамика, обструкция, уретерогидронефроз, мегауретер.

**Для цитирования:** Мираков ХМ, Ибодов Х, Рофиев Р, Давлатов АР, Абдуллоев ЗР. Усовершенствование метода экстравезикальной реимплантации мочеточника. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):471-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-471-478>

## OPTIMIZATION OF THE SURGICAL TECHNIQUE OF EXTRAVESICAL URETERAL REIMPLANTATION

Kh.M. MIRAKOV<sup>1</sup>, Kh. IBODOV<sup>1</sup>, R. ROFIEV<sup>1</sup>, A.R. DAVLATOV<sup>2</sup>, Z.R. ABDULLOEV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Surgery, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> Health Complex «Istiklol», Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>3</sup> Central Research Laboratory, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To optimize the technique of extravesical ureteral reimplantation in experimental animals.

**Methods:** Experiments were carried out on 21 Flanders rabbits. Initially, ureterohydronephrosis (UHN) was modeled by alcoholization of the ureter in its vesical part according to the method of Ya.V. Gudynsky. After 21 days, the animals underwent extravesical ureteral reimplantation using the technique optimized by the team of urologists.

**Results:** The stents were removed endoscopically on the 20<sup>th</sup> day. In order to exclude vesicoureteral reflux, contrast cystography was performed, in which reflux was not detected. To exclude obstruction, on the 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, and 90<sup>th</sup> days after the operation, an ultrasound scanning of the urinary system was performed, in which the presence of UHN was not noted. On the 90<sup>th</sup> day, the experimental animals underwent resection of the anastomotic zone for histological examination. It was found that the diameter of the transplanted segment corresponded to the normal size of the rabbit ureter, there was a slight thickening of the ureteric wall, its hypertrophy, and intracellular hyperplasia.

**Conclusion:** The effectiveness and safety of the proposed method of extravesical ureteral reimplantation with antireflux protection has been experimentally proven.

**Keywords:** Ureter, urodynamics, obstruction, ureterohydronephrosis, megaureter.

**For citation:** Mirakov KhM, Ibodov Kh, Rofiev R, Davlatov AR, Abdulloev ZR. Usovshenstvovanie metoda ekstravezikal'noy reimplantatsii mochetchnika [Optimization of the surgical technique of extravesical ureteral reimplantation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):471-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-471-478>

## ВВЕДЕНИЕ

С учётом сложности лечения врождённого уретерогидронефроза (УГН) специалисты прибегают к применению новых методов лечения, одним из которых является этапный метод коррекции. Частота послеоперационных осложнений после одноэтапной неоимплантации мочеточника колеблется от 8% до 40%, а летальность после повторных операций достигает 9% [1-3].

Необходимо отметить, что многие отечественные и зарубежные учёные приводят данные о том, что до настоящего времени вопросы коррекции нарушений уродинамики дистальных отделов мочеточников у детей полностью не решены и остаются во многом дискуссионными. «Золотым стандартом» в лечении данной патологии до сих пор считается хирургический метод [4-7].

Сложность данной патологии заключается в том, что нет единого подхода к выбору способов лечения, а именно, к каким методам прибегнуть – малоинвазивным, оперативным или консервативным. Изучая обструктивные процессы в пузырно-уретеральном сегменте у детей после рождения с расширением мочеточников, исследователи пришли к выводу, что с ростом детей признаки УГН в большинстве случаев могут самостоятельно регрессировать. Примерно у 20% детей могут сохраняться процессы обструкции, которые требуют проведения малоинвазивного или хирургического лечения [8-11]. По некоторым данным, органическая обструкция терминального отдела мочеточника, при которой необходимо проведение хирургического лечения, встречается у 10-12% детей [1-3].

Показанием к оперативному лечению УГН являются прогрессирование расширения мочеточника, частые обострения хронического воспалительного процесса в почках, а также немаловажное значение имеет появление признаков нарушения функции почек [12-16].

Сущность оперативного лечения мегауретера заключается в устранении обструкции, создании нормальной уродинамики и профилактики развития пузырно-мочеточникового рефлюкса. Всё это можно достичь как открытым оперативным лечением, так и эндоскопически. Из открытых хирургических методов предпочтение отдаётся неоимплантации мочеточника в мочевой пузырь методами Козна или Политано-Лидбеттера. До сегодняшнего дня результаты лечения мегауретера остаются недостаточно удовлетворительными. Положительные результаты разными авторами отмечены в 23-85% [11-13]. Частота послеоперационных осложнений после первичной операции составляют от 8% до 40%, а при повторных операциях эта цифра увеличивается до 70% [2-5, 17, 18]. В этой связи, в последнее время интересы хирургов направлены на поиск менее травматичных методов лечения.

Таким образом, дальнейшие исследования по изучению результатов консервативного и/или оперативного лечения, внедрению новых миниинвазивных методов коррекции, выбору оптимального доступа в зависимости от анатомических и анамнестических особенностей каждого пациента с врождённым нарушением уродинамики дистального отдела мочеточника, снижению осложнений являются актуальными. Всё это наталкивает на мысль о поиске новых или усовершенствовании имеющихся методов коррекции обструкции дистальных отделов мочеточников у детей.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Усовершенствовать методику экстравезикальной реимплантации мочеточника на экспериментальных животных.

## INTRODUCTION

Given the complexity of the treatment of congenital ureterohydronephrosis (UHN), urologists are looking for new treatment techniques, one of which is a multi-staged correction method. The frequency of postoperative complications after one-stage neo-implantation of the ureter ranges from 8% to 40%, and mortality after repeated operations reaches 9% [1-3].

It should be noted that many local and foreign scientists provide evidence that currently the issues of correcting urodynamic disorders of the distal ureters in children have not been completely resolved and remain largely debatable. The surgical method is still considered the "gold standard" in the treatment of this pathology [4-7].

The complexity of this pathology is due to the absence of a common approach to the choice of treatment technique between minimally invasive, surgical, or conservative methods. Studying obstructive processes in the vesicoureteral segment in children with dilated ureters, the researchers conclude that with age, the signs of UHN in most children may regress on their own. Approximately 20% of children may have an obstruction that requires minimally invasive or surgical treatment [8-11]. According to some data, organic obstruction of the terminal ureter, which requires surgical treatment, occurs in 10-12% of children [1-3].

Indications for surgical treatment of UHN are the progression of ureteral dilation, frequent exacerbations of a chronic inflammatory process in the kidneys, and the appearance of signs of impaired renal function [12-16].

The surgical treatment of megaureter is aimed at eliminating obstruction, providing normal urodynamics, and preventing the development of vesicoureteral reflux which can be achieved by open or endoscopic surgery. Among the open surgical methods, preference is given to neo-implantation of the ureter into the bladder using the Cohen or Politano-Leadbetter technique. To date, the results of megaureter treatment remain insufficiently satisfactory. Positive results were noted by different authors in 23-85% [11-13]. The frequency of postoperative complications after primary surgery ranges from 8% to 40%, and with repeated operations, this figure increases to 70% [2-5, 17, 18]. In this regard, recently the interests of surgeons have been directed to the search for less traumatic methods of treatment.

Thus, further studies on the results of conservative and/or surgical treatment, the introduction of new minimally invasive correction methods, the choice of optimal access depending on the anatomical and anamnestic features of each patient with congenital disorders of the distal ureter urodynamics, and the reduction of complications are relevant. Searches for new methods of correction of obstruction of the distal part of the ureters in children or optimization of the existing ones are of vital importance.

## PURPOSE OF THE STUDY

To optimize the technique of extravesical ureteral reimplantation in experimental animals.

## METHODS

The experiments were carried out on 21 Flanders breed rabbits weighing from 6 to 7 kg in the Central Research Laboratory of the Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sino.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 21 кролике породы Фландр весом от 6 до 7 кг в Центральной научно-исследовательской лаборатории Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Директивой 2010/63/EU (22 сентября 2010 г.) и были одобрены Локальным этическим комитетом при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино (протокол № 1 от 18.01.2019 г.).

Первоначально была создана модель УГН путём алкоголизации мочеточника по методу Я.В. Гудынского у пузырной части мочеточника с одной стороны. По истечении 20 дней было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевыделительной системы, при котором обнаружено расширение чашечно-лоханочной системы до  $15,0 \pm 3,0$  мм, а также диаметра мочеточника на всём протяжении до  $5,0 \pm 0,2$  мм (рис. 1).

После алкоголизации мочеточника в течении 3-4 дней у кроликов отмечалось неадекватное поведение, которое проявлялось в повышенной агрессивности и беспокойстве. Через 21 день животные были оперированы – проведена экстравезикальная реимплантация мочеточника по методике, разработанной коллективом авторов клиники детской хирургии (рис. 2).

Доступ к мочеточнику производился в пахово-подвздошной области. Послойно вскрывалась околопузырная клетчатка, и обнажался расширенный в проксимальном и склерозированный в дистальном отделе мочеточник (рис. 3А), который выделялся у стенки мочевого пузыря и отсекался. Рана мочевого пузыря ушивалась двухслойным викриловым швом. Затем производился разрез по задней стенке мочевого пузыря в косопоперечном направлении длиной до 2,5 см с таким расчётом, чтобы нижний угол разреза доходил параллельно до места отсечённого мочеточника; при этом глубина раны была в пределах мышечных слоёв мочевого пузыря до пролабирования слизистой (рис. 3В). Далее выполнялись перфорация слизистой мочевого пузыря и подведение к ране конца резецированного мочеточника. Затем в мочеточник и мочевой пузырь вставлялся стент (рис. 4). В последующем, мочеточник тремя П-образными викриловыми швами фиксировался к стенке мочевого пузыря на глубину 5 мм от края раны (рис. 5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все животные выжили, и осложнений, связанных с обезболиванием и операцией, не отмечено. Контроль правильной поста-

All experiments were performed in accordance with Directive 2010/63/EU (September 22, 2010) and were approved by the Local Ethical Committee at Avicenna Tajik State Medical University (protocol No. 1 dated January 18, 2019).

Initially, UHN was modeled by alcoholization of the ureter at its vesical part on one side using the method of Ya.V. Gudynsky. After 20 days, an ultrasound examination of the urinary system was performed, which revealed an expansion of the pyelocaliceal system up to  $15.0 \pm 3.0$  mm, as well as the diameter of the ureter throughout the entire length up to  $5.0 \pm 0.2$  mm (Fig. 1).

After alcoholization of the ureter for 3-4 days, rabbits showed inadequate behavior, with increased aggressiveness and anxiety. After 21 days, the animals underwent extravesical ureteral reimplantation using the technique developed by the team of surgeons from the Pediatric Surgery Clinic (Fig. 2).

Access to the ureter was made in the inguinal-iliac region. The perivesical tissue was opened in layers, and the ureter, dilated in the proximal and sclerosed in the distal section, was exposed (Fig. 3A), separated from the wall of the bladder, and cut off. The bladder wound was sutured with a two-layer Vicryl suture. Then, an incision was made along the posterior wall of the bladder in an oblique transverse direction up to 2.5 cm long, so that the lower angle of the incision reached parallel to the site of the cut-off ureter; at the same time, the depth of the wound was within the muscular layers of the bladder to the extent of the prolapse of the mucosa (Fig. 3C). Next step was perforation of the bladder mucosa and bringing the end of the resected ureter to the wound area. Then a stent was inserted into the ureter and bladder (Fig. 4). Subsequently, the ureter was fixed with three U-shaped vicryl sutures to the bladder wall to a depth of 5 mm from the wound edge (Fig. 5).

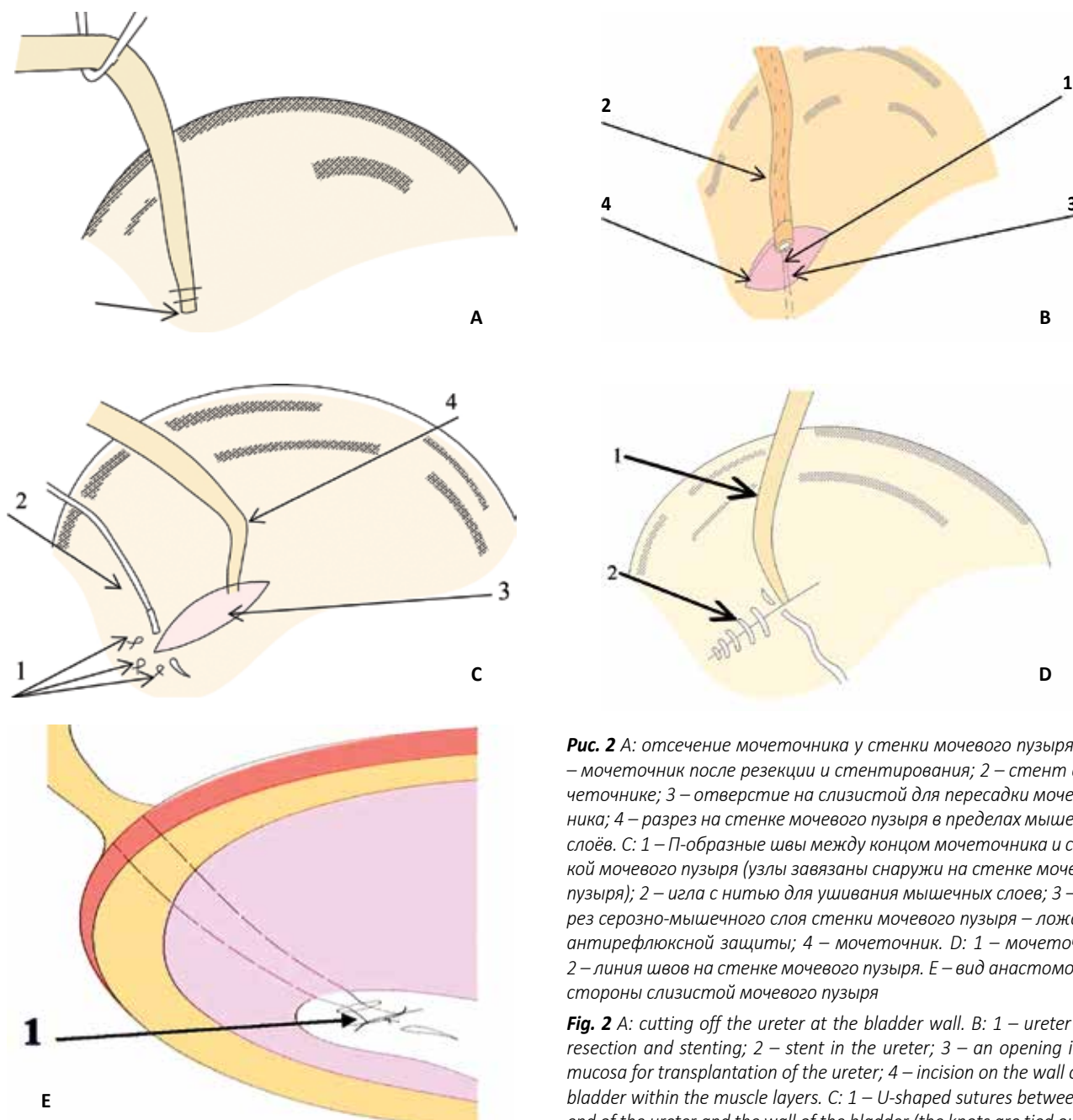
## RESULTS AND DISCUSSION

All animals survived, and there were no complications associated with anesthesia and surgery. The control of the correct placement of the stent after the operation was carried out using plain radiography of the urinary system (Fig. 6). The stents were removed on the 20<sup>th</sup> day endoscopically. To exclude obstruction, on the 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, and 90<sup>th</sup> days after the operation, an ultrasound

**Рис. 1** Ультразвуковая картина УГН. А: 1 – расширенный проксимальный отдел правого мочеточника; 2 – расширенная лоханка правой почки; 3 – гидрокаликоз правой почки. В: расширенный дистальный отдел мочеточника (жёлтая стрелка)

**Fig. 1** Ultrasound scan of UHN in rabbits. А: 1 – expanded proximal segment of the right ureter; 2 – expanded pelvis of the right kidney; 3 – hydrocalicosis of the right kidney. В: dilated distal part of the ureter (yellow arrow)





**Рис. 2** А: отсечение мочеточника у стенки мочевого пузыря. В: 1 – мочеточник после резекции и стентирования; 2 – стент в мочеточнике; 3 – отверстие на слизистой для пересадки мочеточника; 4 – разрез на стенке мочевого пузыря в пределах мышечных слоёв. С: 1 – П-образные швы между концом мочеточника и стенкой мочевого пузыря (узлы завязаны снаружи на стенке мочевого пузыря); 2 – игла с нитью для ушивания мышечных слоёв; 3 – разрез серозно-мышечного слоя стенки мочевого пузыря – ложа для антирефлюксной защиты; 4 – мочеточник. D: 1 – мочеточник; 2 – линия швов на стенке мочевого пузыря. E – вид анастомоза со стороны слизистой мочевого пузыря

**Fig. 2** A: cutting off the ureter at the bladder wall. B: 1 – ureter after resection and stenting; 2 – stent in the ureter; 3 – an opening in the mucosa for transplantation of the ureter; 4 – incision on the wall of the bladder within the muscle layers. C: 1 – U-shaped sutures between the end of the ureter and the wall of the bladder (the knots are tied outside on the wall of the bladder); 2 – needle with thread for suturing the muscle layers; 3 – incision of the serous-muscular layer of the bladder wall – a bed for antireflux protection; 4 – ureter. D: 1 – ureter; 2 – line of sutures on the wall of the bladder. E – view of the anastomosis from the side of the bladder mucosa

новки стента после операции осуществлялся методом обзорной рентгенографии мочевыводящей системы (рис. 6). Стенты были удалены на 20-е сутки эндоскопически. Для исключения обструкции, на 30-е, 60-е и 90-е сутки после операции произведено УЗИ мочевыделительной системы, при котором наличия УГН не отмечено (рис. 7).

С целью исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса произведена цистография с контрастом, при которой также рефлюкс не был выявлен (рис. 8).

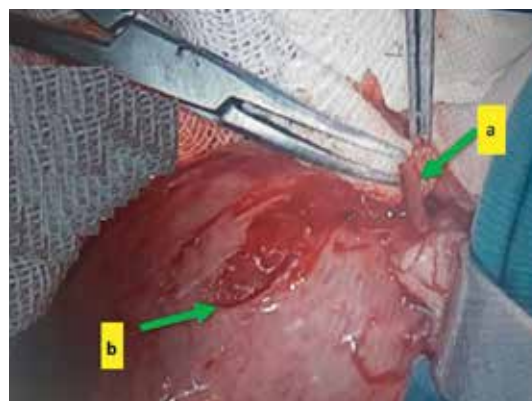
На 90-ые сутки подопытным животным была произведена резекция зоны анастомоза с целью гистологического исследования. При этом, было выявлено следующее: диаметр пересаженного сегмента соответствовал нормальному размеру мочеточника кролика, имело место незначительное утолщение стенки мочеточника, гипертрофия и внутриклеточная гиперплазия (рис. 9, 10).

examination of the urinary system was performed, in which the presence of UHN was not noted (Fig. 7).

To date, the results of megaureter treatment remain insufficiently satisfactory. Of the open methods of surgical correction, preference is given to neo-implantation of the ureter into the bladder using the Cohen or Politano-Leadbetter technique. Positive results were observed in up to 85% of cases [2, 4]. The method of orthotopic ureteral reimplantation proposed by Liu W et al (2016) for the treatment of primary obstructive megaureter in young children is also considered to be quite effective, although it has certain drawbacks [13].



A



B

**Рис. 3** А: склеротически изменённый дистальный участок мочеточника (зелёная стрелка). В: а – отсечённый правый мочеточник; б – разрез серозно-мышечного слоя мочевого пузыря по задней стенке.

**Fig. 3** A: sclerotically altered distal part of the ureter (green arrow). B: a – a cut off right ureter; b – incision of the seromuscular layer of the urinary bladder along the posterior wall



A



B

**Рис. 4** Пересадка мочеточника со стентированием

**Fig. 4** Transplantation of the ureter with stenting

**Рис. 5** Зона анастомоза мочеточника с мочевым пузырём (зелёная стрелка)

**Fig. 5** Area of anastomosis of the ureter with the bladder (green arrow)



**Рис. 6** Обзорная рентгенограмма мочевыводящей системы: стент на всём протяжении мочеточника

**Fig. 6** Plain radiograph of the urinary system: stent throughout the ureter



**Рис. 7** Ультразвуковая картина после операции: чашечно-лоханочная система сократилась

**Fig. 7** Ultrasound picture after surgery: pelvicalyceal system contracted



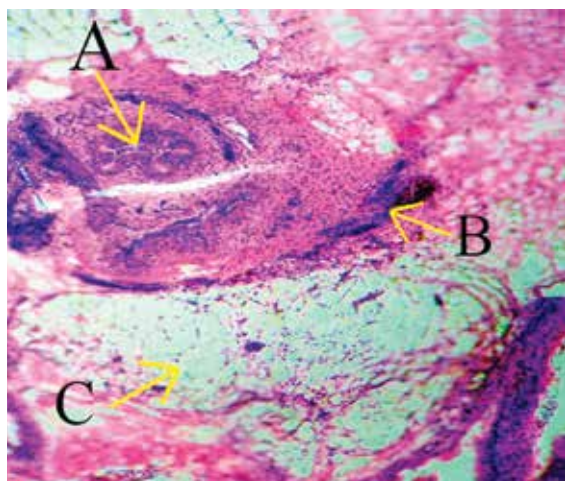
**Рис. 8** Контрастная цистография в прямой (слева) и боковой (справа) проекциях: рефлюкса контраста в мочеточник нет

**Fig. 8** Contrast cystography in direct (left) and lateral (right) projections: no reflux of contrast into the ureter

До сегодняшнего дня результаты лечения мегауретера остаются недостаточно утешительными. Из открытых способов хирургической коррекции предпочтение отдаётся неоимпланта-

To avoid a potentially complicated traumatic operation in children, we performed experimental extravescical ureteral reimplantation with a non-refluxing megaureter. Our technique, un-





**Рис. 9** Гистологический препарат: А – просвет мочеточника; В – воспалительные изменения, лимфоцитарная инфильтрация; С – жировая ткань с лимфоцитами. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 10,0х0,25 (Микроскоп Primo Star)

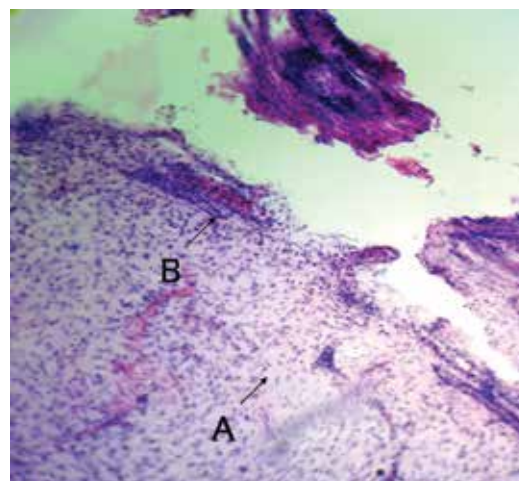
**Fig. 9** Microphotograph: A – lumen of the ureter; B – inflammatory changes, lymphocytic infiltration; C – adipose tissue with lymphocytes. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: 10.0x0.25 (Microscope Primo Star)

ции мочеточника в мочевой пузырь методами Коэна или Политано-Лидбеттера. Положительные результаты при этом отмечены до 85% случаев [2, 4]. Предложенный Liu W et al (2016) метод ортотопической реимплантации мочеточника для лечения первичного обструктивного мегауретера у детей раннего возраста также считается достаточно эффективным, хотя и не лишён недостатков [13].

Чтобы избежать потенциально сложной травматичной операции у детей, нами на эксперименте выполнена экстравезикальная реимплантация мочеточника при нерелексирующем мегауретере. Наша методика в отличие от других заключается в создании внепузырной реимплантации с фиксацией конца мочеточника тремя П-образными швами к стенке мочевого пузыря снаружи. При этом, предварительно обращённый к полости пузыря конец мочеточника полуовально иссекается. Это создаёт эффект клапана и предотвращает развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса. Дополнительно, путём косопоперечного разреза по задней стенке мочевого пузыря до его слизистой формируется антирефлюксная защита мочеточника. Из всех видов открытых операций предлагаемая методика реимплантации мочеточника, возможно, является наиболее безопасной и эффективной у детей с обструктивным мегауретером. Контрольные исследования у животных (УЗИ мочевыводящей системы, внутривенная урография, цистиграфия и гистологическое исследование) показали высокую эффективность метода. Осложнений в виде сужения устья мочеточника и пузырно-мочеточникового рефлюкса у экспериментальных животных выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментально доказана эффективность и безопасность предложенной методики экстравезикальной реимплантации мочеточника с антирефлюксной защитой.



**Рис. 10** Гистологический препарат: А – участок фиброзной дисплазии; В – участок кровоизлияния и воспаления. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 40х0,65 (Микроскоп Primo Star)

**Fig. 10** Microphotograph: A – an area of fibrous dysplasia; B – site of hemorrhage and inflammation. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: 40x0.65 (Microscope Primo Star)

like others, consists of extravesical ureteral reimplantation with fixation of the ureter's end with three U-shaped sutures to the wall of the bladder from the outside. The end of the ureter initially facing the bladder cavity is excised in a semi-oval manner thus creating a valve effect and preventing the development of vesicoureteral reflux. Additionally, by means of an oblique transverse incision along the posterior wall of the bladder to its mucosa, anti-reflux protection of the ureter is formed. Of all types of open surgery, the proposed ureteral reimplantation technique may probably be the safest and most effective in children with obstructive megaureter. Control studies in animals (ultrasound examination of the urinary system, intravenous urography, cystography, and histological examination) showed the high efficiency of the method. Complications in the form of narrowing of the opening of the ureter and vesicoureteral reflux in experimental animals were not noticed.

## CONCLUSION

Thus, the effectiveness and safety of the proposed method of extravesical ureteral reimplantation with antireflux protection, has been experimentally proven.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Врублёвский СГ, Врублёвская ЕН. Гидронефроз у детей (взгляд сквозь призму времени). *Детская хирургия*. 2018;22(1):4-8.
2. Дубров ВИ, Качанцов ИМ. Сравнение результатов внутривульварной и внепузырной реимплантации мочеточника при двухстороннем рефлексирующем мегауретере у детей. *Вестник урологии*. 2020;8(2):21-8.
3. Дубров ВИ, Бандаренко СГ, Качанцов ИМ, Сизанов ВИ. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса после реимплантации мочеточника у детей. *Детская хирургия*. 2020;24(4):229-33.
4. Пищаев ЕВ, Кротин ВА, Осипов ВВ, Обухов НС. Оптимальный уретероцистоанастомоз у детей. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022;2:13-7.
5. Сальников ВЮ, Зоркин СН. Первый опыт применения рефлексирующей реимплантации мочеточника в этапном лечении первичного обструктивного мегауретера у детей первого года жизни. *Детская хирургия*. 2017;21(5):244-8.
6. Сальников ВЮ, Губарев ВИ, Зоркин СН, Филинов ИВ, Петров ЕИ. Эндоскопическая баллонная дилатация высокого давления как метод лечения первичного обструктивного мегауретера у детей. *Педиатрия*. 2016;95(5):48-52.
7. Santhalia PK, Mittal D, Gupta AK, Jana M. Utility of ureteric jet: A simple yet useful tool for the evaluation of complex urogenital anomaly. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(1):45-8.
8. Casal Belay I, Somoza Argibay I, García González M, García Novoa MA, Míguez Fortes LM, Dargallo Carbonell T. Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: Long-term results. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):167.
9. Gundeti MS, Boysen WR, Shah A. Robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation: Technique modifications contribute to optimized outcomes. *Eur Urol*. 2016;70(5):818-23.
10. Doudt AD, Pusateri CR, Christman M. Endoscopic management of primary obstructive megaureter: A systematic review. *J Endourol*. 2018;32(6):482-7.
11. Kassite I, Braïk K, Morel B, Villemagne T, Szwarc C, Maakaroun Z, et al. High-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter: Infectious morbidity. *Prog Urol*. 2017;27(10):507-11.
12. Komasa L, Bryks-Laskowska A, Sroka M, Gołębiewski A, Czauderna P. A unique defect-persistent posterior cloaca: An example of staged genitourinary and digestive tract reconstruction with an alternative vaginal creation using the urinary bladder wall. *Int J Urol*. 2017;24(6):468-71.
13. Liu W, Du G, Guo F, Ma R, Wu R. Modified ureteral orthotopic reimplantation method for managing infant primary obstructive megaureter: A preliminary study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):1937-41.
14. Султанов ШР, Азизов АА, Сатторов АМ, Шарапов ШК. Оценка методов хирургического лечения врождённого гидронефроза, обусловленного aberrантным сосудом. *Здравоохранение Таджикистана*. 2015;4:52-7.
15. Назаров ТХ, Стецкич ОВ, Рычков ИВ, Агагулов МУ, Трубникова КЕ. Нетипичный гидронефроз при обструктивном камне мочеточника. *Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения*. 2017;2:99-102.
16. Погонченкова ИВ, Хан МА, Новикова ЕВ, Микитченко НА. Медицинская реабилитация детей, оперированных по поводу гидронефроза. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(5):667-70. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-667-670>
17. Lopez M, Gander R, Royo G, Varlet F, Asensio M. Laparoscopic-assisted extravesical ureteral reimplantation and extracorporeal ureteral tapering repair for primary obstructive megaureter in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27(8):851-7.
18. Zhong W, Yao L, Cui H, Yang K, Wang G, Xu T, et al. Laparoscopic ureteral reimplantation with extracorporeal tailoring and direct nipple ureteroneocystostomy for adult obstructive megaureter: Long-term outcomes and comparison to open procedure. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):1973-8.

## REFERENCES

1. Vrublyovskiy SG, Vrublyovskaya EN. Gidronefroz u detey (vzglyad skvoz prizmu vremeni) [Hydronephrosis in children (a look through the prism of time)]. *Detskaya khirurgiya*. 2018;22(1):4-8.
2. Dubrov VI, Kachantsov IM. Sravneniya rezul'tatov vnutripuzyrnoy i vnepuzyrnoy reimplantatsii mochetochnika pri dvukhstoronem releksiruyushchem megauretere u detey [Comparison of the results of intravesical and extravesical reimplantation of the ureter with bilateral reflexive megaureter in children]. *Vestnik urologii*. 2020;8(2):21-8.
3. Dubrov VI, Bandarenko SG, Kachantsov IM, Sizanov VI. Endoskopicheskaya korektsiya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa posle reimplantatsii mochetochnika u detey [Endoscopic correction of vesicoureteral reflux after ureter reimplantation in children]. *Detskaya khirurgiya*. 2020;24(4):229-33.
4. Pishaev EV, Krotin VA, Osipov VV, Obukhov NS. Optimal'nyy ureterotsistoanastomoz u detey [Optimal ureterocystoanastomosis in children]. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i inovatsii*. 2022;2:13-7.
5. Salnikov VYu, Zorkin SN. Pervyy opyt primeneniya releksiruyushchey reimplantatsii mochetochnika v etapnom lechenii pervichnogo obstruktivnogo megauretera u detey pervogo goda zhizni [The first experience of using reflexive ureteral reimplantation in the staged treatment of primary obstructive megaureter in children of the first year of life]. *Detskaya khirurgiya*. 2017;21(5):244-8.
6. Salnikov VYu, Gubarev VI, Zorkin SN, Filinov IV, Petrov EI. Endoskopicheskaya balonnaya dilatatsiya vysokogo davleniya kak metod lecheniya pervichnogo obstruktivnogo megauretera u detey [Endoscopic high-pressure balloon dilatation as a treatment for primary obstructive megaureter in children]. *Pediatrya*. 2016;95(5):48-52.
7. Santhalia PK, Mittal D, Gupta AK, Jana M. Utility of ureteric jet: A simple yet useful tool for the evaluation of complex urogenital anomaly. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(1):45-8.
8. Casal Belay I, Somoza Argibay I, García González M, García Novoa MA, Míguez Fortes LM, Dargallo Carbonell T. Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: Long-term results. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):167.
9. Gundeti MS, Boysen WR, Shah A. Robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation: Technique modifications contribute to optimized outcomes. *Eur Urol*. 2016;70(5):818-23.
10. Doudt AD, Pusateri CR, Christman M. Endoscopic management of primary obstructive megaureter: A systematic review. *J Endourol*. 2018;32(6):482-7.
11. Kassite I, Braïk K, Morel B, Villemagne T, Szwarc C, Maakaroun Z, et al. High-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter: Infectious morbidity. *Prog Urol*. 2017;27(10):507-11.
12. Komasa L, Bryks-Laskowska A, Sroka M, Gołębiewski A, Czauderna P. A unique defect-persistent posterior cloaca: An example of staged genitourinary and digestive tract reconstruction with an alternative vaginal creation using the urinary bladder wall. *Int J Urol*. 2017;24(6):468-71.
13. Liu W, Du G, Guo F, Ma R, Wu R. Modified ureteral orthotopic reimplantation method for managing infant primary obstructive megaureter: A preliminary study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):1937-41.
14. Sultanov ShR, Azizov AA, Sattorov AM, Sharapov ShK. Otsenka metodov khirurgicheskogo lecheniya vrozhdyonnogo gidronefroza, obuslovlennogo aberrantnym sosudom [Evaluation methods of surgical treatment of congenital hydronephrosis caused by aberrant vessel]. *Zdravookhraneniye Tadzhikistana*. 2015;4:52-7.
15. Nazarov TKH, Stetsik OV, Rychkov IV, Agagyulov MYU, Trubnikova KE. Netipichnyy gidronefroz pri obstruktivnom kamne mochetochnika [Atypical hydronephrosis during obstructive urinary stones]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2017;2:99-102.
16. Pogonchenkova IV, Khan MA, Novikova EV, Mikitchenko NA. Meditsinskaya reabilitatsiya detey, operirovannykh po povodu gidronefroza [Medical rehabilitation after hydronephrosis surgical treatment in children]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(5):667-70. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-667-670>
17. Lopez M, Gander R, Royo G, Varlet F, Asensio M. Laparoscopic-assisted extravesical ureteral reimplantation and extracorporeal ureteral tapering repair for primary obstructive megaureter in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27(8):851-7.
18. Zhong W, Yao L, Cui H, Yang K, Wang G, Xu T, et al. Laparoscopic ureteral reimplantation with extracorporeal tailoring and direct nipple ureteroneocystostomy for adult obstructive megaureter: Long-term outcomes and comparison to open procedure. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):1973-8.



 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мираков Хуршед Махмадович**, соискатель кафедры детской хирургии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

ORCID ID: 0000-0002-5431-713X

E-mail: khurshed.mirakov@mail.ru

**Ибодов Хабибullo**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

Researcher ID: AAF-4599-2019

ORCID ID: 0000-0002-2449-1241

SPIN-код: 6016-1732

Author ID: 845362

E-mail: ibodov49@mail.ru

**Рофиев Рауф**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

ORCID ID: 0000-0002-7394-8893

E-mail: rofiyev.rauf@mail.ru

**Давлатов Афзалджон Рахмоналиевич**, заведующий отделением хирургии новорождённых и наследственных патологий, Медицинский центр «Истиклол»

ORCID ID: 0000-0002-8976-4706

E-mail: afzaldavlatov90@gmail.com

**Абдуллоев Зикриё Рахимбоевич**, кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0001-5308-7654

E-mail: zikriyov@mail.ru

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (№ государственной регистрации 0116TJ00525). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мираков Хуршед Махмадович**

соискатель кафедры детской хирургии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Сомони, 59а

Тел.: +992 (918) 817747

E-mail: khurshed.mirakov@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: МХМ, ИХ, РР  
Сбор материала: ДАР, АЗР  
Статистическая обработка данных: МХМ, ДАР, АЗР  
Анализ полученных данных: МХМ, ИХ, РР, АЗР  
Подготовка текста: МХМ, ДАР, АЗР  
Редактирование: ИХ, РР  
Общая ответственность: МХМ

Поступила 01.11.22  
Принята в печать 22.12.22

 AUTHOR INFORMATION

**Mirakov Khurshed Makhmadovich**, Applicant, Department of Pediatric Surgery, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan

ORCID ID: 0000-0002-5431-713X

E-mail: khurshed.mirakov@mail.ru

**Ibodov Khabibullo**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan

Researcher ID: AAF-4599-2019

ORCID ID: 0000-0002-2449-1241

SPIN: 6016-1732

Author ID: 845362

E-mail: ibodov49@mail.ru

**Rofiev Rauf**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan

ORCID ID: 0000-0002-7394-8893

E-mail: rofiyev.rauf@mail.ru

**Davlatov Afzaldzhon Rakhmonalievich**, Head of the Department of Surgery of Newborns and Hereditary Pathologies, Health Complex «Istiklol»

ORCID ID: 0000-0002-8976-4706

E-mail: afzaldavlatov90@gmail.com

**Abdulloev Zikriyo Rakhimboevich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Researcher of Central Research Laboratory, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-5308-7654

E-mail: zikriyov@mail.ru

#### Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of the Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan (state registration number – 0116TJ00525). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Mirakov Khurshed Makhmadovich**

Applicant, Department of Pediatric Surgery, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic Tajikistan

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Somoni Ave., 59a

Tel.: +992 (918) 817747

E-mail: khurshed.mirakov@mail.ru

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MKhM, IKh, RR  
Data collection: ДАР, АЗР  
Statistical analysis: MKhM, ДАР, АЗР  
Analysis and interpretation: MKhM, IKh, RR, АЗР  
Writing the article: MKhM, ДАР, АЗР  
Critical revision of the article: IKh, RR  
Overall responsibility: MKhM

Submitted 01.11.22  
Accepted 22.12.22

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW ARTICLE

Общественное здоровье и здравоохранение,  
социология и история медицины

Public Health

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-479-490

## СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ОТ ОСНОВ ДО ПРОЦЕССНОЙ МОДЕЛИ

И.В. ВИНОГРАДОВА<sup>1,2</sup>, И.В. ПЕТРОВ<sup>1,3</sup>, А.А. АЛЬМУХАМЕТОВ<sup>4,5</sup>, Ф.С. ПЕТРОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Перинатальный центр, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра педиатрии, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Чувашская Республика, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кафедра фундаментальной медицины, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация

<sup>5</sup> Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация

**Цель:** анализ современных представлений об эффективности систем менеджмента качества в медицинских учреждениях с учётом степени достоверности полученных результатов и соответствия исследований критериям доказательной медицины.

**Материал и методы:** были отобраны и проанализированы исследования, посвящённые безопасности медицинской деятельности, а также системам менеджмента качества, по материалам библиотечного фонда Марийского государственного университета и поисковым электронным базам данных. Было найдено 727 источников, из них авторы отбрали 121 в зависимости от ключевых слов; после анализа отобранных публикаций в данное исследование были включены 46 источников.

**Результаты:** качество медицинской помощи можно трактовать, как часть внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. В свою очередь, внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности может рассматриваться как «упрощённая модель» системы менеджмента качества. Правильно составленный, актуальный и применимый чек-лист является отличным инструментом для процесса проведения аудитов. Качество проведения аудитов, построение программ проверок, корректное заполнение чек-листов зависит от уровня подготовки и компетентности аудитора. Интеграция бережливого производства в действующую систему управления качеством может увеличить затраты на «содержание» этих систем, но в перспективе экономический эффект будет более очевиден за счёт постоянного улучшения качества, снижения издержек и роста зрелости организации. Система менеджмента качества может рассматриваться как инструмент повышения эффективности управления процессами медицинской организации: основными, вспомогательными, управленческими. В этом случае система менеджмента качества становится своеобразной надстройкой над классической системой управления, основанной на иерархических принципах.

**Заключение:** система менеджмента качества представляет собой сложную организационную модель функционирования медицинской организации, которая позволяет определять и улучшать процессы, выявлять несоответствия и устранять их за счёт повышения «прозрачности» и «понятности» процессов.

**Ключевые слова:** система менеджмента качества, медицинская организация, процессная модель управления, безопасность медицинской деятельности, бережливое производство, чек-лист, аудит.

**Для цитирования:** Виноградова ИВ, Петров ИВ, Альмухаметов АА, Петрова ФС. Система менеджмента качества в медицинской организации: от основ до процессной модели. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):479-90. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-479-490>

## QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN A HEALTHCARE ORGANISATION: FROM BASICS TO OPERATING MODEL

I.V. VINOGRADOVA<sup>1,2</sup>, I.V. PETROV<sup>1,3</sup>, A.A. ALMUKHAMETOV<sup>4,5</sup>, F.S. PETROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perinatal Center, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Fundamental Medicine, Mari State University, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Public Health and Healthcare Organization, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

<sup>5</sup> Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

**Objective:** To analyse the effectiveness of the quality management system (QMS) based on the amount of income for improving the quality of care in medical institutions

**Methods:** Publications on patient safety and quality management system research were identified and analysed based on the library collection resources of the Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia and research databases. A total of 727 results were retrieved, of which the authors pre-selected 121 based on keywords used; after analysing significant publications, 46 sources were finally selected.

**Results:** The quality of medical care includes the internal audit of the quality and patient safety in hospital care. In turn, the internal audit of quality and patient safety can be limited to a "simplified model" of the quality management system. An adequately compiled, an up-to-date, applicable checklist

is intended for use in the audit process. The quality of audits, the designing of effective audit procedures, and the correct completion of checklists depend on the skills and competencies of the auditor. Integrating lean manufacturing into an existing quality management system may increase the cost of "maintenance" of these systems. However, in the long term, the economic benefit will be more evident due to continuous quality improvement, cost reduction and growth of organisational maturity. The quality management system can be used as a method for assessing the effectiveness of the management process of a medical organisation at different levels: middle, auxiliary, and managerial. In this case, the quality management system becomes a superstructure over the management system based on hierarchical groups.

**Conclusion:** A quality management system is a complex organisational model of a medical organisation that allows you to identify and improve processes, identify inconsistencies and solve them by considering the "transparency" and "understanding" of processes.

**Keywords:** *Quality management system, medical organisation, process management model, the safety of medical activities, lean manufacturing, checklist, audit.*

**For citation:** Vinogradova IV, Petrov IV, Almukhametov AA, Petrova FS. Sistema menedzhmenta kachestva v meditsinskoj organizatsii: ot osnov do protsessnoy modeli [Quality management system in a healthcare organisation: From basics to operating model]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):479-90. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-479-490>

## ВВЕДЕНИЕ

Качество медицинской помощи – один из основных принципов организации системы здравоохранения. Соблюдение данного принципа обеспечивают контрольно-надзорная деятельность, применение порядков оказания медицинской помощи, следование клиническим рекомендациям и стандартам медицинской помощи, использование современных инструментов управления качеством: процессное управление, стандарты качества, бережливое производство, риск-ориентированное управление и т.п. Обеспечение надлежащего качества медицинских услуг является крайне важной задачей для руководителей всех уровней и важным фактором работы системы здравоохранения [1].

Вопросам безопасности медицинской деятельности и качеству оказания медицинской помощи уделяется пристальное внимание как со стороны пациентов, так и с позиций контрольно-надзорных органов и собственно медицинской организации [2, 3].

Пациент, как потребитель услуги, должен быть уверен в отсутствии каких-либо рисков для своего здоровья при обращении за медицинской помощью, особенно в условиях медицинской организации. Медицинская организация, в свою очередь, заинтересована в оказании пациентам эффективной медицинской помощи, что в дальнейшем позволяет создавать положительный имидж среди пациентов и контрольно-надзорных органов [4, 5].

Совокупность данных факторов определяет цель в создании безопасной модели функционирования медицинской организации, что, в конечном счёте, приводит к вопросу необходимости внедрения одной или комбинации систем контроля и управления качеством: системы менеджмента качества (СМК) – ISO 9001, добровольной сертификации медицинских организаций «Качество и безопасность медицинской деятельности», стандарта JCI и др.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных представлений об эффективности СМК в медицинских организациях с учетом степени достоверности полученных результатов и соответствия исследований критериям доказательной медицины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были отобраны и проанализированы исследования, посвященные безопасности медицинской деятельности и СМК, по материалам библиотечного фонда Марийского государствен-

## INTRODUCTION

The quality of medical care is one of the foundations of the organisation of the healthcare system. The control, direction and supervision, the procedures authorising medical aid, and health care recommendations assure compliance. In addition, it requires using modern quality management tools: process management, quality standards, lean manufacturing, Risk-based quality management (RBQM), etc. Therefore, ensuring healthcare quality and patient safety is essential at all levels of healthcare [1].

The issues of the safety of medical activity and the quality of medical care are given close attention both from the side of patients, and from the standpoint of control and supervisory authorities and the medical organization itself [2, 3].

Healthcare providers must promote confidence among the public regarding a risk-free environment for patients as consumers of services. Medical organisations, in turn, are interested in the quality of healthcare care delivery to patients, which further contributes to developing a positive image among patients and regulatory authorities [4, 5].

Healthcare quality influences the utilisation of healthcare services, which ultimately leads to the requirements of implementing one or more quality management systems (QMS) – ISO 9001, Quality and Safety Management of Medical Activities Based on International ISO Standards and IWA1, JCI Recommendations, etc.

## PURPOSE OF THE STUDY

Analyse modern ideas about the effectiveness of QMS in medical organisations, considering the need for more income and evaluation of studies of indicators of evidence-based medicine.

## METHODS

Publications on patient safety and the quality management system (QMS) in healthcare were analysed based on the library collection resources of the Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia and research databases using the following keywords and phrases: QMS in a healthcare organisation (quality management in healthcare), objects, the patient safety and health care quality. As a result, a total of 727 results were retrieved, of which the authors pre-selected 121 based on keywords used; after analysing significant publications, 46 sources were finally selected.

ного университета и поисковым электронным базам данных по ключевым словам: СМК в медицинской организации (quality management in healthcare facilities), безопасность медицинской деятельности (safety of medical activity), качество медицинской помощи (quality of medical care). Было найдено 727 источников, из них отобран 121 в зависимости от ключевых слов; после анализа отобранных публикаций в данное исследование были включены 46 источников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Качество и медицинская деятельность: понятия и определения

ГОСТ Р ИСО 9000-2015 под понятием «качества продукции и услуг организации» определяет способность к удовлетворению потребителей, а также преднамеренное или непреднамеренное влияние на соответствующие заинтересованные стороны. Качество продукции и услуг предполагает выполнение функций в соответствии с предназначением и характеристиками, а также принимаемую ценность и выгоду для потребителя [6].

В российском нормативном и правовом поле понятие «качество медицинской помощи» определяется как совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Стоит отметить разницу в понятиях «качество медицинской помощи», «качество медицинских услуг» и «качество и безопасность медицинской деятельности». Например, медицинская помощь представляет собой комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг. Под медицинской услугой понимается медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение, а медицинская деятельность предполагает профессиональную деятельность по оказанию медицинской помощи, проведению медицинских экспертиз, медицинских осмотров и медицинских освидетельствований, санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий и профессиональную деятельность, связанную с трансплантацией (пересадкой) органов и (или) тканей, обращением донорской крови и (или) её компонентов в медицинских целях [7]. Т.е., медицинская деятельность – более ёмкое понятие, включающее различные стороны.

Данный факт и определил «междисциплинарный» разносторонний подход к оценке качества и безопасности медицинской деятельности, который включает 37 показателей [8]. Инструментами для проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности могут служить примерные чек-листы, разработанные «Национальным институтом качества» Росздравнадзора [9-12]. Внутренний контроль качества может рассматриваться, в большей степени, как практический инструмент оперативного управления процессами, а фундаментом построения СМК является ISO, т.к. в нём определены понятия стратегического планирования и управления [13].

Стоит отметить, что в 2022 году были утверждены новые рекомендации для стационаров, и каждое направление контроля, помимо актов правового поля Российской Федерации, теперь основано и на научных публикациях, что указывает на соответствие примерных чек-листов критериям доказательной медицины.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Quality and medical activity: concepts and definitions

GOST R ISO 9000-2015 defines the quality of products and services of the organisation as the ability to satisfy consumers and have an intentional or unintentional influence on relevant stakeholders. At the same time, the quality of products and services includes the fulfilment of functions according to the purpose and their characteristics and the perceived value and benefit for the consumer [6].

In Russia, regulatory and legal aspects of the "quality of medical care" is fixed by Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 N 323-FZ as a set of characteristics reflecting the quality and timeliness of the healthcare provision, the correctness of the choice of methods of prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation, the level of achievement of the expected treatment outcomes. Therefore, the concepts of "quality of healthcare", "quality of healthcare services", and "patient safety and quality care" should be highlighted. For example, healthcare is a set of activities aimed at maintaining and (or) restoring health, including the impact of healthcare services on health. Furthermore, Medical care involves professional activities in providing medical care, medical examination, anti-epidemic and preventive measures and professional activities related to the transplantation of organs and (or) tissues, blood transfusion, and blood wastage management [7]. Therefore, medical activity is a more extensive concept that includes various aspects.

This fact underlies a versatile, interdisciplinary approach which includes 37 indicators for assessing medical activity quality and patient safety [8]. Tentative checklists developed by the National Quality Institute of Roszdravnadzor (NQI Russia) can serve as tools for internal quality control and patient safety [9-12]. However, to a greater extent, internal quality control can be used as a practical tool for operations management. At the same time, ISO can serve as a foundation for implementing QMS based on the validity of calculation and control [13].

It is worth noting that in 2022, new recommendations concerning hospital inpatient treatment were adopted. Furthermore, the recommendations, as well as those in other healthcare areas applicable in the Russian Federation's legal system, are now based on scientific publications, leading to the compilation of tentative checklists of the criteria of evidence-based medicine.

### Checklist as a tool for internal control of the QMS

The QMS is a complex system that covers all organisation's core processes and sub-processes [14-17]. In preparing the report, checklists are used for developing audit objectives and understanding the audited entity [18-20].

Checklists should include a list of questions, which can be answered either in one of the two ways, "yes" or "no", and have a point-scoring system, for example (0 = No, 1 = Yes) [21].

Supervisory authorities also actively use checklists to conduct surprise inspections. Thus, the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) currently uses checklists to carry out supervisory activities [22-24].

The QMS is an assessment tool for audit, which, on the one hand, validate the fact that inspection activities have been performed; on the other hand, it accurately corresponds to the



**Чек-лист как инструмент внутреннего контроля СМК**

СМК является «сложным организмом», которая должна учитывать все процессы и подпроцессы любой организации [14-17]. Чек-лист упрощает процесс подготовки к проверке (аудиту) как для субъекта, так и для объекта контроля [18-20].

Чек-листы должны быть понятны, предполагать односложные ответы «да/нет», они могут содержать балльную систему оценки. Например, да – 1, нет – 0 баллов [21].

Контрольно-надзорные органы также активно участвуют в использовании чек-листов при проведении внешних аудитов. Так, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в настоящее время использует проверочные листы для осуществления надзорной (контрольной) деятельности [22-24].

Рассматриваемый инструмент СМК является свидетельством аудита, который, с одной стороны, удостоверяет факт совершения проверочных мероприятий, с другой стороны – фиксирует выявленные несоответствия, что позволяет проводить анализ и определять корректирующие мероприятия [25].

Существуют различные методики оценки чек-листов как при конкретных направлениях проверок в рамках внутреннего контроля качества, так и всей СМК в организации в целом. Так, известна программа для электронно-вычислительных машин, которая способна обрабатывать чек-листы и выдавать результаты для оценки организации медицинской помощи на предгоспитализационной, предоперационной, операционной, послеоперационной, постгоспитализационной стадиях и менеджмента качества в целом [26]. Такой тип программы обеспечивает устойчивость системы управления качеством в медицинской организации.

СМК предполагает обнаружение рисков и их минимизацию, что создаёт определённые требования к структуре и смысловой нагрузке проверочных листов. Особую актуальность этот факт приобретает с учётом риск-ориентированного подхода к контролю качества [27]. Таким образом, чек-лист должен содержать контроль рисков проверяемых процессов.

Правильно составленный, актуальный и применимый чек-лист является отличным инструментом для процесса проведения аудитов. Для корректного использования проверочного листа важным фактором является компетентность аудитора. Субъект должен понимать механизм использования чек-листа, т.е. пройти специальную подготовку, обладать навыками проведения аудитов. Так, некоторые авторы указывают, что ошибки в заполнении чек-листов, невыполнение предписаний чек-листов в срок, недостаточность знаний у аудиторов, учёт не всех записей по качеству, проведение внутреннего аудита с нарушением установленных сроков, формальное проведение внутреннего аудита имеет место быть в ряде предприятий [28]. Таким образом, ошибки в заполнении чек-листов могут служить отправной точкой для конечного результата (отсутствие либо избыток несоответствий, отсутствие их устранения и т.д.).

Интересным моментом является взаимодействие СМК и бережливого производства в медицинской организации с точки зрения использования чек-листов. Проверочный лист в данном случае может служить не только для оценки системы управления качеством и бережливых технологий, но и определять степень зрелости системы менеджмента бережливого производства. Данный метод предполагает использование чек-листа на основе ГОСТ Р 56406- 2015 «Бережливое производство. Аудит. Вопросы для оценки системы менеджмента» с определением зрелости в зависимости от количества набранных баллов и присвоением I уровня из 7, где I уровень (от 0% до 20%) соответствует намерению соот-

identified deficiencies allowing for analysis and identification of corrective measures [25].

There are various methods of evaluating with checklists, both in individual assessment as a part of internal quality control and the entire organisation's QMS. Thus, data collection software can create checklists and provide results for assessing a healthcare organisation in general pre-hospital, preoperative, postoperative, and post-hospital care and quality [26]. This quality management system is used for evaluating and improving healthcare organisations.

The QMS involves risk identification and reduction, which creates specific requirements for the checklists' format and content. This fact acquires particular relevance given risk-based quality control [27]. Therefore, the checklist should evaluate the risks of the products being assessed.

An adequately compiled, up-to-date and applicable checklist is an invaluable tool for the audit process. The correct use of the checklist requires increased awareness of professional scepticism and its application by the auditor. However, the auditor must understand the checklist's basics, i.e., receive special training to obtain the necessary skills to conduct audits. Thus, some authors report errors in filling out checklists, on-time non-compliance with checklists, suboptimal checks by auditors, failure to audit all quality records, conducting internal audits in violation of the data collection and processing deadline, and desktop internal audits in registration of enterprises [28]. Thus, failure to complete checklists means that planned actions don't generate the intended outcomes (failure to reveal inconsistencies or excess of inconsistencies, failure to follow the checklist, etc.).

A point of interest and importance is the interaction of the QMS and lean manufacturing in a medical organisation regarding the use of checklists. In this regard, the checklist can evaluate the quality management system and lean technologies and the maturity of lean manufacturing. This method involves the use of a checklist based on GOST R 56406-2015 "Lean production. Audit. Questionnaire for assessing the management system" with the evaluation of maturity depending on the number of points scored and assigning Level I out of VII, where Level I (from 0% to 20%) presents the calculation of the total minimum requirements of the management system, VII (from 90% to 100%) – business excellence of the management system [29, 30]. Thus, the checklist is a multifunctional adjustment of the quality system.

**Lean Technology and Quality Management System**

Since 2017, the GOST R 57522-2017 standard "Integrated Quality and Lean Production System" has been in force in the Russian Federation. This document regulates that any organisation can develop an integrated system of indicators that characterise the output flow of products and ensure the achievement of the organisation's business objectives and customer satisfaction. Furthermore, this standard contains a provision on the boundaries of the QMS and lean manufacturing, a particular period for this system element, an analysis of the presence of a conflict of interest, disagreements, an overlap of functions and documentation, etc. However, the controlled object of the integrated QMS and lean management should explore a single model of the integrated production process. Top management establishes responsibility and accountability within this overarching system for getting the

ветствовать требованиям системы менеджмента, а VII (от 90% до 100%) – деловому совершенству системы менеджмента [29, 30]. Таким образом, чек-лист является многофункциональным инструментом в управлении системы качества.

#### **Бережливые технологии и система управления качеством**

С 2017 года в Российской Федерации действует стандарт ГОСТ Р 57522-2017 «Интегрированная система качества и бережливого производства». Данный документ регламентирует, что любая организация может разработать группу показателей, которые характеризуют выходной поток продукции и услуг в интересах всех заинтересованных сторон. Данный стандарт содержит понятие необходимости установления границ СМК и бережливого производства, интеграции элементов этих систем, проведения периодического анализа на присутствие конфликта интересов, разногласий, совпадения функций и документации и т.д. Однако объект управления интегрированной СМК и менеджмента бережливого производства должен представлять собой единую модель взаимосвязанных процессов. Высший менеджмент организации определяет ответственность и полномочия в рамках этой интегрированной системы за выполнение заявленных характеристик к потоку создания ценности, а именно, за качество продукции, скорость потока, себестоимость продукции и т.д. [31]. Так, в Иркутской областной детской клинической больнице основой системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности является функционирующая многие годы система контроля качества медицинской помощи. Об эффективности данной системы можно судить, например, по количеству снижения показателя дефектуры по результатам экспертиз законченных случаев лечения на I уровне, т.е. контроль со стороны заведующих структурными подразделениями (2020 год – 1,7; 2017 год – 2,6 на 10 экспертиз соответственно) [32].

В настоящее время в медицинских организациях Российской Федерации активно внедряется бережливое производство. Пилотный проект был начат с поликлинического звена.

Интеграция бережливого производства в действующую систему управления качеством может увеличить затраты на «содержание» этих систем, но в перспективе экономический эффект будет более очевиден за счёт постоянного улучшения качества, снижения издержек и роста зрелости организации. Некоторые авторы задаются вопросом, какую систему следует внедрить в первую очередь. Опыт компаний Западной Европы показывает, что внедрение технологий бережливого производства происходит после внедрения СМК, однако, практика японских организаций говорит об обратном. Имеется мнение, что данный вопрос стоит решать в рамках рассмотрения вопросов специфики работы и степени зрелости организации, её целей и т.д. Например, оптимизация временных затрат в рамках внедрения операционной системы TOS (Daimler AG) в ПАО «КАМАЗ» позволила сократить время такта сборки до 240 секунд вместо 540 [33].

Отдельным вопросом следует выделить возможные потери при интеграции бережливого производства и СМК. Так, менеджмент качества может снижать вариабельность процесса, но не обеспечивать его значительное ускорение, а бережливое производство может значительно ускорять процесс, но не обеспечивать снижение его вариабельности. Таким образом, при ускорении процесса, согласно бережливому производству, могут возникать два типа потерь. К первому относятся потери ценностей, которые создаются для потребителей (например, потери качества, превышение себестоимости над ценой и т.д.). Второй тип включает

most value from value-stream mapping, namely to improve the product quality, speed, cost of product creation, etc. [31]. Thus, in the regional paediatric clinical hospital, the internal quality control system of patient safety and care has been functioning for many years. Quality-of-care indicators can evaluate the system's effectiveness based on the examination of completed treatment cases at the level I, i.e. control by the management of structural divisions (2.6 and 1.7 per 10 examinations in 2017 and 2020, respectively) [32].

Currently, lean manufacturing is actively implemented in large healthcare institutions in the Russian Federation. The pilot project was started at the primary care level.

Integrating lean manufacturing into an existing quality management system may increase the cost of maintenance of these systems. Still, in the long term, the economic benefit will be more evident due to continuous quality improvement, cost reduction and growth in the organisation's maturity. Some authors raise queries independently of each other over which system should be implemented first. European investment experience shows that the use of lean manufacturing technologies occurs after introducing the QMS; however, Japanese counterparts' practice involves commercial cooperation. It is acknowledged that this issue is within the operational framework and the degree of maturity of the organisation, its goals, etc. For example, time optimisation took place due to the introduction of management technologies of the TOS operating system (Daimler AG) for developing the KAMAZ production system reducing the assembly time to 240 seconds instead of 540 [33].

Evaluating the purpose of quality management and lean manufacturing, the following conclusions can be drawn: quality management reduces process variability but does not significantly accelerate the process. At the same time, lean manufacturing provides a significant process speedup but does not ensure process variability reduction. By accelerating the process, according to lean manufacturing, two types of waste can occur:

1) Loss of value created for consumers (loss of quality, non-fulfilment deadlines for the execution of contracts, the excess of cost over price).

2) Losses of resources directed for the creation of values for consumers. Introducing lean manufacturing and quality management based on system dependency reduces these two types of losses [34].

The standardisation procedure should be implemented in the Republic of Moldova to consolidate the successful experience of introducing QMS and lean manufacturing. Furthermore, implementing the QMS and the lean manufacturing system should be presented systematically in the format of a pilot project. Adapting selective solutions to the organisation's needs makes implementing and integrating these systems easy [35].

Some authors believe that lean production provides the expected potential for future development and implementation into practice, considering the development process in an organisation (QMS, lean production, enterprise life cycle management). This opinion is based on the experience of domestic and foreign companies. For example, the experience of Russian Railways in implementing lean technologies shows a 40% increase in labour productivity [36]. That is, the experience of some companies suggests the implementation process using lean manufacturing technologies, bypassing the QMS as a whole. In such cases, the

потери ресурсов, направляемых на образование ценностей для потребителей. Внедрение бережливого производства и менеджмента качества на системной основе позволяет сокращать эти два вида потерь [34].

Имеются представления, что процедура стандартизации должна использоваться с целью закрепления успешного опыта внедрения СМК и бережливого производства. Реализация СМК и системы бережливого производства должна происходить в систематическом порядке в формате пилотного проекта. При таком подходе адаптация заимствованных решений для собственных условий и нужд организации позволит успешно внедрить и интегрировать данные системы [35].

Ряд отечественных авторов указывает, что наибольшим потенциалом для будущего развития и внедрения в практику, с точки зрения внедрения процессного подхода в организации (СМК, бережливое производство, управление жизненным циклом предприятия), обладает бережливое производство. Данное мнение основывается на опыте отечественных и зарубежных компаний. Например, опыт ОАО «РЖД» по внедрению бережливых технологий показывает увеличение производительности труда на 40% [36]. Т.е., опыт некоторых компаний может свидетельствовать о внедрении процессного подхода с использованием технологий бережливого производства, минуя СМК в целом. Очевидно, что в таком случае вопрос интеграции бережливых технологий и системы управления качеством не стоит, но имеется проблема в методологической основе внедрения системы бережливого производства. Например, при наличии рекомендаций по внедрению бережливого производства для поликлиники, для круглосуточного или дневного стационара это будет не применимо.

#### **Управление медицинской организацией и СМК**

СМК может рассматриваться как вспомогательный инструмент, применяющийся для обеспечения эффективного управления медицинской организацией. В этом случае СМК становится своеобразной надстройкой над системой управления. Т.е., с одной стороны, менеджмент качества представляет собой неотъемлемую часть системы управления, а с другой – самостоятельный элемент управления организацией [37].

СМК состоит из нескольких элементов, таких как подсистема управления качеством, часть системы управления организацией и концепция повышения качества медицинских услуг [38]. Т.е., СМК является одной из частей в системе управления организацией.

Одним из важных моментов в корректном функционировании СМК в медицинской организации является не задача в сертификации и создании процессной модели с точки зрения оптимизации управления со стороны руководства, а понимание всем персоналом важности предоставления качественной медицинской помощи [39]. Корректное использование современных методов управления качеством, наличие квалифицированного менеджмента и сотрудников, коренное изменение психологии руководства и персонала, подчинение всех действий коллектива решению задачи обеспечения качества услуг позволяет успешно внедрять СМК.

Вовлечённость руководства, как организаторов здравоохранения в процессы СМК, является основополагающим фактором для корректного функционирования менеджмента качества в медицинской организации. Ряд авторов считает, что в ближайшем будущем соответствии СМК медицинской организации ГОСТ ISO 9001-2011 «Системы менеджмента качества. Требования» может стать таким же обязательным требованием, как соблюдение санитарно-эпидемиологических норм и правил, клинических

question arises about the high leanness of technologies and the quality management system. Still, there needs to be more clarity on the methodological basis for implementing the lean manufacturing system. Although, for example, it is feasible to implement a lean system for clinics with day shifts, round-the-clock production or stationary production, this will not be applicable.

#### **Quality Management Systems (QMS) and external evaluation in healthcare**

The QMS can be used as an additional tool to protect the management of the medical sector. In this case, the QMS becomes a superstructure over the management system. On the one hand, the quality of control is an integral part of the control system; on the other hand, it is an independent element of strengthening the control system [37].

The QMS consists of several elements, such as a quality management subsystem and a scheme for improving the quality of service delivery [38]. The QMS is a part of a set of interrelated production, business, management, information and other auxiliary processes.

One of the essential features in adjusting the functioning of the QMS in a medical organisation is the impracticability of certification and the creation of a process model from the point of view of the prospects of management to improve understanding of the importance by all employees of providing quality of care [39]. In addition, the correct utilisation of modern quality management methods, engagement of qualified management and employees, a change in the psychology of personnel employment, and the use of the solution created by teamwork allow for successful QMS implementation.

The involvement of patients in healthcare processes in a medical organisation is increasingly important. Some authors believe that shortly the QMS of a medical organisation GOST ISO 9001-2011 "Quality management systems- requirements" can become as important as compliance with sanitary and epidemiological norms and rules, epidemiological identification, etc. [40]. Thus, there is a growing interest and desire for quality and safe medical services in various parts of the healthcare sector.

Based on the experience of research and developing organisations in healthcare, the methodology for building a QMS can be defined as a management structure aimed at improving the performance of healthcare institutions [41-44]. For example, in the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, after QMS implementation, positive results were observed, confirmed by the improvement of the key performance indicators of the Institute's activities, including a significant increase in the number successfully treated patients ( more than two times) [45]. The Research Institute studies the role of QMS in healthcare organisations that provide high-quality healthcare services, increasing patient confidence.

In addition to the above, it is recommended to use the QMS to expand the organisation's ability to introduce new technologies in medical institutions, which develop human and financial resources, increase the level of interest of employees in the development and implementation of new methods of diagnosis, treatment and prevention. Thus, the experience of QMS implementation in Khanty-Mansi Clinical Dental Clinic, Russia, in 2016 showed that the clinic had become the best medical organisation



рекомендаций и т.д. [40]. Таким образом, мы можем говорить о возрастающей заинтересованности и стремлении обеспечить качественные и безопасные медицинские услуги с различных сторон сферы здравоохранения.

Опыт ряда российских медицинских организаций и научно-исследовательских институтов в сфере здравоохранения позволяет определять методологию построения СМК как управленческую технологию, направленную на повышение результативности деятельности учреждений здравоохранения [41-44]. Например, в Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России внедрение СМК позволило увеличить количество пролеченных пациентов в 2 раза [45]. Т.е., внедрение СМК позволяет медицинской организации занимать лидирующие позиции на рынке медицинских услуг, в т.ч. за счёт роста доверия пациентов.

Помимо вышесказанного, внедрение СМК позволяет медицинским организациям создавать основу для внедрения новых технологий в медицинскую практику учреждения, что, помимо кадровых и финансовых ресурсов, обусловлено повышением заинтересованности руководства и персонала в освоении и внедрении новых методов диагностики, лечения и профилактики. Так, опыт внедрения СМК позволил Ханты-Мансийской клинической стоматологической поликлинике в 2016 году стать лучшей медицинской организацией автономного округа, в которой доля штрафных санкций со стороны страховых медицинских организаций в системе обязательного медицинского страхования составила 0,01% [46]. Т.е., немалую роль в данном факторе играет, как было указано ранее, изменение психологического восприятия позитивных изменений в управлении медицинской организацией.

Другим инструментом в СМК для принятия корректных управленческих решений являются социологические исследования как среди пациентов, так и среди сотрудников. Наиболее простым вариантом их проведения является анкетирование как в электронном виде, так и на бумажных носителях. Анкетирование среди пациентов позволяет выявлять несоответствия в отделениях медицинской организации, среди персонала – демонстрирует интерес руководства в обратной связи, т.е. вовлечённость в происходящие процессы [47, 48]. Результаты анкетирования среди персонала можно использовать как SWOT-анализ, с применением результатов в руководстве по качеству.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человекоориентированность является важным принципом оказания медицинской помощи, который достигается, в т.ч., за счёт обеспечения функционирования системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности, создания среды оказания эффективной медицинской помощи для пациентов и сотрудников. СМК представляет собой сложную организационную модель функционирования медицинской организации, которая позволяет определять и улучшать процессы, выявлять несоответствия и разрабатывать мероприятия по их предупреждению и устранению. Среди проанализированных моделей СМК можно выделить интегрированную систему с бережливыми технологиями как одну из практик, которая способствует наиболее эффективному, по мнению авторов, применению ресурсов организации.

in the Autonomous Okrug, in which the share penalties from insurance medical organisations operating on the territory of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra, Russia in the frame of statutory health insurance, amounted to 0.01% [46]. As mentioned earlier, positive changes in medical indicators play a significant role in the ex-factor.

Another aspect of the role of the QMS in making corrective management decisions is case studies among patients and employees. The most widespread is the questioning both in electronic form and on paper questioning among patients makes it possible to identify inconsistencies in the medical organisation departments' performance and among staff increase interest in providing the population with delivery quality of care, i.e. increase the involvement in processes [47, 48]. In addition, the survey results among the staff can be used as a SWOT analysis, with the results of the detected quality of care inconsistencies.

## CONCLUSION

Health is a fundamental human right and an essential principle in medical care delivery, which includes, among other things, providing a system for monitoring the quality and patient safety and creating favourable conditions for patients and medical workers at a higher level of care. The QMS is a complex medical organisation model that allows for identifying and improving processes, identifying inconsistencies and taking measures to prevent and eliminate them. Among the analysed models of the QMS, the authors consider a single unified system with lean technologies as the best one that most effectively uses the organisation's resources.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Улучшение качества медицинской помощи в Европе. Характеристики, результативность и реализация различных стратегий. *Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения и ОЭСР*. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2022 г. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353560/9789289056090-rus.pdf> (Дата обращения 29.08.2022).
2. Артамонова ГВ, Баженова ТС, Карась ДВ, Барбараш ЛС. Современные принципы управления в научно-исследовательской медицинской организации. *Менеджер здравоохранения*. 2012;7:41-7.
3. Эмануэль АВ. Элементы системы менеджмента качества на базе ГОСТ Р ИСО 9001-2008 и ГОСТ Р ИСО 9004-2010. Обзор стандартов. *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. 2012;1(11):112-21.
4. Шкитин СО, Берсенева ЕА, Шкитин ВА, Березников АВ, Лебедева АМ, Онуфрийчук ЮО. Анализ эффективности внедрения системы менеджмента качества медицинской помощи при острой сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;2:74-9.
5. Палевская СА, Васильева ТП, Муслимов МИ, Измаков НС, Сибатян СМ. Управление качеством и безопасностью медицинской деятельности как мировой тренд здравоохранения (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(2):190-201. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-2-190-201>
6. Баурина СБ. Основные положения и понятия систем менеджмента качества: новый национальный стандарт. *Бюллетень науки и практики*. 2016;3(4):104-6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.53946>
7. Грушина АА. Актуальные вопросы реализации федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». *Современное общество и право*. 2012;1(6):74-7.
8. Пивень ДВ, Кицун ИС, Иванов ИВ. Требования к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, утверждённые Приказом Минздрава России от 31.07.2020 г. № 785н: на что необходимо обратить внимание руководителям медицинских организаций. *Менеджер здравоохранения*. 2021;2:3-9. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-2-3-9>
9. Федык ЛА, Шестакова ГН. Опыт внедрения Предложений Росздравнадзора по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;6:45-50.
10. Швабский ОР, Гриненко ГВ, Прялухин ИА. Внедрение предложений (практических рекомендаций) Росздравнадзора в акушерском стационаре. *Менеджмент качества в медицине*. 2019;2:86-90.
11. Иванов ИВ, Беленькая ВА, Толкачёва АГ. Опыт внедрения предложений (практических рекомендаций) Росздравнадзора при оказании первичной медико-санитарной помощи населению Тюменской области. *Менеджмент качества в медицине*. 2019;1:34-7.
12. Эмануэль ВЛ, Иванов ИВ, Минулин ИБ. Управление качеством в медицинской лаборатории. Предложения Росздравнадзора. *Менеджмент качества в медицине*. 2019;1:30-3.
13. Викторов ВН. Вопросы интеграции систем внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности и менеджмента качества медицинской организации. *Менеджер здравоохранения*. 2017;5:25-32.
14. Хайруллин ИИ, Курьёв ВА, Капустина ИО. Организация внутреннего аудита медицинской организации как инструмент повышения её результа-

## REFERENCES

1. *Uлучshenie kachestva meditsinskoj pomoshchi v Evrope. Kharakteristiki, rezul'tativnost' i realizatsiya razlichnykh strategiy* [Improving the quality of medical care in Europe. Characteristics, effectiveness and implementation of various strategies]. *Evropeyskaya observatoriya po sistemam i politike zdavookhraneniya i OESR*. Kopenhagen: Evropeyskoe regional'noe byuro VOZ; 2022 g. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353560/9789289056090-rus.pdf> (Data obrashcheniya 29.08.2022).
2. Artamonova GV, Bazhenova TS, Karas DV, Barbarash LS. Sovremennyye printsipy upravleniya v nauchno-issledovatel'skoy meditsinskoj organizatsii [Modern management principles in a medical research organization]. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2012;7:41-7.
3. Emanuel AV. Elementy sistemy menedzhmenta kachestva na baze GOST R ISO 9001-2008 i GOST R ISO 9004-2010 [Elements of a quality management system based on GOST R ISO 9001-2008 and GOST R ISO 9004-2010]. *Obzor standartov. Menedzhment kachestva v sfere zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya*. 2012;1(11):112-21.
4. Shkitin SO, Berseneva EA, Shkitin VA, Bereznikov AV, Lebedeva AM, Onufriy-chuk YuO. Analiz effektivnosti vnedreniya sistemy menedzhmenta kachestva meditsinskoj pomoshchi pri ostroy serdechno-sosudistoy patologii [Analysis of the effectiveness of the implementation of the quality management system of medical care in acute cardiovascular pathology]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;2:74-9.
5. Palevskaya SA, Vasilieva TP, Muslimov MI, Izmailov NS, Smbatyan SM. Upravlenie kachestvom i bezopasnost'yu meditsinskoj deyatel'nosti kak mirovoy trend zdavookhraneniya (obzor literatury) [Quality and safety management of medical activity as a global health trend (literature review)]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(2):190-201. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-2-190-201>
6. Baurina SB. Osnovnyye polozheniya i ponyatiya sistem menedzhmenta kachestva: novyy natsional'nyy standart [The main provisions and concepts of quality management systems: A new national standard]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2016;3(4):104-6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.53946>
7. Grushina AA. Aktual'nye voprosy realizatsii federal'nogo zakona №323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii». [Topical issues of the implementation of Federal Law No. 323-FZ "On the basics of public health protection in the Russian Federation"]. *Sovremennoe obshchestvo i pravo*. 2012;1(6):74-7.
8. Piven DV, Kitsul IS, Ivanov IV. Trebovaniya k organizatsii i provedeniyu vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoj deyatel'nosti, ut-verzhdyonnye Prikazom Minzdrava Rossii ot 31.07.2020 g. № 785n: na chto neobkhodimo obratit' vnimanie rukovoditelyam meditsinskikh organizatsiy [Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities, approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 31.07.2020 No. 785n: What should be paid attention to by the heads of medical organizations]. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2021;2:3-9. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-2-3-9>
9. Fedyk LA, Shestakova GN. Opyt vnedreniya Predlozheniy Roszdravnadzora po vnutrennemu kontrolyu kachestva i bezopasnosti meditsinskoj deyatel'nosti [Experience in implementing Roszdravnadzor's Proposals on internal quality control and safety of medical activities]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;6:45-50.
10. Shvabskiy OR, Grinenko GV, Prylukhin IA. Vnedrenie predlozheniy (prakticheskikh rekomendatsiy) Roszdravnadzora v akusherskom statsionare [Implementation of Roszdravnadzor's proposals (practical recommendations) in an obstetric hospital]. *Menedzhment kachestva v meditsine*. 2019;2:86-90.
11. Ivanov IV, Belenkaya VA, Tolkachyova AG. Opyt vnedreniya predlozheniy (prakticheskikh rekomendatsiy) Roszdravnadzora pri okazanii pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi naseleniyu Tyumenskoy oblasti [Experience in implementing Roszdravnadzor's proposals (practical recommendations) in providing primary health care to the population of the Tyumen region]. *Menedzhment kachestva v meditsine*. 2019;1:34-7.
12. Emanuel VL, Ivanov IV, Minulin IB. Upravlenie kachestvom v meditsinskoj laboratorii. Predlozheniya Roszdravnadzora [Quality management in a medical laboratory. Roszdravnadzor's proposals]. *Menedzhment kachestva v meditsine*. 2019;1:30-3.
13. Viktorov VN. Voprosy integratsii sistem vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoj deyatel'nosti i menedzhmenta kachestva meditsinskoj organizatsii [Issues of integration of systems of internal quality control and safety of medical activity and quality management of a medical organization]. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2017;5:25-32.
14. Khayrullin II, Kurylyov VA, Kapustina IO. Organizatsiya vnutrennego audita meditsinskoj organizatsii kak instrument povysheniya eyo rezul'tativnosti i ef-

- тивности и эффективности. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;3:33-8.
15. Горбунов А. В. Внутренний аудит системы менеджмента качества. *Менеджмент качества*. 2018;1:26-38.
  16. Горбунов АВ. Внутренний аудит системы менеджмента качества. *Менеджмент качества*. 2020;3:228-40.
  17. Могилко ДЮ. Управление качеством: модель процесса и компетенций. *Менеджмент качества*. 2020;2:86-104.
  18. Соколова НМ. От системы менеджмента качества – к интегрированной системе менеджмента. *Компетентность*. 2005;2:39-43.
  19. Мирварисова ЛТ, Гулямов БТ. Этапы разработки перспективной интегрированной модели системы управления качеством учреждений здравоохранения на основе системы менеджмента качества. *Инновационное развитие науки и образования*. Пенза, РФ: МЦНС «Наука и Просвещение»; 2018: 244-51.
  20. Третьякова МП. Современная система менеджмента качества и пути её улучшения. *Молодые учёные*. 2015;6:213-8.
  21. Сергеева ИГ, Турова ЕД. Чек-лист как инструмент оценки степени интеграции системы менеджмента качества и системы управления финансовой устойчивостью. *Modern Economy Success*. 2022;4:57-61.
  22. Тараненко И. Роспотребнадзор впервые опубликовал чек-листы для проверок медорганизаций. Что удивит начмедов. *Заместитель главного врача*. 2022;8:68-75.
  23. Дубель ЕВ. Проверка Роспотребнадзора по новым правилам: чек-лист и советы от бывалых. *Главная медицинская сестра*. 2018;9:22-9.
  24. Кудрявцева ЛГ. Подготовьтесь к сезонной проверке Роспотребнадзора: чек-лист для самоконтроля главной медсестры. *Главная медицинская сестра*. 2017;9:54-9.
  25. Белая МН, Коршунова М. Применение метода стратегического планирования при создании органа сертификации систем менеджмента качества. *Качество и жизнь*. 2019;1:8-11.
  26. Гиннатулина РИ, Вавилов АВ, Суслин СА, Фомин МА. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018665201 Российская Федерация. Программа оценки системы управления качеством медицинской помощи городской многопрофильной больницы: № 2018662083: заявл. 02.11.2018: опубл. 03.12.2018.
  27. Горохова КВ. Перспективы развития системы менеджмента качества. *Учѐные записки Санкт-Петербургского имени В.Б. Бобкова филиала Российской таможенной академии*. 2021;2:78-82.
  28. Маркосян АТ. Внутренний аудит системы менеджмента качества на предприятии. *Актуальные вопросы современной экономики*. 2020;10:121-5. <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.19.12.087>
  29. Василенок ВЛ, Негреева ВВ, Мартыненко ОВ, Кочегарова ТС. Внедрение системы управления качеством с использованием бережливых технологий в организации здравоохранения. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Экономика и экологический менеджмент*. 2021;4:92-103. <https://doi.org/10.17586/2310-1172-2021-14-4-92-103>
  30. Китанина КЮ, Ластовецкий АГ. Бережливый менеджмент в здравоохранении. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018;2:114-21. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16022>
  31. Силаева ВВ, Семёнов ВП. Интегрированная модель системы управления организацией на основе технологий менеджмента качества и бережливого производства. *Качество. Инновации. Образование*. 2021;4:20-4. <https://doi.org/10.31145/1999-513x-2021-4-20-24>
  15. Gorbunov AV. Vnutrenniy audit sistemy menedzhmenta kachestva [Internal audit of the quality management system. Quality management]. *Menedzhment kachestva*. 2018;1:26-38.
  16. Gorbunov AV. Vnutrenniy audit sistemy menedzhmenta kachestva [Internal audit of the quality management system. Quality management]. *Menedzhment kachestva*. 2020;3:228-40.
  17. Mogilko DYU. Upravlenie kachestvom: model' protsessi i kompetentsiy [Quality management: Φ model of process and competencies]. *Menedzhment kachestva*. 2020;2:86-104.
  18. Sokolova NM. Ot sistemy menedzhmenta kachestva – k integrirovannoy sisteme menedzhmenta [From a quality management system to an integrated management system]. *Kompetentnost'*. 2005;2:39-43.
  19. Mirvarisova LT, Gulyamov BT. Etapy razrabotki perspektivnoy integrirovannoy modeli sistemy upravleniya kachestvom uchrezhdeniy zdravookhraneniya na osnove sistemy menedzhmenta kachestva [Stages of development of a promising integrated model of a quality management system of healthcare institutions based on a quality management system]. *Innovatsionnoe razvitie nauki i obrazovaniya*. Penza, RF: MTsNS «Nauka i Prosveshchenie»; 2018:244-51.
  20. Tretyakova MP. Sovremennaya sistema menedzhmenta kachestva i puti eyo uluchsheniya [Modern quality management system and ways to improve it]. *Molodaye uchonye*. 2015;6:213-8.
  21. Sergeeva IG, Turova ED. Chek-list kak instrument otsenki stepeni integratsii sistemy menedzhmenta kachestva i sistemy upravleniya finansovoy ustoychivost'yu [Checklist as a tool for assessing the degree of integration of the quality management system and the financial stability management system]. *Modern Economy Success*. 2022;4:57-61.
  22. Taranenko I. Rospotrebnadzor vpervye opublikoval chek-listy dlya proverok medorganizatsiy. Chto udivit nachmedov [Rospotrebnadzor for the first time published checklists for inspections of medical organizations. Which will surprise nachmedov]. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2022;8:68-75.
  23. Dubel EV. Proverka Rospotrebnadzora po novym pravilam: chek-list i sovety ot byvalykh [Checking Rospotrebnadzor according to the new rules: A checklist and tips from experienced people]. *Glavnaya meditsinskaya sestra*. 2018;9:22-9.
  24. Kudryavtseva LG. Podgotov'tes' k sezonnoy proverke Rospotrebnadzora: chek-list dlya samokontrolya glavnoy medsestry [Prepare for the seasonal inspection of Rospotrebnadzor: A checklist for self-monitoring of the chief nurse]. *Glavnaya meditsinskaya sestra*. 2017;9:54-9.
  25. Belaya MN, Korshunova M. Primeneniye metoda strategicheskogo planirovaniya pri sozdaniy organa sertifikatsii sistem menedzhmenta kachestva [Application of the strategic planning method in the creation of a certification body for quality management systems]. *Kachestvo i zhizn'*. 2019;1:8-11.
  26. Ginyatulina RI, Vavilov AV, Suslin SA, Fomin MA. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM № 2018665201 Rossiyskaya Federatsiya. Programma otsenki sistemy upravleniya kachestvom meditsinskoy pomoshchi gorodskoy mnogoprofil'noy bol'nitsy: № 2018662083: zayavl. 02.11.2018: opubl. 03.12.2018 [Certificate of state registration of the computer program No. 2018665201 Russian Federation. Evaluation program of the quality management system of medical care of the city multidisciplinary hospital: No. 2018662083].
  27. Gorokhova KV. Perspektivy razvitiya sistemy menedzhmenta kachestva. [Prospects for the development of a quality management system]. *Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo imeni V.B. Bobkova filiala Rossiyskoy tamozhennoy akademii*. 2021;2:78-82.
  28. Markosyan AT. Vnutrenniy audit sistemy menedzhmenta kachestva na predpriyatii [Internal audit of the quality management system at the enterprise]. *Aktual'nye voprosy sovremennoy ekonomiki*. 2020;10:121-5. <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.19.12.087>
  29. Vasilenok VL, Negreeva VV, Martynenko OV, Kochegarova TS. Vnedrenie sistemy upravleniya kachestvom s ispol'zovaniem berezhlivykh tekhnologiy v organizatsii zdravookhraneniya [Implementation of a quality management system using lean technologies in a healthcare organization]. *Nauchnyy zhurnal NIU ITMO. Seriya: Ekonomika i ekologicheskii menedzhment*. 2021;4: 92-103. <https://doi.org/10.17586/2310-1172-2021-14-4-92-103>
  30. Kitanina KYu, Lastovetskiy AG. Berezhlivyy menedzhment v zdravookhraneni [Lean management in healthcare]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnnoe izdanie*. 2018;2:114-21. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16022>
  31. Silaeva VV, Semyonov VP. Integrirovannaya model' sistemy upravleniya organizatsiei na osnove tekhnologiy menedzhmenta kachestva i berezhlivogo proizvodstva [An integrated model of an organization's management system

32. Руденко НЮ, Алексеева НЮ, Похолокова НВ, Мурычева ТВ. Качество медицинской помощи как важнейший показатель эффективной системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности (на примере Иркутской областной детской клинической больницы). *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. 2021;10:332-7.
33. Гращенко НВ. Проблемы взаимодействия и интеграции системы менеджмента качества и системы менеджмента бережливого производства в рамках системы управления предприятием. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право*. 2017;27(2):7-14.
34. Марченко СВ. Конфликты при взаимодействии систем менеджмента качества и бережливого производства в рамках интегрированной системы менеджмента. *Наука настоящего и будущего*. 2021;2:270-3.
35. Воронина ДА, Антонова НЛ. Проблемы взаимодействия и интеграции системы менеджмента качества и системы менеджмента бережливого производства. *Modern Science*. 2021;4(3):76-83.
36. Малахова АА, Старова ОВ, Арефьев ВА. Бережливое производство как фактор повышения эффективности менеджмента. *Экономика, предпринимательство и право*. 2020;10(3):615-34. <https://doi.org/10.18334/ep.10.3.100428>
37. Лебеденко ОВ. Некоторые аспекты формирования системы управления предприятием на основе системы менеджмента качества. *Сегодня и завтра Российской экономики*. 2010;37:154-6.
38. Берсенева ЕА. *Процессное управление в медицинских организациях. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2020;4:80-99. <https://doi.org/10.25742/NRIPIH.2020.04.012>
39. Хакимов РМ. Применение бережливого производства в медицинской организации с действующей системой менеджмента качества. *Аллея науки*. 2017;4:571-4.
40. Коваль ДС, Тишина АО, Харланов ВА, Копосова ОВ. Система менеджмента качества в медицинской практике и её нормы в организации здравоохранения. *Форум молодых учёных*. 2020;10:253-6.
41. Шипунов ДА, Поплавский АЭ. Проблема менеджмента качества медицинских услуг в учреждениях системы здравоохранения России. *Медицина и образование в Сибири*. 2006;1:1.
42. Мелик-Гусейнов ДВ, Эмануэль В, Ходырева ЛА, Турзин ПС, Эмануэль А. Система управления качеством медицинской помощи в медицинской организации. *Медицинский алфавит*. 2019;1-15:53-6. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15\(390\)-53-56](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-53-56)
43. Таирова РТ, Берсенева ЕА. Медико-социологический мониторинг как стратегический элемент менеджмента качества медицинской помощи. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018;26(2):111-4. <https://doi.org/10.18821/08690866X-2018-26-2-111-114>
44. Линденбратен АЛ, Лудупова ЕЮ, Гришина НК, Сердюковский СМ. Методические принципы управления качеством медицинской деятельности на территории. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(5):959-63. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-959-963>
45. Шалыгина ЛС, Бедорева ИЮ, Гецман ЯА. Формирование системы устойчивого развития медицинской организации на основе менеджмента качества. Российская академия медицинских наук. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2013;1:365-8.
46. Рецлова ЮА, Ломакин ПН, Казакова ВА. Опыт внедрения и поддержания интегрированной системы менеджмента. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2019;3: 3-11.
- based on quality management and lean manufacturing technologies]. *Kachestvo. Innovatsii. Obrazovanie*. 2021;4:20-4. <https://doi.org/10.31145/1999-513x-2021-4-20-24>
32. Rudenko NYu, Alekseeva NYu, Pokholkova NV, Murycheva TV. Kachestvo meditsinskoy pomoshchi kak vazhneyshiy pokazatel' effektivnoy sistemy kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoy deyatel'nosti (na primere Irkutskoy oblastnoy detskoj klinicheskoy bol'nitsy) [The quality of medical care as the most important indicator of an effective system of quality control and safety of medical activity (on the example of the Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital)]. *Sistema menedzhmenta kachestva: Opyt i perspektivy*. 2021;10:332-7.
33. Grashchenkova NV. Problemy vzaimodeystviya i integratsii sistemy menedzhmenta kachestva i sistemy menedzhmenta berezhlivogo proizvodstva v ramkakh sistemy upravleniya predpriyatiya [Problems of interaction and integration of the quality management system and the lean production management system within the enterprise management system]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Ekonomika i pravo*. 2017;27(2):7-14.
34. Marchenko SV. Konflikty pri vzaimodeystvii sistem menedzhmenta kachestva i berezhlivogo proizvodstva v ramkakh integrirovannoy sistemy menedzhmenta [Conflicts in the interaction of quality management systems and lean manufacturing within the integrated management system]. *Nauka nastoyashchego i budushchego*. 2021;2:270-3.
35. Voronina DA, Antonova NL. Problemy vzaimodeystviya i integratsii sistemy menedzhmenta kachestva i sistemy menedzhmenta berezhlivogo proizvodstva [Problems of interaction and integration of the quality management system and the lean production management system]. *Modern Science*. 2021;4(3):76-83.
36. Malakhova AA, Starova OV, Arefiev VA. Berezhlivoe proizvodstvo kak faktor povysheniya effektivnosti menedzhmenta [Lean manufacturing as a factor in improving the efficiency of management]. *Ekonomika, predprinimatel'stvo i pravo*. 2020;10(3):615-34. <https://doi.org/10.18334/ep.10.3.100428>
37. Lebedenko OV. Nekotorye aspekty formirovaniya sistemy upravleniya predpriyatiem na osnove sistemy menedzhmenta kachestva [Some aspects of the formation of an enterprise management system based on a quality management system]. *Segodnya i zavtra Rossiyskoy ekonomiki*. 2010;37:154-6.
38. Berseneva EA. Protsessnoe upravlenie v meditsinskikh organizatsiyakh [Process management in medical organizations]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2020;4:80-99. <https://doi.org/10.25742/NRIPIH.2020.04.012>
39. Khakimov RM. Primenenie berezhlivogo proizvodstva v meditsinskoy organizatsii s deystvuyushchey sistemoy menedzhmenta kachestva [The use of lean manufacturing in a medical organization with an effective quality management system]. *Alleya nauki*. 2017;4:571-4.
40. Koval DS, Tishina AO, Kharlanov VA, Koposova OV. Sistema menedzhmenta kachestva v meditsinskoy praktike i eyo normy v organizatsii zdavookhraneniya [The quality management system in medical practice and its norms in the healthcare organization]. *Forum molodykh uchonykh*. 2020;10:253-6.
41. Shipunov DA, Poplavskiy AE. Problema menedzhmenta kachestva meditsinskiykh uslug v uchrezhdeniyakh sistemy zdavookhraneniya Rossii [The problem of quality management of medical services in healthcare institutions in Russia]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2006;1:1.
42. Melik-Guseynov DV, Emanuel V, Khodyreva LA, Turzin PS, Emanuel A. Sistema upravleniya kachestvom meditsinskoy pomoshchi v meditsinskoy organizatsii [Quality management system of medical care in a medical organization]. *Meditsinskiy alfavit*. 2019;1-15:53-6. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15\(390\)-53-56](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-53-56)
43. Tairova RG, Berseneva EA. Mediko-sotsiologicheskii monitoring kak strategicheskii element menedzhmenta kachestva meditsinskoy pomoshchi [The medical sociological monitoring as a strategic element of management of medical care quality]. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsini*. 2018;26(2):111-4. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2018-26-2-111-114>
44. Lindenbraten AL, Ludupova EYu, Grishina NK, Serdyukovskiy SM. Metodicheskie printsipy upravleniya kachestvom meditsinskoy deyatel'nosti na territorii [The methodical principles of quality management of medical activities on particular territory]. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsini*. 2020;28(5):959-63. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-959-963>
45. Shalygina LS, Bedoreva IYu, Getsman YaA. Formirovanie sistemy ustoychivogo razvitiya meditsinskoy organizatsii na osnove menedzhmenta kachestva. Rossiyskaya akademiya meditsinskiykh nauk [Formation of a system of sustainable development of a medical organization based on quality management]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*. 2013;1:365-8.
46. Retsova YuA, Lomakin PN, Kazakova VA. Opyt vnedreniya i podderzhaniya integrirrovannoy sistemy menedzhmenta [Experience in implementing and maintaining an integrated management system]. *Zdavookhraneniye Yugry: Opyt i innovatsii*. 2019;3:3-11.

47. Карпова ОВ, Татарников МА, Марочкина ЕБ. Социологические исследования в системе управления качеством медицинской помощи. *Социология медицины*. 2013;1:11-5.
48. Линденбратен АЛ, Дубинин НД, Лудупова ЕЮ, Крючков ДВ, Николаев НС, Дубограй ЕВ. Мнение персонала медицинских организаций об эффективности систем менеджмента качества и международной сертификации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(5):260-5. <https://doi.org/10.18821/0869-866X-2016-24-5-260-265>.
47. Karpova OV, Tatarnikov MA, Marochkina EB. Sociologicheskie issledovaniya v sisteme upravleniya kachestvom meditsinskoj pomoshchi [Sociological research in the quality management system of medical care]. *Sotsiologiya meditsiny*. 2013;1:11-15.
48. Lindenbraten AL, Dubinin ND, Ludupova EYu, Kryuchkov DV, Nikolaev NS, Dubogray EV. Mnenie personala meditsinskikh organizatsiy ob effektivnosti sistem menedzhmenta kachestva i mezhdunarodnoy sertifikatsii [Opinion of the staff of medical organizations on the effectiveness of quality management systems and international certification]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2016;24(5):260-5. <https://doi.org/10.18821/0869-866X-2016-24-5-260-265>.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Виноградова Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, главный врач, Перинатальный центр; профессор кафедры педиатрии, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова

Scopus ID: 55560959500

SPIN-код: 2310-4456

Author ID: 842428

E-mail: roddom.glavvrach@mari-el.ru

**Петров Илья Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет; заведующий организационно-методическим отделом, Перинатальный центр

Scopus ID: 57205327803

Researcher ID: AAH-9775-2019

ORCID ID: 0000-0002-2097-5679

SPIN-код: 1405-9154

Author ID: 825031

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

**Альмухаметов Артур Амирович**, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Казанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет

Scopus ID: 57193998969

Researcher ID: AAE-1070-2020

ORCID ID: 0000-0002-4507-4914

SPIN-код: 8458-6254

Author ID: 1119423

E-mail: artyr\_efendi@mail.ru

**Петрова Фируза Салаватовна**, преподаватель кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет

Scopus ID: 57205334309

Researcher ID: AAS-1585-2020

ORCID ID: 0000-0003-3721-5649

SPIN-код: 4288-4364

Author ID: 1074740

E-mail: firka\_khusnullina@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует



## AUTHOR INFORMATION

**Vinogradova Irina Valerievna**, Doctor of Medical Sciences, Chief Physician, Perinatal Center; Professor of the Department of Pediatrics, I.N. Ulyanov Chuvash State University

Scopus ID: 55560959500

SPIN: 2310-4456

Author ID: 842428

E-mail: roddom.glavvrach@mari-el.ru

**Petrov Ilya Vladimirovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Mari State University; Head of the Organizational and Methodological Department, Perinatal Center

Scopus ID: 57205327803

Researcher ID: AAH-9775-2019

ORCID ID: 0000-0002-2097-5679

SPIN: 1405-9154

Author ID: 825031

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

**Almukhametov Artur Amirovich**, Assistant of the Department of Public Health and Healthcare Organization, Kazan State Medical University; Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University

Scopus ID: 57193998969

Researcher ID: AAE-1070-2020

ORCID ID: 0000-0002-4507-4914

SPIN: 8458-6254

Author ID: 1119423

E-mail: artyr\_efendi@mail.ru

**Petrova Firuza Salavatovna**, Lecturer of the Department of Fundamental Medicine, Mari State University

Scopus ID: 57205334309

Researcher ID: AAS-1585-2020

ORCID ID: 0000-0003-3721-5649

SPIN: 4288-4364

Author ID: 1074740

E-mail: firka\_khusnullina@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest



✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Петров Илья Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет; заведующий организационно-методическим отделом, Перинатальный центр

424000, Российская Федерация, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1

Тел.: +7 (987) 1875644

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Petrov Ilya Vladimirovich**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Mari State University; Head of the Organizational and Methodological Department, Perinatal Center

424000, Russian Federation, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Lenin Square, 1

Tel.: +7 (987) 1875644

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: ВИБ, ПИВ, ААА

Сбор материала: ПФС

Анализ полученных данных: ВИБ, ПИВ, ААА

Подготовка текста: ПФС

Редактирование: ВИБ, ПИВ, ААА

Общая ответственность: ВИБ, ПИВ

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: VIV, PIV, AAA

Data collection: PFS

Analysis and interpretation: VIV, PIV, AAA

Writing the article: PFS

Critical revision of the article: VIV, PIV, AAA

Overall responsibility: VIV, PIV

Поступила 15.09.22

Принята в печать 22.12.22

Submitted 15.09.22

Accepted 22.12.22

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Л.О. ПЕТРОВ<sup>1</sup>, В.В. КУЧЕРОВ<sup>1</sup>, Е.А. КРУГЛОВ<sup>2</sup>, А.П. ПЕТРОСЯН<sup>1</sup>, В.В. НАЗАРОВА<sup>3</sup>, В.М. УНГУРЯН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Обнинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Костромской клинический онкологический диспансер, Кострома, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Увеальная меланома (УМ) – распространённая злокачественная опухоль глаза, более агрессивная, чем меланома кожи, резистентна к противоопухолевому лекарственному лечению, имеет плохой прогноз и высокий потенциал метастазирования, часто он ограничивается печенью и до 90% случаев поражение нерезектабельно. Медиана общей выживаемости в таких ситуациях – 7 месяцев. Выживаемость без прогрессирования значительно выше в группе локальной химиотерапии против системного лечения. К локальной терапии относятся: трансартериальная химиоэмболизация, иммуноэмболизация, радиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени. Последняя является перспективным методом и обеспечивает изолированно в печени концентрацию химиопрепарата, превышающую допустимую для системной химиотерапии, предотвращая системную токсичность. Возможность обеспечения регионарной гипертермии и гипероксии потенцирует лечебный эффект. Применение данного метода при метастазах УМ, ограниченных печенью, показало наиболее высокий показатель медианы общей выживаемости – 17,1-24 мес. По причине технической сложности и ресурсоёмкости мировой кумулятивный опыт составляет около 300 процедур. Неудовлетворительные результаты системного противоопухолевого лечения при метастазах УМ в печень побуждают искать новые пути локального воздействия.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, метастазы печени, изолированная химиоперфузия печени, трансартериальная химиоэмболизация печени, радиоэмболизация печени, иммуноэмболизация печени.

**Для цитирования:** Петров ЛО, Кучеров ВВ, Круглов ЕА, Петросян АП, Назарова ВВ, Унгурян ВМ. Современные методы локального лечения больных с увеальной меланомой при метастатическом поражении печени. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):491-501. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501>

## MODERN METHODS OF LOCAL TREATMENT OF PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA WITH LIVER METASTASES

L.O. PETROV<sup>1</sup>, V.V. KUCHEROV<sup>1</sup>, E.A. KRUGLOV<sup>2</sup>, A.P. PETROSYAN<sup>1</sup>, V.V. NAZAROVA<sup>3</sup>, V.M. UNGURYAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Oncology Clinical Center in Kostroma, Kostroma, Russian Federation

<sup>3</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Uveal melanoma (UM) is a common malignant tumor of the eye, more aggressive than skin melanoma, resistant to anticancer drug treatment, having a poor prognosis and a high potential for metastasis, which is often limited to the liver and in up to 90% of cases unresectable. The median overall survival in these patients is 7 months. Progression-free survival is significantly higher in the topical versus systemic chemotherapy group. Local therapy includes transarterial chemoembolization, immunoembolization, radioembolization, and isolated liver chemoperfusion. The latter is a promising method and provides a high concentration of a chemotherapy treatment confined to the liver exceeding the allowable for systemic chemotherapy, thus preventing systemic toxicity. The provision of regional hyperthermia and hyperoxia potentiates the therapeutic effect. The use of this method for UM metastases limited to the liver showed the highest median overall survival of 17.1-24 months. Due to technical complexity and resource intensity, the global cumulative experience is about 300 procedures. Unsatisfactory results of systemic antitumor treatment for UM liver metastases prompt us to look for new ways of local treatment.

**Keywords:** Uveal melanoma, liver metastases, isolated liver chemoperfusion, transarterial liver chemoembolization, liver radioembolization, liver immunoembolization

**For citation:** Petrov LO, Kuchеров VV, Kruglov EA, Petrosyan AP, Nazarova VV, Unguryan VM. Sovremennye metody lokal'nogo lecheniya bol'nykh s uveal'noy melanomoy pri metastaticheskom porazhenii pecheni [Modern methods of local treatment of patients with uveal melanoma with liver metastases]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):491-501. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501>

## ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) является наиболее часто встречающейся первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1]. У 80-85% больных УМ возникает из меланоцитов в сосудистой области глаза, в то время как остальные опухоли возникают из радужной оболочки и цилиарного тела [1]. УМ отличается от меланомы кожи более агрессивным клиническим течением, обладает резистентностью к современным схемам противоопухолевого лекарственного лечения [2]. УМ имеет плохой прогноз и высокий потенциал метастазирования: так у 25-31% пациентов развиваются метастазы в течение 5 лет, у 34-45% и 49% пациентов – в течение 10-15 и 25 лет соответственно [3]. Печень является наиболее распространённым и часто единственным органом метастазирования УМ [4]. Хирургическая резекция R0 при метастазах УМ в печень показывает наилучшие результаты отдалённой выживаемости и достигает 38 месяцев [5]. Однако до 90% метастазов УМ в печень являются нерезектабельными, ввиду их билобарного расположения [6]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатической УМ составляет 19 месяцев, но снижается до 7 месяцев при поражении печени [7].

Гепатотропизм метастазов УМ способствует развитию локальных методов воздействия на опухоль. Недавний мета-анализ 912 пациентов с метастазами УМ в печень показал, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значительно выше в группе локальной химиотерапии в сравнении с химиотерапией, иммунотерапией и таргетной терапией [8]. К основным методам локальной терапии метастазов УМ в печени относятся: трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), иммуноэмболизация, радиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени (ИХП) [9]. Среди представленных методик наибольшее распространение в лечении пациентов с метастазами УМ в печени получила ТАХЭ. ТАХЭ – это метод регионального воздействия на опухоль путём селективного эндоваскулярного подведения химиотерапевтического агента высокой концентрации непосредственно к поражённому очагу с последующей пролонгированной ишемией. В качестве химиотерапевтического агента при УМ используют цисплатин, карбоплатин, митомицин С, доксорубин и их комбинации. Медиана ОВ при применении ТАХЭ составляет 14-18 месяцев [10].

Другим перспективным методом локального воздействия на метастазы УМ в печени является ИХП. ИХП – это метод локального воздействия, суть которого заключается в формировании на первом этапе обходного вено-венозного шунта от бедренной вены к наружной яремной вене. Затем через лапаротомный доступ осуществляется сосудистая изоляция печени с позиционированием «подающей» канюли в собственной печёночной артерии и «забирающей» канюли в ретропечёночном отделе нижней полой вены. После сосудистой изоляции печени эти канюли подключают к аппарату искусственного кровообращения с добавлением высокой дозы химиотерапевтического агента в условиях гипертермии [11]. В качестве цитостатического средства при ИХП наиболее часто используют мелфалан изолированно или в сочетании с фактором некроза опухоли (TNF $\alpha$ ). Применение ИХП при метастатической УМ даёт один из самых высоких показателей медианы ОВ – 17,1-24 месяцев [12]. На сегодняшний день, ввиду технической сложности и высокой ресурсоёмкости, ИХП при метастазах УМ в печень выполняется в единичных клиниках с мировым кумулятивным опытом около 300 процедур [13, 14].

## INTRODUCTION

Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy in adults [1]. In 80-85% of patients, UM arises from melanocytes in the vascular region of the eye, while the remaining tumors arise from the iris and ciliary body [1]. UM differs from skin melanoma in a more aggressive clinical course and is resistant to modern antitumor drug treatment [2]. UM has a poor prognosis and a high potential for metastasis: thus, 25-31% of patients develop metastases within 5 years, 34-45%, and 49% of patients within 10-15 and 25 years, respectively [3]. The liver is the most common and often the only organ of UM metastasis [4]. R0 surgical resection of liver metastases in UM shows the best results of long-term survival and reaches 38 months [5]. However, up to 90% of UM liver metastases are unresectable due to their bilobar distribution [6]. Median overall survival (OS) in patients with metastatic UM is 19 months but decreases to 7 months in patients with liver disease [7].

Hepatotropism of UM metastases promotes the development of local methods of treatment. A recent meta-analysis of 912 patients with UM liver metastases showed that progression-free survival (PFS) was significantly higher in the topical chemotherapy group compared to chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy [8]. The main methods of local therapy for UM liver metastases include transarterial chemoembolization (TACE), immunoembolization, radioembolization, and isolated liver chemoperfusion (ICP) [9]. Among the presented methods, TACE has received the most widespread use in the treatment of patients with UM liver metastases. TACE is a method to produce a regional effect on a tumor by the selective endovascular supply of a high concentration of a chemotherapeutic agent directly to the affected area, followed by prolonged ischemia. As a chemotherapeutic agent in UM, cisplatin, carboplatin, mitomycin C, doxorubicin, and combinations thereof are used. The median OS with TACE is 14-18 months [10].

Another promising method of local impact on UM metastases in the liver is ICP. ICP is a method of local exposure, the idea of which lies in the formation of a veno-venous bypass from the femoral vein to the external jugular vein at the first stage. Then, through laparotomic access, vascular isolation of the liver is achieved by inserting the “inflow” catheter in the proper hepatic artery and the “outflow” catheter in the retrohepatic part of the inferior vena cava. After vascular isolation of the liver, these catheters are connected to a heart-lung machine with the addition of a high dose of a chemotherapeutic agent in hyperthermia [11]. Melphalan alone or in combination with tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) is most commonly used as a cytostatic agent in ICP. The use of ICP in metastatic UM gives one of the highest median OS rates, which is 17.1-24 months [12]. To date, due to the technical complexity and high resource intensity, ICP for UM liver metastases is performed in rare clinics with a global cumulative experience of about 300 procedures [13, 14].

Thus, the unsatisfactory results of systemic antitumor treatment of patients with UM liver metastases, together with a small group of patients who require surgical resection, force us to look for new methods of regional treatment. The advantage of regional chemotherapy is the targeted high-dose drug effect on the tumor, and in the case of the ICP, the drug effect is potentiated by hyperthermia, while systemic toxicity is excluded [12].

Таким образом, неудовлетворительные результаты системного противоопухолевого лечения пациентов с метастазами УМ в печени в сочетании с малой группой больных, которым показана хирургическая резекция, заставляют искать новые пути регионарного воздействия. Преимуществом региональной химиотерапии является точечное высокодозное воздействие лекарственного агента на опухоль, а в случае применения метода ИХП, лекарственное воздействие потенцируется гипертермией при этом исключается системная токсичность [12].

#### **Хирургическое лечение поражения печени метастазами УМ**

Хирургическая резекция R0 метастазов УМ, ограниченных печенью, показывает наилучшие результаты отдалённой выживаемости и достигает 38 месяцев [5]. Так, в исследовании Rivoire M et al (2005), именно качество резекции печени имело ключевое значение в исходе пациентов – медиана ОВ составила 28 месяцев при R0 против 9 месяцев при R1,2 [14].

При этом до 90% метастазов УМ в печень являются нерезектабельными, ввиду их билобарного расположения. Характерной особенностью метастатического поражения печени при УМ является «милиарный» вид распространения опухоли, что является плохим прогностическим фактором [15].

В крупном исследовании, включавшем 602 пациента с первичной УМ, авторы сообщили, что полное хирургическое удаление метастазов с послеоперационной внутриартериальной химиотерапией было более эффективным для увеличения выживаемости, чем частичное удаление метастазов вместе с послеоперационной внутриартериальной химиотерапией [16]. Поражения цилиарного тела и наличие более 10 метастазов печени являлось неблагоприятным фактором при планировании хирургического лечения. Другие исследования показали, что радикальная резекция до четырёх-пяти метастазов в печени без признаков микрометастазов может улучшить прогноз метастатического заболевания. Так, исследование 3873 пациентов с УМ, в том числе 798, у которых развились метастазы в печень, показало, что время до диагностики метастазов в печень (<24 месяцев после первичного диагноза), нерадикальная резекция метастазов в печени (R1,2), более четырёх метастазов в печень и подтверждённые милиарные метастазы отрицательно ассоциировались с ОВ [15]. В исследовании 35 пациентов с изолированным метастатическим поражением печени УМ Frenkel S et al (2009) показали более чем трёхкратное увеличение ОВ в группе, где имело место менее 5 метастазов [17].

Таким образом, рекомендуется тщательное наблюдение за всеми пациентами с УМ для выявления возможных метастазов в самые ранние сроки. Своевременное обнаружение метастазов у тщательно отобранных пациентов позволяет провести хирургическую резекцию и системное лечение, направленное на полную регрессию. Важными показателями для определения возможности выполнить хирургическую резекцию являются: время от диагностики заболевания до появления печёночных метастазов, количество и полнота резецированных метастазов, а также наличие или отсутствие милиарного поражения печени.

#### **Трансартериальная химиоэмболизация**

ТАХЭ объединяет механизм действия химиопрепарата и результат эмболизации ветвей печёночной артерии. При этом перекрытие кровотока по артерии, выполняемое одновременно или после введения химиопрепарата, способствует продлению локального действия химиопрепарата на опухолевую ткань. Се-

#### **Surgical treatment of liver lesion with UM metastases**

R0 surgical resection of UM metastases limited to the liver shows the best results of long-term survival which reaches 38 months [5]. Thus, in the study by Rivoire M et al (2005), the quality of liver resection was shown to be of key importance for the outcome of patients: the MOS was 28 months at R0 versus 9 months at R1.2 [14].

At the same time, up to 90% of UM liver metastases are unresectable due to their bilobar distribution. A characteristic feature of liver metastasis in UM is the “miliary” type of tumor spread, which is a poor prognostic factor [15].

In a large study including 602 patients with primary UM, the authors reported that complete surgical removal of metastases with postoperative intra-arterial chemotherapy showed better survival benefits than partial removal of metastases together with postoperative intra-arterial chemotherapy [16]. Ciliary body lesions and the presence of more than 10 liver metastases were unfavorable factors in planning surgical treatment. Other studies have shown that radical resection of up to four to five liver metastases without evidence of micrometastases can improve the prognosis of metastatic disease. A study of 3,873 patients with UM, including 798 ones with liver metastases, showed that the time to diagnosis of liver metastases (<24 months after initial diagnosis), non-radical resection of liver metastases (R1.2), presence of more than four liver metastases, and confirmed miliary metastases were negatively associated with OS [15]. In a study of 35 patients with isolated liver metastases, Frenkel S et al (2009) showed a more than threefold increase in OS in the group with less than 5 metastases [17].

Therefore, careful monitoring of all patients with UM is recommended to detect possible metastases as early as possible. Timely detection of metastases in thoroughly selected patients allows surgical resection and systemic treatment aimed at complete regression. Important indicators for determining the possibility of surgical resection are the time from the diagnosis of the disease to the appearance of liver metastases, the number of metastases, as well as the presence or absence of military liver disease.

#### **Transarterial chemoembolization**

TACE combines the action of chemotherapy and the effect of embolization of hepatic artery branches. At the same time, blocking the blood flow through the artery, performed simultaneously or after the administration of the chemotherapy treatment, contributes to the prolongation of the local action of the chemotherapy on the tumor tissue. Selective administration of a chemotherapy treatment significantly reduces its systemic effect, and long-term maintenance of a high concentration significantly increases the impact on the tumor, leading to its damage and the development of ischemic necrosis [18].

Yamada R et al (1979), injected ground gelatin sponge saturated with 10 mg of mytomyacin C or 20 mg of adriamycin into the hepatic artery branch supplying to the tumor [19].

With oil chemoembolization of the hepatic artery, the drug penetrates, in addition to the tumor tissue, into the healthy liver parenchyma. Rapid removal of chemoembolizate is ensured by the muscular layer in the arteries of the background hepatic parenchyma. To make sure blood circulation is discontinued, oil



лективное введение химиопрепарата значительно снижает его системное влияние, а длительное сохранение высокой концентрации значительно повышает воздействие на опухоль, приводя к её повреждению и развитию ишемического некроза [18].

Yamada R et al (1979) вводили измельчённую желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомицина С или 20 мг адриамицина, в ветвь печёночной артерии, относящуюся к опухоли [19].

При масляной химиоэмболизации печёночной артерии препарат попадает, помимо опухолевой ткани, в здоровую паренхиму печени. Из-за имеющегося мышечного слоя стенок артериального русла непоражённой паренхимы печени обеспечивается продвижение и быстрое выведение химиоэмболизата. Для большей гарантии прекращения кровоснабжения масляную химиоэмболизацию дополняют механической, используя гемостатическую губку [20].

В 2007 г. Vogl T et al, применяя ТАХЭ с цисплатином (10 мг/м<sup>2</sup>) при метастазах УМ в печень, отметили такую закономерность, что ОВ у пациентов, продемонстрировавших частичный ответ на ТАХЭ цисплатином, была значительно выше, чем у тех, кто не показал ответа на химиоэмболизацию – 21 и 16,5 месяца, соответственно ( $p < 0,01$ ) [10].

В серии, представленной Sharma KV et al (2008), 20 пациентам было проведено 46 сеансов ТАХЭ (в среднем 2,4 сеанса на пациента, при диапазоне от 1 до 5). Медиана ОВ составила 271 день. 30-суточная летальность отсутствовала. У 13 из 20 пациентов наблюдалось прогрессирование, при этом медиана выживаемости без прогрессирования у них составила 185 дней. Пациенты с опухолями, имеющими ангиографически узловую форму роста, имели более хорошую выживаемость без прогрессирования, нежели чем пациенты, имевшие инфильтративную форму роста, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 249 и 63 дней соответственно. Пациенты с узловой формой роста имели большую ОВ – 621 дней против 114 дней у имевших инфильтративную форму роста ( $p = 0,0002$ ). На основании этих данных авторы предположили, что ответ на ТАХЭ и прогноз зависят от характера роста метастаза [21].

Для лечения пациентов с метастазами УМ в печени в последние годы также применяются микросферы с лекарственным покрытием, содержащим иринотекан или доксорубицин. Гранулы или микросферы с лекарственным покрытием формируют из гидрогеля поливинилового спирта, который модифицируется сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиопрепаратов. Благодаря этой технологии, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием, оказывая ишемическое повреждение, так же приводит к длительному высвобождению цитотоксических лекарственных средств непосредственно в опухоль.

Fiorentini G et al (2009) представили результаты исследования ТАХЭ II фазы, в котором использовались гранулы с иринотеканом (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов. В соответствии с критериями RECIST у 3 пациентов наблюдался значительный частичный ответ в виде снижения объёма метастазов на 90%, у 3 пациентов – на 80% и у 4 – от 70% до 60%. Процент поражения печени коррелировал с полученным ответом: 3 пациента с метастазами до 25% замещения печени получили наиболее значительное уменьшение метастазов, близкое к полному. У трёх больных с множественным замещением (до 75%) частота ответа была значительно ниже. Среднее время наблюдения от начала терапии составило 6,5 (диапазон 4-9) месяцев. Два пациента с 75% и 60% замещением печени умерли через 4 и 6 месяцев соответственно из-за быстрого прогрессирования

chemoembolization is supplemented with mechanical embolization using a hemostatic sponge [20].

Vogl T et al (2007) reported the patients with UM liver metastasis who demonstrated a partial response to TACE with cisplatin (10 mg/m<sup>2</sup>) had a significantly higher OS compared to the patients who showed no response (21 months vs. 16.5 months,  $p < 0.01$ ) [10].

Sharma KV et al (2008) reported on the 20 patients who received 1-5 TACE sessions (total 46 sessions with an average of 2.4 sessions per patient). The median OS was 271 days. There was no 30-day mortality. Thirteen of the 20 patients progressed, with a median PFS of 185 days. Patients with nodular tumors confirmed angiographically had longer PFS than those with infiltrative growth, median PFS being 249 days vs. 63 days respectively. Patients with a nodular form of growth had a longer OS compared to the patients with an infiltrative growth (621 days vs. 114 days,  $p = 0.0002$ ). Based on these data, the authors suggested that the response to TACE and prognosis depend on the pattern of metastasis growth [21].

In recent years, drug-coated microspheres containing irinotecan or doxorubicin have also been used to treat patients with UM liver metastases. Drug-coated beads or microspheres are formed from a polyvinyl alcohol hydrogel that is modified with sulfonate groups for controlled loading and delivery of chemotherapy drugs. Due to this technology, embolization of tumor vessels with drug-coated spheres, giving rise to ischemic lesions, also causes the prolonged release of cytotoxic drugs directly into the tumor.

Fiorentini G et al (2009) presented the results of a phase II TACE study using 100 mg irinotecan microsphere to treat 10 patients. According to the RECIST criteria, 3 patients had a significant partial response in the form of a reduction in the volume of metastases by 90%, 3 patients – by 80%, and 4 patients by 70% to 60%. The percentage of liver damage correlated with the response obtained: 3 patients with up to 25% hepatic replacement obtained the most significant reduction of metastases, which was close to complete. In three patients with significant replacement (up to 75%), the response rate was significantly lower. The median follow-up time from the start of therapy was 6.5 (range 4-9) months. Two patients with 75% and 60% hepatic replacement died after 4 and 6 months, respectively, due to the rapid progression of hepatic lesions, the remaining eight patients were alive at the time of follow-up [22].

Venturini M et al (2012) published data from their TACE study with irinotecan. Five patients underwent 15 procedures (an average of three per patient). Response to treatment was demonstrated in 4 of them (80%), namely, 1 patient showed a complete response, 2 had a partial response, and in 1 patient stabilization of the disease was achieved. The duration of follow-up was 10.6 months on average, and all patients were alive at the time of the last follow-up [23].

Obviously, the problem of treating inoperable patients with liver metastases of UM does not lose its relevance. Many of the above authors in their papers report on the clinical success of TACE in UM liver metastases, but their approaches are based on empirical data, preferences in technique and combination of drugs, based on the opinion of a particular specialist, and not on the results of comparative studies. Despite many years of international clinical experience, to date, there are no

поражения печени, остальные восемь больных были живы на момент написания статьи [22].

Venturini M et al (2012) опубликовали данные своего исследования ТАХЭ с иринотеканом. Пяти пациентам было проведено 15 процедур (в среднем три на пациента). 80% (4 из 5) пациентов ответило на лечение. При этом у 1 больного был полный ответ, у 2 – частичный, у 1 достигнута стабилизация заболевания. Длительность наблюдения составила в среднем 10,6 месяцев, и все пациенты были живы на момент последнего наблюдения [23].

Очевидно, что проблема лечения неоперабельных больных с метастатической УМ печени не теряет своей актуальности. Многие вышеуказанные авторы в своих работах сообщают о клинических успехах ТАХЭ при метастазах УМ в печени, но их подходы основаны на эмпирически полученных данных, предпочтениях в технике и комбинации препаратов, основанных на мнении конкретного специалиста, а не на результатах сравнительных исследований. Несмотря на многолетний международный клинический опыт, до настоящего времени отсутствуют стандартные протоколы и сравнительные клинические испытания, которые демонстрировали бы превосходство результатов одного конкретного химиотерапевтического препарата для ТАХЭ над другим.

На основании изложенного очевидна необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований для стандартизации подходов к лечению данной сложной категории пациентов.

### Радиоэмболизация печени

Радиоэмболизация печени – это селективное внутриартериальное введение микросфер, содержащих радионуклид, в результате чего происходит местное лучевое воздействие на опухолевую ткань. Локальное воздействие радионуклида на опухоль достигает 120 Гр, при этом обеспечивается минимальное влияние на нормальную ткань печени. В качестве радионуклида при метастазах УМ наиболее часто используют иттрий-90 (Y-90). Данный метод применяется для воздействия на крупные солидные очаги в печени и не может быть рекомендован пациентам с милиарным расположением метастазов, что ограничивает его применение при УМ [24, 25].

В доступной литературе представлено незначительное количество работ, посвящённых применению метода радиоэмболизации метастазов УМ в печени. В исследовании Klingenstein A et al (2013) авторы на группе из 13 пациентов достигли ещё большей частоты объективных ответов (SD – 15%; PD – 62%) с медианой ОВ – 19 месяцев [26]. В более крупном (24 наблюдения) исследовании Levey AO et al (2020) применяли радиоэмболизацию в комбинации с anti-CTLA-4 и anti-PD-1 препаратами, тем самым была достигнута медиана ОВ – 26 месяцев [27]. Однако в другом исследовании с похожим дизайном авторы не добились столь большой медианы ОВ (15,1 месяцев) [25].

Таким образом, в настоящее время метод радиоэмболизации печени при метастазах УМ не нашёл широкого применения. Однако результаты отдельных исследований свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов у небольшой группы отобранных пациентов.

### Иммуноэмболизация печени

Иммуноэмболизация – это метод селективного внутриартериального введения иммуностимуляторов непосредственно в опухолевый очаг с дальнейшей эмболизацией питающей опухоль артерии. Проведение подобной терапии, помимо ише-

standard protocols and comparative clinical trials that would demonstrate the benefits of one specific chemotherapeutic drug for TACE over another.

Based on the foregoing, the need for randomized multicenter trials to standardize approaches to the treatment of this complex category of patients is obvious.

### Liver radioembolization

Radioembolization of the liver is a selective intra-arterial administration of microspheres containing a radionuclide, resulting in a local radiation effect on the tumor tissue. The local effect of the radionuclide on the tumor reaches 120 Gy, while providing a minimal effect on normal liver tissue. Yttrium-90 (Y-90) is most often used as a radionuclide in UM metastases. This method is used to treat large solid lesions in the liver and cannot be recommended for patients with miliary metastases, which limits its use in UM [24, 25].

Few papers are available on radioembolization of UM metastases in the liver. In a study by Klingenstein A et al (2013), an even higher objective response rate (SD – 15%; PD – 62%) with a median OS of 19 months was achieved in a group of 13 patients [26]. In a larger (24 observations) study by Levey AO et al (2020), radioembolization was used in combination with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 drugs, thus achieving a median OS of 26 months [27]. However, in another study with a similar design, the authors did not achieve this large median OS (15.1 months) [25].

Thus, at present, the method of radioembolization of the liver in UM metastases is not widely used. However, the results of individual studies indicate a high frequency of objective responses in a small group of selected patients.

### Immunoembolization of the liver

Immunoembolization is a method of selective intra-arterial injection of immunostimulators directly into the tumor focus with further embolization of the artery supplying the tumor. Such therapy, in addition to the ischemic effect of embolization, is aimed at potentiating the systemic immune response to tumor cells [28]. The most commonly used immunostimulants are preparations containing granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) together with interleukin-3 and interleukin-4. GM-CSF is a glycoprotein that is secreted mainly by activated T cells and stimulates immune cells such as macrophages and dendritic cells [29]. Tumor cells genetically modified to produce GM-CSF are believed to induce specific, long-lasting antitumor immunity in animal models and provide efficacy as immunoadjuvants for cancer vaccines [30]. Clinical studies have shown significant inflammatory reactions in distant metastases and the development of tumor-specific T- and B-cell responses after patients received GM-CSF-transduced melanoma cell vaccines [31].

There are several papers on the use of the method of liver immunoembolization in UM metastases. Sato T et al (2008) showed a median recurrence-free survival of 4.8 months, a median OS of 14.4 months in 34 patients, with a complete and partial response of 9.6% and 25.8%, respectively [32]. In another phase II study comparing the use of embolization and embolization with the addition of GM-CSF in the groups of 25 and 27 patients, respectively, the higher frequency (PR – 21.2%) of objective responses in the CSF group versus the embolization group (16.7%) was shown [33]. A recent retrospective analysis comparing im-

мического эффекта от эмболизации, направлено на потенцирование системного иммунного ответа на опухолевые клетки [28]. В качестве иммуностимулятора чаще всего используют препараты, содержащие гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) вместе с интерлейкином 3 и интерлейкином 4. GM-CSF представляет собой гликопротеин, который секретируется, главным образом, активированными Т-клетками и стимулирует иммунные клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки [29]. Считается, что опухолевые клетки, генетически модифицированные для производства GM-CSF, индуцируют специфический, длительный противоопухолевый иммунитет на животных моделях и обеспечивают эффективность в качестве иммуноадаювантов для противораковых вакцин [30]. Клинические исследования показали значительные воспалительные реакции в отдалённых метастазах и развитие опухолевоспецифических Т- и В-клеточных ответов после того, как пациенты получали GM-CSF-трансдуцированные клеточные вакцины меланомы [31].

В настоящее время представлено несколько работ применения метода иммуноэмболизации печени при метастазах УМ. Так, Sato T et al (2008) на 34 случаях показали медиану безрецидивной выживаемости – 4,8 месяца, медиану ОВ – 14,4 месяца, при полном и частичном ответе – 9,6% и 25,8% соответственно [32]. В другом исследовании II фазы, где сравнивалось применение эмболизации и эмболизации с добавлением GM-CSF в группах 25 и 27 пациентов соответственно, авторы показали более высокую частоту (PR – 21,2%) объективных ответов в группе с применением колониестимулирующего фактора, против группы с эмболизацией (16,7%) [33]. Последний ретроспективный анализ, в котором сравнивали иммуноэмболизацию с химиоэмболизацией кармустином, показал более длительную выживаемость при иммуноэмболизации [34].

Прогноз у пациентов с УМ с метастазами в печень крайне неблагоприятный, а ОВ обычно короткая: в большинстве случаев менее 1 года. Иммуноэмболизация представляется безопасной, простой в применении и потенциально эффективной. Результаты, полученные в настоящем исследовании, обнадеживают; однако необходимы дальнейшие клинические и фундаментальные исследования для оптимизации и повышения эффективности иммуноэмболизации.

#### Изолированная химиоперфузия печени

Как было отмечено выше, изолированная перфузия печени – это метод локального воздействия, суть которого заключается в формировании на первом этапе обходного вено-венозного шунта от бедренной вены к наружной яремной вене. Затем через лапаротомный доступ осуществляется сосудистая изоляция печени с позиционирование «подающей» канюли в собственной печёночной артерии и «забирающей» канюли в ретропечёночном отделе нижней полой вены. После сосудистой изоляции печени эти канюли подключают к аппарату искусственного кровообращения с добавлением высокой дозы химиотерапевтического агента в условиях гипертермии (рис.). В качестве цитостатика при ИХП наиболее часто используют мелфалан изолированно или в сочетании с фактором некроза опухоли (TNF $\alpha$ ).

Впервые методику ИХП описал профессор R. Ausman в 1961 г. Методика сначала была апробирована на собаках, а затем использована у пяти пациентов с различными метастазами печени [35]. Выраженный клинический эффект наблюдался у 2 больных. Поскольку процедура была технически сложной, сопровождалась высокой частотой осложнений и имела минимальную до-

муноэмболизацию с кармустином химиоэмболизация показала longer survival with the former [34].

The prognosis in patients with liver metastases in UM is extremely poor, and OS is usually short: in most cases less than 1 year. Immunoembolization appears to be safe, easy to use, and potentially effective. The results obtained in the present study are encouraging; however, further clinical and basic science research is needed to optimize and improve the effectiveness of immunoembolization.

#### Isolated liver chemoperfusion

As noted above, isolated liver perfusion is a method of local exposure, the idea of which is the formation of a veno-venous bypass from the femoral vein to the external jugular vein at the first stage. Then, through the laparotomy access, vascular isolation of the liver is carried out with the placement of the "inflow" catheter in its proper hepatic artery, and the "outflow" catheter in the retrohepatic part of the inferior vena cava. After vascular isolation of the liver, these catheters are connected to a heart-lung machine with the addition of a high dose of a chemotherapeutic agent in hyperthermia (Fig.). Melphalan alone or in combination with TNF $\alpha$  is most commonly used as a cytostatic agent in ICP.

The ICP technique was first described by Professor R. Ausman in 1961. The technique was initially tested on dogs and then used in five patients with various liver metastases [35]. A pronounced clinical effect was observed in 2 patients. As the procedure was technically complex, had a high complication rate, and minimal documented efficacy, the clinical development of ICP was limited for more than 20 years. In 1969 Professor Stehlin JS demonstrated the synergistic effect of hyperthermia and regional chemotherapy [36]. Thus, the combination of hyperthermia and chemotherapy became the "gold standard" that has been extrapolated into the ICP. Due to the technical difficulty and high mortality associated with ICP, this technique did not gain widespread acceptance over the following 30 years. Further studies have demonstrated high efficacy and safety as a result of several innovations in the ICP technique, such as the use of an external venous bypass with a pump to ensure the return of blood from the inferior vena cava and portal vein to the heart, as well as continuous intraoperative monitoring of leakage using I-131-labeled albumin [37]. Few undertaken studies were not systematic due to the inadequate selection of patients, as well as the use of various ICP regimens [38]. In the early 1990s, interest in this technique re-appeared due to a report by Lienard D et al regarding the use of chemotherapy and TNF $\alpha$  for the treatment of melanoma and sarcoma of the limbs [39]. As the use of TNF $\alpha$  has a potential for systemic toxicity, special attention was paid to the standardization of the technique to ensure complete vascular isolation of the organ. Methods have been developed to assess systemic leakage of chemotherapy treatment during perfusion.

About 20 years ago, several independent groups from the US and Europe developed protocols to evaluate the safety and efficacy of ICPs for the treatment of unresectable malignant liver tumors [40-42]. Researchers from the US National Cancer Institute conducted a clinical trial (a randomized prospective study, phase II), which evaluated the use of high doses of melphalan, TNF $\alpha$ , and local hyperthermia for the treatment of unresectable liver metastases [43]. In their study, the authors used melphalan at a dosage of 1.5 mg/kg, TNF $\alpha$  – 1.0 mg/kg. The total number



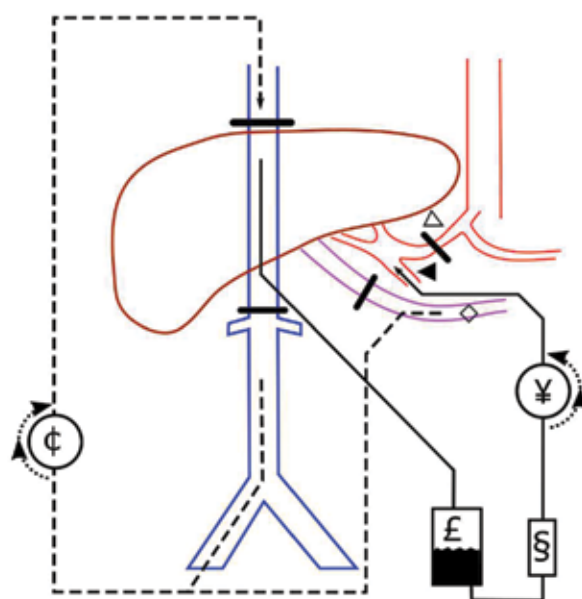
кументально подтверждённую эффективность, клиническое развитие ИХП было ограничено в течение более, чем 20 лет. В 1969 году профессор Stehlin JS продемонстрировал синергетический эффект гипертермии и региональной химиотерапии [36]. Таким образом, комбинация гипертермии и химиотерапии стала «золотым стандартом», который был экстраполирован в ИХП. Из-за технической трудности и высокой смертности, связанной с проведением ИХП, эта методика не получила широкого признания в последующие 30 лет. Дальнейшие исследования продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность в результате некоторых инноваций в технике ИХП, таких как использование внешнего контура венозного шунтирования с насосом для обеспечения возврата крови от нижней полой и воротной вен к сердцу, а также непрерывный интраоперационный контроль мониторинга утечек с использованием альбумина, меченного I-131 [37]. Небольшое количество работ в это время не имели системный характер из-за некорректного отбора пациентов, а также использования различных режимов ИХП [38]. В начале 90-х годов интерес к этой методике был возобновлён из-за доклада Lienard D et al касательно применения химиотерапии и TNF $\alpha$  для лечения меланомы и саркомы конечностей [39]. Потенциальная возможность существенной системной токсичности при использовании TNF $\alpha$  заставила уделить большое внимание стандартизации методики, обеспечивающей полную сосудистую изоляцию органа. Были разработаны методики оценки системных утечек химиопрепаратов во время перфузии.

Около 20 лет назад несколько независимых групп из США и Европы разработали протоколы для оценки безопасности и эффективности ИХП для лечения нерезектабельных злокачественных опухолей печени [40-42]. Исследователи из Национального института онкологии США провели клиническое испытание (рандомизированное проспективное исследование, II фаза), в котором оценивали применение высоких доз мелфалана, TNF $\alpha$  и локальной гипертермии для лечения нерезектабельных метастазов печени [43]. В своём исследовании авторы использовали мелфалан в дозировке 1,5 мг/кг, TNF $\alpha$  – 1,0 мг/кг. Общее количество пациентов составило – 34. Летальный исход, связанный с проведением процедуры, наблюдался в 1 случае. Токсическое поражение печени имело место у 75% больных, при этом было обратимым, за исключением одного пациента. Общий уровень ответа составил – 75%.

Первые исследования, посвящённые этой проблеме, были представлены коллективом авторов (Alexander HR et al) и включали 22 пациента, получавших мелфалан с TNF $\alpha$  или без него. Результаты показали, что общий ответ составил 62%, включая двух пациентов с полным ответом – 10%, со средней ОВ – 11 месяцев [44]. В последующем исследовании сообщалось о результатах лечения 29 пациентов, получавших только мелфалан. Результат были очень похожими: общий ответ составил 62%, включая полный ответ – 10% и среднюю выживаемость 12 месяцев [45].

В исследовании Rizell M et al (2008) было включено 20 пациентов с УМ. Пациенты были разделены на три разных временных периода, и результаты показали снижение смертности с 27% до 0% за счёт улучшения отбора пациентов и технического развития [46]. В недавнем исследовании фазы II было показано, что средняя выживаемость составила 26 месяцев, что оказалось на 14 месяцев выше по сравнению с контрольной группой [47].

Таким образом, до сих пор не существует лечения, которое в исследованиях фазы III показало бы длительную общую выживаемость пациентов с метастазами УМ в печень. ИХП представляет собой интересную и многообещающую локорегиональную



**Рис.** Схема изолированной химиоперфузии печени. Сплошная линия – перфузионный контур; пунктирная линия – контур окольного кровообращения; жирные линии – зажимы на сосудах; стрелки – направление тока жидкости; Ц – центрифужный насос окольного кровообращения; Р – роликовый насос подачи в гастродуоденальную артерию; К – кардиотом; О – оксигенатор, совмещённый с теплообменником; Ч – чревная культя гастродуоденальной артерии; О – общая печёночная артерия; В – воротная вена

**Fig.** Scheme of isolated liver chemoperfusion. The solid line is the perfusion circuit; the dotted line is the contour of the collateral circulation; bold lines – clamps on the vessels; arrows – direction of fluid flow; Ц – centrifugal pump of collateral circulation; Р – roller pump for supply to the gastroduodenal artery; К – cardiome; О – oxygenator combined with a heat exchanger; Ч – celiac stump of the gastroduodenal artery; О – common hepatic artery; В – portal vein

of patients was 34. Death associated with the procedure was observed in one case. Toxic liver injury was seen in 75% of patients, and it was reversible, with the exception of one patient. The overall response rate was 75%.

The first reports addressing this issue were presented by a team of authors (Alexander HR et al) and included 22 patients treated with melphalan with or without TNF $\alpha$ . The results showed an overall response rate of 62%, including two patients with a complete response rate (around 10%), with a median OS of 11 months [44]. A follow-up study reported the outcome of 29 patients treated with melphalan alone. The results were very similar, with an overall response of 62%, including a complete response of 10% and a median survival of 12 months [45].

The study by Rizell M et al (2008) included 20 patients with UM. Patients were divided into three different time periods, and the results showed a decrease in mortality from 27% to 0% due to improved patient selection and technical development [46]. In a recent phase II study, median survival was shown to be 26 months, which was 14 months longer than controls [47].

Thus, there is still no phase III studies on treatment that would provide long-term OS of patients with UM liver metastases. ICP is an interesting and promising regional technique for the



методику контроля метастазов УМ, потенциальные преимущества показателя выживаемости в настоящее время изучаются в рандомизированных клинических исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УМ является редкой патологией, которая отличается более агрессивным течением в сравнении с другими формами меланомы. УМ наиболее часто метастазирует в печень, что предопределяет разработку различных методов локорегионального контроля. Несмотря на то, что достигнут значительный прогресс в понимании биологии УМ, стандартизированных подходов в локальном лечении метастатической УМ в печень всё ещё не существует. Немногочисленные публикации различных вариантов локального лечения метастазов УМ требуют дополнительной оценки в рамках клинических исследований.

control of UM metastases, and potential survival benefits are currently being explored in randomized clinical trials.

## CONCLUSION

UM is a rare pathology that is characterized by a more aggressive course compared to other forms of melanoma. Most often UM metastasizes to the liver, which predetermines the development of various methods of local control. Despite the significant progress achieved in understanding the biology of UM, standardized approaches in the local treatment of metastatic UM in the liver still do not exist. A few publications on various options for local treatment of UM metastases prompt their further evaluation in clinical trials.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bronkhorst IH, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (London)*. 2013;27(2):217-23. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.253>
2. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-40. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
3. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(12):1639-43. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1639>
4. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-10. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90171-x)
5. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang He-Jing, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intra-ocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11872>
6. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Seminars in Oncology*. 2010;37(2):127-38. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>
7. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993;72(7):2219-23. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j)
8. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370-80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
9. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834018757175. <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>
10. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: Local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177-84. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0155-z>
11. Ben-Shabat I, Hansson C, Sternby Eilard M, Cahlin C, Rizell M, Lindner P, et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*. 2015;(95):52490. <https://doi.org/10.3791/52490>
12. Каприн АД, Унгурян ВМ, Петров ЛО, Иванов СА, Побединцева ЮА, Филимонов ЕВ, и др. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;20:117-23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>

## REFERENCES

1. Bronkhorst IH, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (London)*. 2013;27(2):217-23. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.253>
2. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-40. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
3. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(12):1639-43. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1639>
4. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-10. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90171-x)
5. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang He-Jing, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intra-ocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11872>
6. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Seminars in Oncology*. 2010;37(2):127-38. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>
7. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993;72(7):2219-23. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j)
8. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370-80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
9. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834018757175. <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>
10. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: Local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177-84. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0155-z>
11. Ben-Shabat I, Hansson C, Sternby Eilard M, Cahlin C, Rizell M, Lindner P, et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*. 2015;(95):52490. <https://doi.org/10.3791/52490>
12. Kaprin AD, Unguryan VM, Petrov LO, Ivanov SA, Pobeditseva YuA, Filimonov EV, i dr. Neposredstvennye rezul'taty lecheniya patsientov s metastaticheskoy uveal'noy melanomoy metodom izolirovannoy khimioterapii pečeni. Pervyy otechestvennyy opyt [Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;20:117-23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>

13. Каприн АД, Иванов СА, Унгурян ВМ, Петров ЛО, Круглов ЕА, Побединцева ЮА, и др. Изолированная химиогипертермическая перфузия печени Мелфаланом в лечении нерезектабельных метастазов печени увеальной меланомой. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):80-6. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>
14. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Ne'grier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):422-8. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.06.032>
15. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>
16. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):985-93. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-1188-8>
17. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1042-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.153684>
18. Долгушин БИ, Вишке ЭР, Кучинский ГА. Рентгенэндоваскулярное лечение больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;5:68-75.
19. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, et al. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979;39(5):540-3.
20. Wang Y, Zheng C, Liang B, Zhao H, Qian J, Liang H, et al. Hepatocellular necrosis, apoptosis, and proliferation after transcatheter arterial embolization or chemoembolization in a standardized rabbit model. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1606-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.005>
21. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>
22. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
23. Venturini M, Pilla L, Agostini G, Cappio S, Losio C, Orsi M, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: Tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(7):937-41. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.027>
24. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(12):1711-20. <https://doi.org/10.1023/A:1013569329846>
25. Zheng J, Irani Z, Lawrence D, Flaherty K, Arellano RS. Combined effects of yttrium-90 transarterial radioembolization around immunotherapy for hepatic metastases from uveal melanoma: A preliminary retrospective case series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.030>
26. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2013;36(1):158-65. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0373-5>
27. Levey AO, Elsayed M, Lawson DH, Ermentrout RM, Kudchadkar RR, Bercu ZL, et al. Predictors of overall and progression-free survival in patients with ocular melanoma metastatic to the liver undergoing Y90 radioembolization. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2020;43(2):254-63. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02366-8>
28. Sato T. Locoregional immuno(bio)therapy for liver metastases. *Semin Oncol*. 2002;29(2):160-7. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.31716>
29. Bot FJ, van Eijk L, Schipper P, Löwenberg B. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) stimulates immature marrow precursors but no CFU-GM, CFU-G, or CFU-M. *Exp Hematol*. 1989;17(3):292-5.
30. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: A phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):145-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.145>
31. Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, Jung K, Gillesen S, Singer S, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-
13. Kaprin AD, Ivanov SA, Unguryan VM, Petrov LO, Kruglov EA, Pobedintseva YuA, i dr. Izolirovannaya khimioigipertermicheskaya perfuziya pecheni Melfalanom v lechenii nerezektabel'nykh metastazov pecheni uveal'noy melanomoy [Isolated chemohyperthermal perfusion of the liver with melfalan in the treatment of unresectable liver metastases with uveal melanoma]. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):80-6. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>
14. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Ne'grier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):422-8. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.06.032>
15. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>
16. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):985-93. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-1188-8>
17. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1042-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.153684>
18. Dolgushin BI, Virshke ER, Kuchinskiy GA. Rentgenendovaskulyarnoe lechenie bol'nykh neoperabel'nykh gepatotsellyulyarnym rakom [Radiological endovascular treatment of patients with inoperable hepatocellular cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;5:68-75.
19. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, et al. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979;39(5):540-3.
20. Wang Y, Zheng C, Liang B, Zhao H, Qian J, Liang H, et al. Hepatocellular necrosis, apoptosis, and proliferation after transcatheter arterial embolization or chemoembolization in a standardized rabbit model. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1606-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.005>
21. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>
22. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
23. Venturini M, Pilla L, Agostini G, Cappio S, Losio C, Orsi M, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: Tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(7):937-41. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.027>
24. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(12):1711-20. <https://doi.org/10.1023/A:1013569329846>
25. Zheng J, Irani Z, Lawrence D, Flaherty K, Arellano RS. Combined effects of yttrium-90 transarterial radioembolization around immunotherapy for hepatic metastases from uveal melanoma: A preliminary retrospective case series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.030>
26. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2013;36(1):158-65. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0373-5>
27. Levey AO, Elsayed M, Lawson DH, Ermentrout RM, Kudchadkar RR, Bercu ZL, et al. Predictors of overall and progression-free survival in patients with ocular melanoma metastatic to the liver undergoing Y90 radioembolization. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2020;43(2):254-63. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02366-8>
28. Sato T. Locoregional immuno(bio)therapy for liver metastases. *Semin Oncol*. 2002;29(2):160-7. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.31716>
29. Bot FJ, van Eijk L, Schipper P, Löwenberg B. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) stimulates immature marrow precursors but no CFU-GM, CFU-G, or CFU-M. *Exp Hematol*. 1989;17(3):292-5.
30. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: A phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):145-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.145>
31. Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, Jung K, Gillesen S, Singer S, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granu-

- macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3343-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.005>
32. Sato T, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5436-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0705>
33. Valsecchi ME, Terai M, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Chervoneva I, Shields JA, et al. Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(4):523-32.e.2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.11.037>
34. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Mastrangelo MJ, et al. High-dose immunoembolization: Survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology*. 2009;252(1):290-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081252>
35. Ausman RK. Development of a technic for isolated perfusion of the liver. *N Y State J Med*. 1961;61:3993-7.
36. Stehlin JSr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
37. Jones A, Alexander HR Jr. Development of isolated hepatic perfusion for patients who have unresectable hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(4):857-76. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.04.011>
38. Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorcidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg*. 1986;121(11):1266-71. <https://doi.org/10.1001/archsurg.121.11.1266>
39. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.52>
40. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, et al. False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med*. 1997;38(12):1979-81.
41. Hafström LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindnér PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*. 1994;3(2):103-8. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1)
42. Marinelli A, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Phase I/II studies of isolated hepatic perfusion with mitomycin C or melphalan in patients with colorectal cancer hepatic metastases. *Recent Results Cancer Res*. 1998;147:83-94. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1_9)
43. Alexander HR, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479>
44. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3062-70.
45. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6343-9.
46. Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafström L, Lindner P, Olausson M. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18(2):120-6. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3282f8e3c9>
47. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, Hashimi F, Mattsson J, Rizell M, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: Registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3304-z>
- lyocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3343-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.005>
32. Sato T, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5436-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0705>
33. Valsecchi ME, Terai M, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Chervoneva I, Shields JA, et al. Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(4):523-32.e.2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.11.037>
34. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, Eschelman DJ, Gonsalves CF, Mastrangelo MJ, et al. High-dose immunoembolization: Survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology*. 2009;252(1):290-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081252>
35. Ausman RK. Development of a technic for isolated perfusion of the liver. *N Y State J Med*. 1961;61:3993-7.
36. Stehlin JSr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
37. Jones A, Alexander HR Jr. Development of isolated hepatic perfusion for patients who have unresectable hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(4):857-76. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.04.011>
38. Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorcidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg*. 1986;121(11):1266-71. <https://doi.org/10.1001/archsurg.121.11.1266>
39. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.52>
40. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, et al. False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med*. 1997;38(12):1979-81.
41. Hafström LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindnér PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*. 1994;3(2):103-8. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1)
42. Marinelli A, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Phase I/II studies of isolated hepatic perfusion with mitomycin C or melphalan in patients with colorectal cancer hepatic metastases. *Recent Results Cancer Res*. 1998;147:83-94. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1_9)
43. Alexander HR, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479>
44. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3062-70.
45. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6343-9.
46. Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafström L, Lindner P, Olausson M. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18(2):120-6. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3282f8e3c9>
47. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, Hashimi F, Mattsson J, Rizell M, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: Registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3304-z>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петров Леонид Олегович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

ORCID ID: 0000-0001-6272-9647

SPIN-код: 4559-3613

Author ID: 665865

E-mail: leonid\_petrov@mail.ru

**Кучеров Валерий Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

E-mail: v.v.kuchеров@gmail.com

**Круглов Егор Александрович**, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1, Костромской клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0002-6709-1395

SPIN-код: 1357-3009

E-mail: seakruglov@gmail.com

**Петросян Артур Павлович**, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

ORCID ID: 0000-0002-7663-0362

SPIN-код: 3640-2594

E-mail: 79533162464@yandex.ru

**Назарова Валерия Витальевна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

ORCID ID: 0000-0003-0532-6061

E-mail: jezerovel@gmail.com

**Унгурян Владимир Михайлович**, кандидат медицинских наук, главный врач, Костромской клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0003-2094-0596

SPIN-код: 7319-5814

E-mail: unguryanvm@gmail.com

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Круглов Егор Александрович**

заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1, Костромской клинический онкологический диспансер

156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, 19

Tel.: +7 (921) 7409812

E-mail: seakruglov@gmail.com

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПЛО, КВВ, НВВ, УВМ

Сбор материала: КВВ, ППА, НВВ, УВМ

Анализ полученных данных: ПЛО, КВВ, КЕА

Подготовка текста: КВВ, ППА, УВМ

Редактирование: КЕА

Общая ответственность: ПЛО

Поступила

29.10.22

Принята в печать

22.12.22

 AUTHOR INFORMATION

**Petrov Leonid Olegovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

ORCID ID: 0000-0001-6272-9647

SPIN: 4559-3613

Author ID: 665865

E-mail: leonid\_petrov@mail.ru

**Kuchеров Valeriy Vladimirovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Interventional Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

E-mail: v.v.kuchеров@gmail.com

**Kruglov Egor Aleksandrovich**, Head of Thoracoabdominal Department, Oncology Clinical Center in Kostroma

ORCID ID: 0000-0002-6709-1395

SPIN: 1357-3009

E-mail: seakruglov@gmail.com

**Petrosyan Artur Pavlovich**, Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Interventional Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

ORCID ID: 0000-0002-7663-0362

SPIN: 3640-2594

E-mail: 79533162464@yandex.ru

**Nazarova Valeriya Vitalievna**, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Oncodermatology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

ORCID ID: 0000-0003-0532-6061

E-mail: jezerovel@gmail.com

**Unguryan Vladimir Michaylovich**, Candidate of Medical Sciences, Head Physician, Oncology Clinical Center in Kostroma

ORCID ID: 0000-0003-2094-0596

SPIN: 7319-5814

E-mail: unguryanvm@gmail.com

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Kruglov Egor Aleksandrovich**

Head of Thoracoabdominal Department, Oncology Clinical Center in Kostroma

156005, Russian Federation, Kostroma, Niznyaya Debrya str., 19

Tel.: +7 (921) 7409812

E-mail: seakruglov@gmail.com

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PLO, KVV, NVV, UVM

Data collection: KVV, PPA, NVV, UVM

Analysis and interpretation: PLO, KVV, KEA

Writing the article: KVV, PPA, UVM

Critical revision of the article: KEA

Overall responsibility: PLO

Submitted

29.10.22

Accepted

22.12.22



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## REVIEW ARTICLE

### Акушерство и гинекология

### Obstetrics and Gynecology

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513

## ОБМЕН ФОЛАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

З.Д. САЛИМОВА, М.Ф. ДОДХОЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В обзоре литературы рассматриваются данные современных отечественных и зарубежных авторов, которые в разные годы проводили исследование в области изучения роли фолиевой кислоты в организме человека, особенно у женщин репродуктивного периода. Проведён анализ исследований по оценке влияния дефицита фолиевой кислоты и фолатов на органогенез, формирование плаценты, развитие таких тяжёлых осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, самопроизвольные выкидыши, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия; формирование у плода врождённых внутриутробных пороков развития сердечно-сосудистой, нервной, зрительной и скелетно-мышечной систем. Было установлено, что при гипергомоцистеинемии значительно повышается риск развития осложнений у женщин в период гестации с компонентами каскадного самоусиления. В связи с этим, при планировании беременности рекомендуется у всех женщин исследовать показатели концентрации гоомоцистеина. Необходимо также в обязательном порядке исследовать показатели концентрации гоомоцистеина у женщин, в акушерском анамнезе которых имеются осложнения – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, невынашивание беременности, а также в случае наличия в роду у женщин случаев инсульта, инфаркта миокарда и тромбообразований у родственников в возрасте до 45-50 лет.

**Ключевые слова:** фолиевая кислота, фолаты, дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия, беременность, невынашивание беременности.

**Для цитирования:** Салимова ЗД, Додхоева МФ. Обмен фолатов у беременных женщин. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):502-13. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513>

## FOLATE METABOLISM IN PREGNANCY

Z.D. SALIMOVA, M.F. DODKHoeva

Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The literature review examines the data on the role of folic acid in the human body, especially in women of the reproductive period. An analysis of research studies was conducted to assess the effect of folic acid and folate deficiency on organogenesis and placental formation. In addition, folate deficiency is associated with severe pregnancy complications, including placental abruption, spontaneous miscarriages, intrauterine growth retardation, and preeclampsia. Also, it plays a role in developing congenital malformations of the cardiovascular, nervous, visual and musculoskeletal systems. It was found that with hyperhomocysteinemia, the risk of complications with a self-enhancing cascade of pathological changes during the gestation period increases significantly. In this regard, when planning a pregnancy, it is recommended that all women examine the levels of homocysteine concentration. It is also mandatory to investigate the levels of homocysteine concentration in women with a history of obstetric complications – placental abruption, miscarriage, and the family history of stroke, myocardial infarction and thrombosis in relatives below the age of 45-50 years.

**Keywords:** Folic acid, folates, folate deficiency, hyperhomocysteinemia, pregnancy, miscarriage.

**For citation:** Salimova ZD, Dodkhoeva MF. Obmen folatov u beremennykh zhenshchin [Folate metabolism in pregnancy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):502-13. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513>

На сегодняшний день в предупреждении развития полиэтиологических заболеваний большую роль играет их профилактика, которая является значимым фактором здоровья людей и способствует снижению финансовых расходов на лечение. При изучении рационального питания большое значение имеет оценка роли витаминов в обменных процессах организма человека и исследование происходящих в организме изменений при развитии гипо-, гипер- и авитаминозов [1]. Необходимо отдельно выделить проблему профилактики недостатка витаминов в организме у

To date, the prevention of polyetiological diseases significantly impacts people's health and reduces the financial costs of treatment. When studying rational nutrition, it is vital to assess the role of vitamins in the human body's metabolic processes and review the changes occurring during the development of hypo-, hyper- and avitaminosis [1]. It is necessary to single out the problem of preventing vitamin deficiency during pregnancy, which can be teratogenic [2, 3]. It has been established that irrational

женщин в период беременности, который может иметь определённое тератогенное влияние [2, 3]. Установлено, что нерацionalное и неполноценное питание у женщин в период беременности оказывает не менее отрицательное влияние на развитие плода, чем инфекционно-токсические вещества. Недостаточное поступление микронутриентов с пищей у беременных неблагоприятно отражается на нормальном развитии плода и новорождённого. Микронутриентная недостаточность может не только стать причиной развития патологии беременности и родов, но и привести к дефициту микроэлементов и витаминов в организме плода и новорождённого, неблагоприятно отражаясь на его здоровье [4, 5]. Оптимальное и полноценное питание матери играет большую роль и в послеродовом периоде, так как это сказывается на оптимальности грудного вскармливания и состоянии развития новорождённого [6]. Большую роль в витаминном балансе в организме беременной женщины играет фолиевая кислота, которая является значимым фактором в профилактике пороков развития плода [7]. Таким образом, по-прежнему актуальной является проблема коррекции фолиеводефицитных состояний [8].

Большая доля случаев встречаемости привычного невынашивания беременности (примерно в 17% случаев от общего числа желанных беременностей) определяет мировой масштаб медико-социальной значимости этой проблемы [9]. Было установлено, что к самопроизвольным выкидышам в раннем и сверхраннем сроке гестации может привести недостаточная усвояемость в организме женщины фолиевой кислоты и продуктов её обмена [10].

К числу первых публикаций, в которых приводится оценка роли фолиевой кислоты в организме, относится работа гематолога из Великобритании доктора Lucy Wills, которая изучала влияние особенностей питания на течение B12-фолиеводефицитной анемии. В конце двадцатых годов прошлого столетия Wills провела исследование по изучению причин большого числа случаев мегалобластной анемии среди индийских женщин в период беременности. В результате изучения роли инфекционного фактора, особенностей питания и условий жизни на течение заболевания у беременных автор внесла первоначальный вклад в открытие фолиевой кислоты. Несколько позднее она обнаружила, что, в ряде случаев, использование в лечении женщин с анемией очищенного экстракта печени не давало эффекта, тогда как при использовании неочищенного экстракта печени отмечались хорошие результаты. В результате она открыла вещество, которое позже стали именовать как фолиевая кислота [11, 12].

Влияние фолиевой кислоты на течение беременности впервые изучали С.В. Мооре с коллегами (1945), которые в лечении беременных женщин со злокачественной формой анемии применяли фолиевую кислоту. Другой учёный В.М. Hibbard в 1964 г. обнаружил наличие связи между недостаточностью фолиевой кислоты в организме и развитием анемии, возникновением самопроизвольных выкидышей и отслойкой плаценты. Автор отмечал, что при искусственном создании фолиеводефицитного состояния наблюдаются случаи самопроизвольного аборта и нарушений развития плода. В 1965 году Е.Д. Hibbard вместе с R.W. Smithells выявили наличие взаимосвязи между расстройствами процесса обмена фолатов и нарушением развития плода [13, 14].

Многие исследователи 70-х годов прошлого века подчёркивали, что причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНП) может являться анемия, особенно мегалобластическая [15, 16]. Именно в эти годы, учитывая тот факт, что анемия и различные её формы из-за распространённости в Таджикистане, считалась краевой патологией, при кафедре акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, под руководством

feeding and malnutrition during pregnancy have no less negative impact on the development of the fetus than infections and toxicants. Inadequate intake of micronutrients adversely affects the normal development of the fetus and newborn. Micronutrient deficiency not only adversely impacts pregnancy and childbirth but also leads to a lack of trace elements and vitamins in the fetus, adversely affecting the fetus's health [4, 5]. Balanced nutrition of the mother also plays an essential role in the postpartum period, as it positively affects breastfeeding and newborn development [6]. Folic acid plays a critical role in pregnant women's vitamin balance, which is a significant factor in preventing fetal malformations [7]. Therefore, the importance of correcting folic acid deficiency can hardly be overestimated [8].

High rates of recurrent pregnancy loss (approximately 17% of unintended pregnancies) determine the medical and social significance of this problem at the global scale [9]. In addition, it was found that folate malabsorption increases the risk of spontaneous abortion in early pregnancy [10].

Dr Lucy Wills, a leading English haematologist who studied the influence of dietary habits on the course of B12-folic deficiency anaemia, was one of the first to publish a paper evaluating the role of folic acid in the health of pregnant women. In the late twenties of the last century, Wills conducted a study to investigate the causes of the high incidence of megaloblastic anaemia among Indian women during pregnancy. As a result of the study on the role of the infectious factor, nutritional habits and living conditions on the course of the disease in pregnant women, the author made an initial contribution to the discovery of folic acid. Later, she reported that patients with tropical macrocytic anaemia were cured by injections of crude liver extract after they had failed to respond to a purified liver extract leading to the discovery of a substance known as folic acid [11, 12].

The influence of folic acid on pregnancy was first studied by CV Moore et al (1945), who used folic acid to treat pregnant women with pernicious anaemia. Hibbard BM (1964) found a link between folic acid deficiency and the development of anaemia, spontaneous abortions and placental abruption. Furthermore, the author noted that experimental folate deficiency is associated with spontaneous abortions and fetal abnormalities. In 1965, Hibbard and Smithells revealed a relationship between human embryopathy and a deficiency of folate metabolism [13, 14].

Multiple 1970s publications emphasized that anaemia, especially megaloblastic, can cause premature separation of the normally implanted placenta [15, 16]. In the 70s, various forms of anaemia were considered a regional pathology in Tajikistan due to their prevalence. Therefore, a laboratory where hemoglobinopathies were studied for the first time in the USSR was launched at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 at the Avicenna Tajik State Medical University, under the tenure of the corresponding member USSR Academy of Medical Sciences S.Kh. Khakimova. She established a method for determining folic acid in whole blood according to Herbert (1966), modified by Stepanova EN et al [17]. As a result, many unique types of research have been done on anaemia. Studies have shown a high prevalence of folic acid deficiency in pregnant women with various forms of anaemia and placental abruption. The serum folic acid concentrations were  $35.6 \pm 2.44$  and  $80.6 \pm 3.40$  ng/ml in pregnant and parturient women with and without placental abruption, respectively. At the same time, the levels of  $37.1 \pm 4.09$

член-корр. АМН СССР С.Х. Хакимовой была открыта лаборатория, где впервые в СССР изучались гемоглобинопатии, удалось наладить методику определения фолиевой кислоты в цельной крови по Herbert (1966) в модификации Е.Н. Степановой и соавт. [17]. В итоге было проделано множество уникальных научно-исследовательских работ, посвящённых проблемам анемии. В исследованиях была доказана высокая частота дефицита фолиевой кислоты у беременных женщин при различных формах анемии и ПОНРП. При показателе фолиевой кислоты в цельной крови здоровых беременных и рожениц  $80,6 \pm 3,40$  нг/мл, у беременных и рожениц с ПОНРП он был равен  $35,6 \pm 2,44$  нг/мл, с анемией –  $37,1 \pm 4,09$  нг/мл и с гемоглобинопатией  $27,3 \pm 2,20$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) [17].

В 90-е годы прошлого столетия в двух независимых друг от друга проводимых рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена роль фолиевой кислоты в профилактике пороков развития нервной трубки [18-20].

Своё название фолаты, являющиеся производными компонентами от фолиевой кислоты, получили от латинского «folia», что в переводе означает «лист», и обусловлено это тем, что фолаты впервые были выделены из листьев шпината [21, 22].

Фолаты представляют собой природные водорастворимые соединения, составляющие в комплексе фолиевую кислоту. Фолиевая кислота имеет большое значение в нормальном течении беременности, оказывает влияние на нормальное формирование плаценты, органов и тканей у плода, участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот [23-25].

Фолаты принимают участие во многих жизненно важных процессах, протекающих в организме человека:

- стимуляция процесса образования красных кровяных клеток;
- участвуют в образовании аминокислот (включая такие аминокислоты, как метионин, серин, глицин, гистидин, триптофан и т.д.), в синтезе нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов и витаминов;
- метаболизм холина и гистидина;
- участвуют в процессах метилирования ДНК и РНК;
- обеспечивают регенерацию мышечных тканей;
- участвуют в формировании быстро растущих тканей, (кожные покровы, слизистые оболочки органов пищеварительной системы, костномозговые структуры);
- обладают протективной способностью при беременности относительно влияния тератогенных и повреждающих агентов на плод;
- оказывают влияние на развитие плаценты и нормальное её функционирование [2, 13].

Стоит отметить, что в большей степени разрушение фолатов происходит во время тепловой кулинарной обработки пищи, при этом доля потери фолатов может составлять до 95%. В первую очередь, это касается овощей. Менее подвержены термическому разрушению фолаты, содержащиеся в продуктах животного происхождения, что обусловлено их более устойчивой формой. Активность процессов биосинтеза фолатов находящимися в желудочно-кишечном тракте микроорганизмами во многом зависит от особенностей питания: увеличивается при приёме преимущественно растительной пищи по отношению к мясным продуктам и в случае потребления большого количества клетчатки. В потребляемых в пищу продуктах содержатся производные фолиевой кислоты – полиглутаматы. В кишечном тракте они подвергаются гидролизу с образованием моноглутаматов. В основном они всасываются в двенадцатиперстной кишке, а также в проксимальной части тощей кишки. В кишечных эпителиоцитах за счёт активно-

and  $27.3 \pm 2.20$  ng/ml were observed in patients with anaemia and hemoglobinopathy, respectively ( $p < 0.001$ ) [17].

In the 1990s, two independently conducted randomized control trials established the role of folic acid in preventing neural tube defects [18-20].

Folates, which are derivatives of folic acid, originate from the Latin "folia", which means "leaf" because folates were first isolated from spinach leaves [21, 22].

Folic acid, also called pteroylglutamic acid, folate, or folicin, is a water-soluble vitamin of the B complex. Folic acid is of great importance in pregnancy for the growth of the uterus and the placenta, organs and tissues in the fetus. It is involved in the biosynthesis of nucleic acids [23-25].

Folates are involved in many vital processes in the human body:

- formation of heme of haemoglobin in RBCs;
- formation of amino acids (including methionine, serine, glycine, histidine, tryptophan, etc.)
- in the synthesis of nucleic acids, purines, pyrimidines and vitamins;
- choline and histidine metabolism;
- DNA and RNA methylation;
- regeneration of muscle tissue;
- formation of rapidly growing tissues (skin, mucous membranes of the digestive system, bone marrow structures);
- protection from teratogenic agents' effect on the fetus;
- the normal placental development and functioning [2, 13].

It should be noted that the destruction of folates, to a greater extent, occurs during the thermal cooking of food, with up to 95% of folate loss, primarily in vegetables. Folates present in animal products are less susceptible to thermal degradation due to their more stable shape. The activity of folate biosynthesis processes by microorganisms in the gastrointestinal tract largely depends on the diet: it increases with the intake of predominantly plant foods rather than meat products and, in the case of a high-fibre diet. Foods consumed in food contain derivatives of folic acid – polyglutamates. In the intestinal tract, they undergo hydrolysis to form monoglutamates. They are mainly absorbed in the duodenum, as well as in the proximal part of the jejunum. In intestinal epitheliocytes, due to the activity of the enzyme dihydrofolate reductase, monoglutamate is transformed into dihydro- and then into tetrahydrofolate (THF), which is subsequently methylated. The majority of folate absorbed in the intestine enters the portal bloodstream and then to the liver, where it is deposited in the form of polyglutamate (about 50-70%) [26, 27]. Of the total amount of folates (7-12 mg) in an adult's body, approximately 5-10 mg is deposited in the liver tissue, supplying folates for up to 3-5 months. The level of folate concentration in the body is estimated by the amount of their content in erythrocytes, where their number is almost 30 times higher than the amount of folate contained in blood plasma ( $5-20$  µg/l). The level of folate concentration in the plasma part of the blood depends on the diet; therefore, this indicator cannot be considered a reliable indicator of folate status [28].

According to WHO, the recommended amount of folic acid consumed per day for an adult and children over 12 years of age should be 400 mcg; for children under the age of 12, this amount

сти фермента дигидрофолатредуктазы моноглутамат трансформируется в дигидро-, а затем в тетрагидрофолат (ТГФ), который в последующем подвергается метилированию. Основная часть всасываемого в кишечнике фолата попадает в портальный кровоток и далее в печень, где происходит его депонирование в виде полиглутамата (около 50-70%) [26, 27]. От общего количества фолатов (7-12 мг), содержащихся в организме взрослого человека, в печёночной ткани депонируется примерно 5-10 мг, обеспечивая, тем самым, запас фолатов до 3-5 месяцев. Уровень концентрации фолатов в организме оценивается по количеству их содержания в эритроцитах, где их число почти в 30 раз превышает количество содержащихся фолатов в плазме крови (5-20 мкг/л). Уровень концентрации фолатов в плазменной части крови зависит от рациона питания, в связи с чем данный показатель не может считаться оптимальным индикатором фолатного статуса [28].

По данным ВОЗ, рекомендуемое количество потребляемой в течение суток фолиевой кислоты для взрослого человека и детей старше 12 лет должно составлять 400 мкг, для детей в возрасте до 12 лет это количество составляет 200 мкг, а для ребёнка первого года жизни суточная потребность фолиевой кислоты составляет 40-60 мкг [29]. Применение в первом триместре гестации и непосредственно перед ним препарата, содержащего активное вещество Folic acid, способствовало сокращению числа случаев преждевременных родов и увеличению числа хороших перинатальных исходов [30]. Применение фолиевой кислоты в течение продолжительного периода времени обуславливает необходимость определения «безопасной дозы» [31].

Необходимые нутриенты плод получает непосредственно из организма матери, в связи с чем оптимальное и сбалансированное питание оказывает влияние как на состояние здоровья самой матери, так и будущего ребёнка. Таким образом, учитывая способность организма к депонированию жизненно важных веществ, включая фолаты, является целесообразным обеспечить их достаточный запас в печени и периферических тканях. Однако, это не всегда удаётся, в связи с недостаточным и нерациональным питанием, особенно наблюдаемым в последние десятилетия [32]. Производные фолиевой кислоты в определённых количествах содержатся в листовых овощах, зелёном горошке, цитрусовых, мучных и крупяных продуктах, печени животных, пищевых дрожжах, сыре, твороге. Однако биодоступность фолатов является слабой, а во время термической обработки потребляемых продуктов разрушение фолатов достигает до 90%. При превалировании в рационе питания мяса, бобовых и картофеля и редком употреблении фруктов наблюдается уменьшение показателей содержания в организме витаминов B6 и B12 [33, 34].

Микронутриентная недостаточность и авитаминоз, наблюдаемые у женщин с ранними потерями беременности (РПБ), обуславливают значимость данной проблемы в акушерской практике. Таким образом, для профилактики РПБ необходимо проводить своевременную коррекцию дефицитов витаминов и микроэлементов [35, 36].

Последствия недостаточного содержания фолиевой кислоты в организме:

- спонтанный аборт, наступление преждевременных родов, ПОНРП;
- врождённые пороки развития (ВПР) сердечно-сосудистой и нервной систем плода, аномалии развития верхних и нижних конечностей, органов зрения;
- риск гипотрофии плода и недоношенности новорождённого;
- анемии и тромбоцитопении, обусловленные недостатком в организме фолиевой кислоты [37].

is 200 mcg; and for a child of the first year of life, the daily requirement of folic acid is 40-60 µg [29]. Using a preparation containing the active ingredient folic acid in the first trimester of pregnancy and immediately before it contributed to a reduction in preterm birth rate and improved perinatal outcomes [30]. However, using folic acid for an extended period necessitates the definition of a safe dose of the vitamin in these situations [31].

The fetus receives the necessary nutrients directly from the mother's body; therefore, a balanced healthy diet benefits both the mother and the unborn child. Thus, given the body's ability to accumulate vital substances, including folates, it is advisable to ensure their sufficient supply in the liver and peripheral tissues. However, this is only sometimes possible due to insufficient and unsafe nutrition, mainly observed in recent decades [32]. For example, in certain quantities, folic acid derivatives are found in leafy vegetables, green peas, citrus fruits, flour and cereal products, animal liver, nutritional yeast, cheese, and cottage cheese. However, the bioavailability of folates is poor, and during the heat treatment of food products, the loss of folates reaches up to 90%. Furthermore, with the prevalence of meat, legumes and potatoes in the diet and the occasional use of fruits, a decrease in the body's content of vitamins B6 and B12 is observed [33, 34].

Micronutrient deficiencies and avitaminosis observed in women with early pregnancy loss (EPL) determine the significance of this problem in obstetric practice. Thus, for the prevention of EPL, it is necessary to carry out the timely correction of vitamin and microelement deficiencies [35, 36].

Consequences of folate deficiency:

- spontaneous abortions, preterm labour (PTL) initiation, placental abruption;
- congenital malformations (CM) of the cardiovascular and nervous systems of the fetus, anomalies in the development of the upper and lower extremities and visual organs;
- the risk of intrauterine fetal hypotrophy and prematurity of the newborn;
- anaemia and thrombocytopenia [37].

In folate-deficient conditions, the risk of fetal thrombotic vasculopathy (FTV), preeclampsia, miscarriage, placental insufficiency, and fetal growth retardation is increased [38-40].

The main indications for prescribing high doses of folic acid (more than 1000 mcg) during preconception care and in the first trimester of pregnancy are:

- a history of a previous pregnancy affected by neural tube defects (NTDs) in the fetus;
- a history of NTDs in a woman planning a pregnancy, as well as second or third-line relatives;
- and the use of antiepileptic drugs or drugs that reduce the absorption and suppress the activity of folates;
- malabsorption-related conditions;
- diabetes;
- excessive consumption of alcoholic beverages;
- conditions associated with renal replacement therapy [38].

Undoubtedly, the importance of folic acid in ensuring successful conception, its effect on the course of pregnancy, and the development of the fetus and newborn can hardly be overestimated [41]. As noted, with micronutrient deficiency, there is a



При фолиеводефицитных состояниях повышается риск образования тромбов в сосудах плаценты, развития преэклампсии, невынашивания, плацентарной недостаточности и задержки роста плода [38-40].

Основными показаниями для назначения высоких доз фолиевой кислоты (более 1000 мкг) в период подготовки женщины к зачатию ребёнка и в первом триместре гестационного периода являются:

- наличие в предыдущей беременности дефектов развития нервной трубки у плода;
- наличие в анамнезе дефектов нервной трубки у женщины, планирующей беременность, а также родственника второй или третьей линии;
- использование противоспазматических препаратов или лекарственных средств, способствующих снижению всасывания и подавлению активности фолатов;
- наличие у женщины патологий, обусловленных мальабсорбцией;
- наличие у женщины сахарного диабета;
- чрезмерное употребление алкогольных напитков;
- состояния, при которых возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии [38].

Несомненным является факт значимости фолиевой кислоты в обеспечении нормального зачатия, её влияние на течение беременности, а также на развитие плода и новорождённого [41]. Как было отмечено, при микронутриентной недостаточности наблюдается снижение уровня содержания в организме фолиевой кислоты. Доказано, что назначение фолиевой кислоты в период планирования беременности и в течение срока гестации позволяет снизить риск возникновения самопроизвольного аборта, преждевременных родов, предупредить нарушения формирования и функции плаценты, развитие аномалий развития плода и уменьшить частоту случаев рождения незрелых детей либо детей с малым весом [42]. Существуют различные методы коррекции дефицита фолиевой кислоты: потребление продуктов, богатых содержанием фолиевой кислоты, использование в контрацептивном составе, а также назначение фолиевой кислоты в виде монопрепарата или же в комплексе с витаминами и минералами [42].

Дефицит фолиевой кислоты у беременной женщины может стать причиной нарушения процесса формирования органов и систем плода во втором и третьем триместрах беременности. В результате у новорождённого возникают изменения функций сердечно-сосудистой, нервной, гормональной систем и желудочно-кишечного тракта. При нехватке фолатов в организме беременной повышается риск наступления преждевременных родов, ПОНРП и развития послеродового кровотечения [43].

Приём фолатина матерью следует продолжать и в период грудного кормления ребёнка. При недостатке фолиевой кислоты у кормящей матери наблюдается и снижение концентрации кислоты в грудном молоке, что ведёт к недостаточности фолиевой кислоты и у ребёнка. Вследствие этого, у ребёнка возникает слабая прибавка в весе, недостаточное психомоторное развитие, ослабление иммунной системы, функциональные расстройства кишечника. Клиническими проявлениями фолиеводефицитного состояния у женщины в послеродовом периоде являются: повышенная сонливость, уменьшение количества молока, состояние апатии и депрессии. Все это отрицательно сказывается на физическом, психоэмоциональном и духовном состоянии молодой мамы, её ребёнка и всей семьи в целом, снижается качество жизни и нет полноценного ощущения радости материнства [44, 45].

decrease in the level of folic acid in the body. It has been proven that folic acid administration before and during pregnancy can reduce the risk of spontaneous abortion and premature birth, prevent placental and fetal abnormalities and reduce premature birth and low birth weight infant rates [42]. There are various methods for correcting folic acid deficiency: consuming foods rich in folic acid, using folate-containing oral contraceptives, and prescribing folic acid as a single drug or combination with vitamins and minerals [42].

Folate deficiency can disrupt the fetus's formation of organs and systems in the second and third trimesters of pregnancy. As a result, the newborn can have dysfunction in the cardiovascular, nervous, and gastrointestinal tract systems and abnormalities in hormonal status. In addition, a lack of folate in a pregnant woman's body increases the risk of preterm labour, placental abrasion and postpartum haemorrhage [43].

Maternal folacin use should be continued during breastfeeding. Folic acid deficiency in a nursing mother, followed by a decrease in the concentration of acid in breast milk, is also observed, which leads to folic acid deficiency in the child. As a result, poor weight gain, psychomotor impairment, immunocompromise, and pediatric functional gastrointestinal disorders can occur as complications. Clinical manifestations of a folic acid deficiency in a woman postpartum are increased drowsiness, decreased breast milk supply, apathy, and depression. All this negatively affects the physical and mental health of a young mother, her child and the whole family, the quality of life decreases, and the joy of motherhood is compromised [44, 45].

Subsequently, it was found that using folic acid before and during pregnancy can reduce the risk of fetal abnormalities [41, 42].

At the end of the last century, it was reported that taking folic acid can prevent neural tube defects (NTDs), but this is noted only in cases where folic acid deficiency may be the probable cause of NTDs. To diagnose folate deficiency, the WHO experts recommend examining several biomarkers: serum folate in RBCs and homocysteine levels. According to these indicators, it is possible to monitor the effectiveness of the treatment with folates. Therefore, folic acid should only be given during pregnancy if needed. However, it has been noted that folic acid is prescribed to all pregnant women indiscriminately, or women use it over the counter. In some cases, women use it in combination with multivitamins that already contain folic acid, which leads to folic acid overdose. Furthermore, excessive and inappropriate folate intake during pregnancy, albeit reducing the incidence of NTDs and increasing the amount of folate in the blood, increases the risk of epigenetic effects of folic acid in the offspring [46, 47].

Neural tube defects (NTDs) are among the most complex fetal anomalies caused by folic acid deficiency. Some authors reported that the administration of folic acid contributed to a decrease in cases of NTDs by 72%. Thus, NTDs occurred in 1.0% and 3.5% of pregnant women with and without folic acid supplementation, respectively [18-20]. The benefits of folic acid use in pregnant women to create favourable conditions for fetal development and newborn health are also reported in other publications [24, 34].

The maximum recommended amount of folic acid during pregnancy or breastfeeding is 800-1000 µg daily. This is because even when prescribing high doses of folates (up to 4000-5000 µg

Впоследствии было установлено, что применение фолиевой кислоты в прегравидарном периоде и во время беременности позволяет уменьшить риск возникновения аномалий развития плода [41, 42].

Ещё в конце прошлого столетия сообщалось, что приём фолиевой кислоты позволяет предупредить развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, но это отмечается только в тех случаях, когда вероятной причиной развития ДНТ может являться дефицит фолиевой кислоты. Экспертами ВОЗ рекомендуется с целью диагностики дефицита фолиевой кислоты исследовать ряд биомаркёров: уровень фолата в эритроцитах и сыворотке крови и содержания гомоцистеина в сыворотке крови. По этим показателям можно осуществлять мониторинг эффективности лечения при использовании в нём фолиевой кислоты. Фолиевая кислота должна назначаться при беременности только в случае необходимости. Однако в последние годы стало отмечаться, что фолиевую кислоту назначают подряд всем беременным, или же женщины принимают её самостоятельно без рекомендаций врача, а в некоторых случаях и в комплексе с поливитаминами, в которых уже содержится фолиевая кислота, что приводит к увеличению суммарной дозы кислоты выше предельно допустимого уровня. Чрезмерное и необоснованное потребление фолатов во время беременности, помимо снижения частоты случаев развития ДНТ и увеличения количества содержащихся в крови фолатов, способствует увеличению риска эпигенетических эффектов фолиевой кислоты для потомства [46, 47].

К числу наиболее сложных аномалий развития плода, обусловленных дефицитом фолиевой кислоты, относятся дефекты зародка нервной трубки. В исследованиях ряда авторов было установлено, что назначение фолиевой кислоты способствовало уменьшению числа случаев дефектов нервной трубки на 72%: эти пороки встречались в 1,0% случаев у беременных, которые принимали фолиевую кислоту, и в 3,5% случаев у беременных, которые её не принимали [18-20]. О необходимости приёма фолиевой кислоты у беременных с целью создания благоприятных условий для развития плода и для здоровья новорождённого сообщается и в других публикациях [24, 34].

Максимально допустимые для потребления суточные дозы фолиевой кислоты составляют 800-1000 мкг. Это обусловлено тем, что даже при назначении высоких доз фолатов (до 4000-5000 мкг в сутки) эффективность лечения оказывается такой же (уменьшение риска развития ДНТ на 50%-80%), как и при назначении фолатов в дозах по 400 мкг в сутки. Кроме того, фолиевая кислота является не естественной, а синтетической формой фолатов, вследствие чего избыточный приём фолиевой кислоты в лекарственном виде может оказать подавляющее влияние на транспорт эндогенных фолатов [48, 49].

Недостаточность фолиевой кислоты становится причиной не только развития ДНТ у плода, но и способствует развитию других аномалий, среди которых наиболее частыми (в 1 случае из 100 новорождённых) являются пороки сердечно-сосудистой системы. Было установлено, что при приёме фолиевой кислоты в течение одного месяца до планируемой беременности и в первом триместре гестационного периода частота случаев врождённых пороков сердца уменьшается на 40%, в том числе частота случаев развития септальных дефектов сокращается на 26%. Дефицит фолиевой кислоты в период беременности, помимо неблагоприятного воздействия на эмбриогенез, оказывает отрицательное влияние на процессы пролиферации клеток хориона и нормальное формирование плаценты. В последующем это ведёт к увеличению риска развития таких патологий беременности, как невынашивание, на-

per day), the effectiveness of treatment is the same (reducing the risk of developing NTDs by 50%-80%) as when prescribing folates in doses of 400 µg per day. In addition, folic acid is not natural. However, using a synthetic form of folates results in excessive intake of folic acid as a supplement can suppress the transport of endogenous folates [48, 49].

As already mentioned, folic acid deficiency causes NTDs in the fetus. Moreover, it contributes to the development of other anomalies, among which the most common (1 in 100 newborns) are malformations of the cardiovascular system. It was found that when taking folic acid within one month before the planned pregnancy and in the first trimester of the gestational period, the incidence of congenital heart defects is reduced by 40%, including the incidence of septal defects reduction by 26%. In addition to adverse effects on embryogenesis, folic acid deficiency during pregnancy impact the proliferation of chorion cells and the formation of the placenta. Subsequently, this increases the risk of pregnancy complications, including miscarriages, placental insufficiency, and intrauterine growth retardation. It also increases the risk of preeclampsia. These risks increase even more in the case of an increase in the serum concentration of homocysteine, the metabolic processes of which are closely related to folate metabolism [43, 44].

According to available data, using folic acid during pregnancy in obese women reduced the risk of NTDs [50].

According to Fofanova IYu and Prilepskaya VN, "folic acid directly affects neural tube formation in the embryo and is involved in carboxylic acid metabolism. This includes pyrimidines and purines involved in DNA replication during cell division and additional release of methyl groups for macromolecules during the synthesis of DNA, proteins, and lipids, i.e. cell proliferation. Adequate cell proliferation is of vital importance in the closure and formation of the neural tube, which closes on days 17-18 after conception. The role of folic acid in fetal development and the formation of the placenta is highlighted by its participation in DNA methylation. DNA methylation in prokaryotes monitors error-free duplication and detects and eliminates foreign genetic material. Since DNA methylation is reversible and has no direct relationship with the DNA sequence, this process can be attributed to the epigenetic mechanism for monitoring the process of transcription and gene expression" [51].

Thus, folates participate in the main metabolic processes. In this regard, Pustotina OA and Akhmedova AE [45] note that the latter is vital in synthesizing nucleotides and DNA replication, due to which physiological cell division occurs and their normal growth is ensured. In folate deficiency, DNA replication is impaired, negatively affecting rapidly proliferating cells, such as cells of the hematopoietic system and epithelial cells. Hematopoiesis in the bone marrow is compromised, leading to megaloblastic marrow and megaloblastic anaemia. The number of RBCs and leukocytes decreases. Due to damage to epitheliocytes, skin tissue regeneration processes and mucous membranes are disrupted [45].

An increase in somatic diseases and complications during pregnancy rates correlates with an increase in rates of nervous system disorders in infants, which is 20%, according to the WHO. The main factors negatively affecting pregnancy outcomes include an increase in the serum concentration of homocysteine, which leads to endothelial cell damage. At the same time, the

рушение функции плаценты, задержка внутриутробного развития плода, а также повышается риск развития преэклампсии. Данные риски возрастают ещё больше в случае увеличения концентрации гомоцистеина в крови, процессы обмена которого тесно связаны с процессами обмена фолатов [43, 44].

По некоторым данным, использование фолиевой кислоты до родов и во время беременности у женщин с ожирением снижает риск развития плодов с ДНТ [50].

Как справедливо отмечают Фофанова И.Ю. и Прилепская В.Н. «...фолиевая кислота непосредственно влияет на стадии формирования нервной трубки у эмбриона и участвует в процессе обмена карбоновых кислот, включающего образование пиримидинов и пуринов, участвующих в репликации ДНК во время деления клеток, и дополнительное выделение метильных групп для макромолекул при синтезе ДНК, белков, липидов, то есть пролиферации клеток. Оптимальная мультипликация клеток имеет основное значение в закрытии и формировании нервной трубки, закрытие которой происходит на 17–18-е сутки после зачатия. Значимость фолиевой кислоты в процессах развития плода и формирования плаценты обусловлена её участием в метилировании ДНК. Основной функцией процесса метилирования ДНК в прокариотах является мониторинг точности дублирования, а также контроль выявления и ликвидации чужеродного материала. В виду того, что метилирование ДНК имеет обратимый характер и не имеет прямой связи с последовательностью ДНК, данный процесс можно отнести к эпигенетическому механизму мониторинга процесса транскрипции и генной экспрессии» [51].

Таким образом, производные фолиевой кислоты принимают участие в основных процессах метаболизма, протекающих в организме. Так, Пустотина О.А. и Ахмедова А.Э. [45] отмечают, что последние имеют важное значение в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, благодаря которым происходит физиологическое деление клеток и обеспечивается их нормальный рост. В случае нехватки фолиевой кислоты возникают расстройства в процессе репликации, что оказывает негативное влияние на быстро пролиферирующие клетки, такие как клетки кроветворной системы и эпителиоциты. В результате возникают расстройства в процессе кроветворения в костном мозге, и образуется мегалобластный вариант кроветворения, наблюдаемый при мегалобластной анемией. Уменьшается число красных кровяных клеток и лейкоцитов. Вследствие повреждения эпителиоцитов нарушаются процессы регенерации кожной ткани и слизистых оболочек [45].

На фоне увеличения соматических заболеваний и числа осложнений во время беременности наблюдается и увеличение частоты встречаемости расстройств нервной системы у детей в возрасте до 1 года, которая по данным ВОЗ составляет 20%. К основным факторам, негативно влияющим на исходы беременности, относят и увеличение концентрации гомоцистеина в крови, которое приводит к патологическим изменениям в стенках сосудов. При этом остаются малоизученными вопросы влияния гипергомоцистеинемического состояния у матери на состояние здоровья родившегося ребёнка [10].

Увеличение концентрации гомоцистеина в крови может привести к врождённым уродствам плода и развитию различного рода акушерских заболеваний у беременных женщин с фолиевым дефицитным состоянием. Гомоцистеин представляет собой аминокислоту, в составе которой содержится сера, и является промежуточным продуктом метаболизма метионина, в процессе реметилирования которого принимает участие 5-метил-тетрагидрофолат. Гомоцистеин обладает значительным токсическим влиянием на клетки. У здорового человека уровень концентрации

influence of a maternal hyperhomocysteinemic state on the newborn's health status remains poorly understood [10].

An increase in the serum concentration of homocysteine can lead to congenital fetal malformations and various obstetric complications in women with folate deficiency. Homocysteine is an amino acid that contains sulfur and is an intermediate product of methionine metabolism in the remethylation process, of which 5-methyl-tetrahydrofolate takes part. Homocysteine has a significant toxic effect on cells. A healthy person's homocysteine concentration in the blood is 10-12  $\mu\text{mol/l}$ . However, during pregnancy, a physiological decrease in this indicator to 3-5  $\mu\text{mol/l}$  is observed, ensuring safety for the fetus's health [43].

Cells are protected from the adverse effects of homocysteine by several mechanisms, including remethylation. With a lack of folate, the converting homocysteine to methionine is impaired, resulting in the accumulation of homocysteine in cells. An increased cellular homocysteine concentration leads to DNA damage and metabolic disorders. It results in dysfunction and death of the affected cell and an increase in the serum concentration of homocysteine. In addition, homocysteine freely crosses the placental barrier and has teratogenic and fetotoxic effects. Hyperhomocysteinemia can lead to severe fetal congenital such as anencephaly, spina bifida, and microcephaly. The malformations often occur in combination with facial skull anomalies and others combined under the umbrella term of NTDs [14].

A serum homocysteine concentration of more than 10  $\mu\text{mol/l}$  increases the risk of stroke, heart attack, CAD, and venous thromboembolism. The accumulating homocysteine damages the vascular endothelium and activates procoagulant activity, promoting thrombosis and atherosclerotic plaque formation [10].

Hyperhomocysteinemia is one of the acquired thrombophilias. Hyperhomocysteinemia can impair the maternal hemostatic system adaptation, cytotrophoblastic invasion, placentation and fetal-placental circulation formation. The latter occurs due to the coagulation cascade's activation, fibrinolysis disorders and endothelial dysfunction. As a result, complications in early pregnancy, such as miscarriage and infertility due to impaired embryo implantation, are observed. Furthermore, endothelial dysfunction, microthrombosis and microcirculatory disorders can occur in the intervillous space and placental vessels. In addition, an imbalance between thromboxane A2 and prostacyclin concentrations in the presence of thrombophilia, leading to spiral arteries spasm and increased resistance to blood flow in the uterine arteries, results in placental insufficiency and severe obstetric complications. Also, with hyperhomocysteinemia, the risk of widespread damage to small blood vessels in the second half of pregnancy increases clinically manifested as preeclampsia. In the last trimester, hyperhomocysteinemia can lead to placental insufficiency and fetal hypoxia. As a result, the birth of small children with the presence of various types of complications can be observed [51].

An increase in serum homocysteine level and a decrease in folate in women in the early gestational period is the reason for the neonate's low placental and birth weight. It is also associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Therefore, hyperhomocysteinemia and folate deficiency in early pregnancy may adversely affect placentation, overall pregnancy success and birth outcomes [52].

Thus, the literature review showed that with folates deficiency in the early gestational period and hyperhomocysteinemia,

гомоцистеина в крови составляет 10-12 мкмоль/л. У женщины в период беременности наблюдается физиологическое уменьшение данного показателя до 3-5 мкмоль/л, что обеспечивает безопасность для здоровья плода [43].

У здорового человека защиту клеток от неблагоприятного воздействия гомоцистеина обеспечивает ряд механизмов, к числу которых относится реметилирование. При нехватке фолатов реакция превращения гомоцистеина в метионин ослабляется, в результате чего происходит кумуляция гомоцистеина в клетках. Повышенная концентрация гомоцистеина в клетке может привести к поражению ДНК, метаболическим расстройствам внутри клетки, в результате чего возникают нарушения клеточных функций, вплоть до гибели поражённой клетки, и увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови. Стоит отметить, что гомоцистеин свободно преодолевает плацентарный барьер и обладает тератогенной и фетотоксической способностью. Было установлено, что гипергомоцистеинемия может привести к таким тяжёлым врождённым порокам развития плода, как анэнцефалия и расщепление позвоночника, микроцефалия, которая часто встречается в сочетании с аномалиями развития лицевого черепа, и другие, которые объединяются под общим понятием – ДНТ [14].

Концентрация гомоцистеина более 10 мкмоль/л в сыворотке крови увеличивает риск инсульта, инфаркта, ИБС, венозной тромбоэмболии. Накапливающийся гомоцистеин повреждает эндотелий сосудов, активированная прокоагулянтная активность крови, способствуя тромбообразованию и формированию атеросклеротических бляшек [10].

Гипергомоцистеинемия относится к числу приобретённых тромбофилий. Увеличение концентрации гомоцистеина в крови может привести к расстройству процесса физиологической адаптации гемостатической системы у женщины в период беременности, цитотрофобластической инвазии, плацентации и образования фетоплацентарного кровообращения (вследствие активации процессов коагуляции, расстройства фибринолитических процессов и развития эндотелиальной дисфункции). В результате могут возникнуть такие осложнения на ранних сроках беременности, как невынашивание и бесплодие, обусловленные нарушениями имплантации зародыша. Эндотелиальная дисфункция, образование микротромбозов и микроциркуляторные расстройства в межворсинчатом пространстве и плацентарных сосудах, а также нарушение на фоне тромбофилии равновесия между концентрациями тромбосана А2 и простагличина, ведущее к спазму спиральных артерий и выраженному увеличению резистентности маточных сосудов, становятся причинами развития плацентарной недостаточности и тяжёлых акушерских осложнений. Также при гипергомоцистеинемии повышается риск генерализованного поражения мелких кровеносных сосудов во второй половине гестационного периода, которое клинически выражается в виде преэклампсии, а в последнем триместре срока гестации гипергомоцистеинемия может привести к развитию хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. В результате может наблюдаться рождение маловесных детей с наличием у них различного характера осложнений [51].

Увеличение содержания в крови гомоцистеина и снижение содержания фолатов у женщин в раннем гестационном периоде является причиной малого веса плаценты и ребёнка при рождении, а также сопряжено с повышенным риском возникновения неблагоприятных исходов беременности. Следовательно, гипергомоцистеинемия и дефицит фолатов на ранних сроках беременности могут негативно влиять на плацентацию и впоследствии влиять на успех беременности и исходов родов [52].

the risk of maternal complications in pregnancy significantly increases, which is manifested by miscarriage, as well as the occurrence of fetal malformations and the development of the most formidable complication of pregnancy – premature separation of the normally implanted placenta. Therefore, with the above, it is necessary to carry out high-quality preconception and antenatal care in the early stages of pregnancy with folic acid supplements.



Таким образом, приведённый обзор литературы показал, что при снижении содержания фолатов у женщин в раннем гестационном периоде и гипергомоцистеинемии значительно повышается риск развития осложнений у женщин в период гестации, который проявляется невынашиванием беременности, возникновением пороков развития плода и развитием самого грозного осложнения беременности – преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В связи с указанным, необходимо проводить качественную прегравидарную подготовку и антенатальный уход на ранних стадиях беременности с включением препаратов фолиевой кислоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зубцов ЮН, Переварихина АА. Содержание фолиевой кислоты в рационе питания студентов высших учебных заведений. *Вестник ОрелГИЭТ*. 2017;1:114-8.
2. Карнаух ЭВ, Плугатарева МВ. Фолиевая кислота в жизни человека. *European Student Scientific Journal*. 2014;2.
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Баранов ИИ, Городнова ЕА, Коденцова ВМ, и др. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:12-22.
4. Израилова АС, Агайдаров Р Д, Айтбаева АА. Профилактика врождённых пороков развития. *Здоровье матери и ребёнка*. 2016;3:40-3.
5. Богданова ТМ, Савинова ДС, Давыдов ИС, Дёмин АС, Косарева АВ. Фолиевая кислота, история открытия, тератогенное влияние недостаточности В9. *Психосоматические и интегративные исследования*. 2018;4:1-6.
6. Ушанская ЕЮ, Джаимбетова АП, Беисбекова АК, Быкыбаева СА. Оптимизация питания при фолатдефицитных состояниях. *Вестник КазНМУ*. 2020;1:137-9.
7. Мирзоева ЗА, Окилова МН, Пулатова СС. Применение фолиевой кислоты у беременных с целью профилактики врождённых уродств у плода в практике семейного врача. *Научно-практический журнал ТИПМК*. 2011;3:19-22.
8. Стуклов НИ, Басиладзе ИГ, Кислый НД. Основные проблемы дефицита железа в России, возможные варианты решений. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:237-44.
9. Кушубекова АК, Самигуллина АЭ, Бообокоева АА. Невынашивание беременности: носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла. *Медицинские науки*. 2019;4:113-20.
10. Гурьева ВА, Костыкина ЯМ. Особенности течения беременности, состояния новорождённых и детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией с различными подходами к фолатной терапии. *Медицинские науки*. 2012;8:302-7.
11. Пустотина ОА. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. *Медицинский совет*. 2015;9:92-9.
12. Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG*. 2016;123(3):392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13602>. PMID: 26810675
13. Махамбетова КШ, Алиева НР, Талипов Н С. Влияние фолиевой кислоты во время беременности в профилактике развития врождённых пороков развития у плода. *Евразийское Научное Объединение*. 2021;3:151-3.
14. Иругова ЭЗ, Мидов АЗ, Шогенова ЗЖ, Сабанова РК. Влияние нарушения обмена фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> на развитие тяжёлых врождённых дефектов нервной трубки у плода и патологии беременности. *Проблемы современной науки и образования*. 2019;1:94-7.

## REFERENCES

1. Zubtsov YuN, Perevarikhina AA. Soderzhanie folievoy kisloty v ratsione pitaniya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy [The content of folic acid in the diet of university students]. *Vestnik OrelGIET*. 2017;1:114-8.
2. Karnaukh EV, Plugatereva MV. Folievaya kislota v zhizni cheloveka [Folic acid in human life]. *European Student Scientific Journal*. 2014;2.
3. Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Baranov II, Gorodnova EA, Kodentsova VM i dr. O perspektivakh ispol'zovaniya vitaminov i mineralov v profilaktike rannikh poter' beremennosti [On the prospects for the use of vitamins and minerals in the prevention of early pregnancy losses]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;4:12-22.
4. Izrailova AS, Agaydarov R D, Aytbaeva AA. Profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiya [Prevention of congenital malformations]. *Zdorov'e materi i rebyonka*. 2016;3:40-3.
5. Bogdanova TM, Savinova DS, Davydov IS, Dyomin AS, Kosareva AV. Folievaya kislota, istoriya otkrytiya, teratogennoe vliyaniye nedostatochnosti B9 [Folic acid, history of discovery, teratogenic effect of B9 deficiency]. *Psichosomaticheskie i integrativnye issledovaniya*. 2018;4:1-6.
6. Ushanskaya EYu, Dzhaimebetova AP, Beisbekova AK, Bykybaeva SA. Optimizatsiya pitaniya pri folatdefitsitnykh sostoyaniyakh [Optimization of nutrition in folate deficiency states]. *Vestnik KazNMU*. 2020;1:137-9.
7. Mirzoeva ZA, Okilova MN, Pulatova SS. Primeneniye folievoy kisloty u beremennykh s tsel'yu profilaktiki vrozhdennykh urodstv u ploda v praktike semeynogo vracha [The use of folic acid in pregnant women to prevent congenital malformations in the fetus in the practice of a family doctor]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal TIPPMPK*. 2011;3:19-22.
8. Stuklov NI, Basiladze IG, Kislyy ND. Osnovnye problemy defitsita zheleza v Rosii, vozmozhnye varianty resheniy [The main problems of iron deficiency in Russia, possible solutions]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;11:237-44.
9. Kushubekova AK, Samigullina AE, Boobokova AA. Nevynashivaniye beremennosti: nositel'stvo razlichnykh kombinatsiy polimorfnykh genov folatnogo tsikla [Miscarriage: Carriage of various combinations of polymorphic genes of the folate cycle]. *Meditsinskie nauki*. 2019;4:113-20.
10. Guryeva VA, Kostkina YAM. Osobennosti techeniya beremennosti, sostoyaniya novorozhdennykh i detey pervogo goda zhizni u zhenshchin s gipergomotsisteinimiey s razlichnymi podkhodami k folatnoy terapii [Features of the course of pregnancy, the condition of newborns and children of the first year of life in women with hyperhomocysteinemia with different approaches to folate therapy]. *Meditsinskie nauki*. 2012;8:302-7.
11. Pustotina OA. Dostizheniya i riski primeneniya folatov vne i vo vremya beremennosti [Achievements and risks of folate use outside and during pregnancy]. *Meditsinskiy sovet*. 2015;9:92-9.
12. Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG*. 2016;123(3):392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13602>. PMID: 26810675
13. Makhambetova KSh, Alieva NR, Talipov NS. Vliyaniye folievoy kisloty vo vremya beremennosti v profilaktike razvitiya vrozhdennykh porokov razvitiya u ploda [Influence of folic acid during pregnancy in the prevention of congenital malformations in the fetus]. *Yevraziyskoe Nauchnoe Ob"edinenie*. 2021;3:151-3.
14. Irugova EZ, Midov AZ, Shogenova ZZ, Sabanova RK. Vliyaniye narusheniya obmena folievoy kisloty i vitamina B<sub>12</sub> na razvitiye tyazholykh vrozhdennykh defektov nervnoy trubki u ploda i patologii beremennosti [Influence of folic acid and vitamin B12 metabolism disorders on the development of severe con-

15. Соловьёва АВ, Алейникова ЕЮ, Чегус ЛА, Ермоленко КС, Кузнецова ОА. Железодефицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:155-62.
16. Kucha W, Seifu D, Tirsit A, Yigeremu M, Abebe M, Hailu D, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in women with neural tube defect-affected pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *Front Nutr*. 2022;9:873900.
17. Додхоева МФ. Содержание фолиевой кислоты в крови здоровых и страдающих гемоглобинопатиями беременных, рожениц и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 1984;3:26-9.
18. Зайцева ОЕ. Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки. *Качественная клиническая практика*. 2016;3:73-80.
19. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):110-21.
20. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
21. Михайлюкова ВА. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2020;19(8):55-60.
22. Orabona R, Zanardini C, Zatti S, Sartori E, Prefumo F. Folic acid supplementation in pregnancy: A matter of doses? *Hypertension*. 2020;76(1):30-1. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15009>
23. Давыдик ДГ, Азбукина МЮ. Актуальность приёма фолиевой кислоты в прегравидарном периоде. *Студенческий форум*. 2022;13.
24. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Фолиевая кислота и её роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014;16(4):17-22.
25. Тютюнник ВЛ, Курчакова ТА, Михайлова ОИ. Применение фолиевой кислоты в составе комплексных витаминно-минеральных препаратов с целью профилактики осложнений беременности. *РМЖ*. 2015;20:1205-8.
26. Castano E, Pinunuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folate and pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199-206.
27. Маклецова СА. Витамины и репродукция: шквал новых данных. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015;1:80-7.
28. Ларина ТН, Супрун СВ. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;70:113-20.
29. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. *Всемирная организация здравоохранения*. 2017;29-30.
30. Игитова МБ, Сафарова ГА, Ремнева ОВ, Кравцова ЕС. Перинатальные исходы у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;2:64-70.
31. Ancheva IA. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа. *Практическая медицина*. 2015;1:41-3.
32. Мальцева ЛИ. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;18:20-7.
33. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011;84(6):1148-53.
34. Алимбекова ОА. Исследование отечественного и зарубежного опыта оценки влияния фолиевой кислоты на сохранение женского здоровья. *Синергия наук*. 2018;20:755-68.
- genital neural tube defects in the fetus and pathology of pregnancy]. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2019;1:94-7.
15. Solovyova AV, Aleynikova EYu, Chegus LA, Ermolenko KS, Kuznetsova OA. Zhelezodefitsitnyye sostoyaniya u zhenshchin s ranney poterey beremennosti i ikh korrektsiya [Iron deficiency conditions in women with early pregnancy loss and their correction]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;4:155-62
16. Kucha W, Seifu D, Tirsit A, Yigeremu M, Abebe M, Hailu D, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in women with neural tube defect-affected pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *Front Nutr*. 2022;9:873900.
17. Dodkhoeva MF. Soderzhanie folievoy kisloty v krovi zdorovykh i stradayushchikh gemoglobinopatiyami beremennykh, rozenits i rodil'nits [The content of folic acid in the blood of healthy and suffering from hemoglobinopathies of pregnant women, women in childbirth and puerperas]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1984;3:26-9.
18. Zaytseva OE. Vozmozhnosti terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa pri naznachenii folievoy kisloty dlya profilaktiki defektov nervnoy trubki [Possibilities of therapeutic drug monitoring in the appointment of folic acid for the prevention of neural tube defects]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;3:73-80.
19. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):110-21.
20. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
21. Mikhaylyukova VA. Ideal'nyy folat: mif ili real'nost'? [Ideal folate: Myth or reality?]. *Doktor.Ru*. 2020;19(8):55-60.
22. Orabona R, Zanardini C, Zatti S, Sartori E, Prefumo F. Folic acid supplementation in pregnancy: A matter of doses? *Hypertension*. 2020;76(1):30-31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15009>
23. Davydik DG, Azbukina MYu. Aktual'nost' priyoma folievoy kisloty v pregravidarnom periode [The relevance of folic acid intake in the preconception period]. *Studencheskiy forum*. 2022;13.
24. Kuznetsova IV, Kononov VA. Folievaya kislota i eya rol' v zhenskoy reproduksii [Folic acid and its role in female reproduction]. *Ginekologiya*. 2014;16(4):17-22.
25. Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Mikhaylova OI. Primenenie folievoy kisloty v sostave kompleksnykh vitaminno-mineral'nykh preparatov s tsel'yu profilaktiki oslozhneniy beremennosti [The use of folic acid as part of complex vitamin and mineral preparations in order to prevent pregnancy complications]. *RMZH*. 2015;20:1205-8.
26. Castano E, Pinunuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folate and pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199-206.
27. Makletsova SA. Vitaminy i reproduksiya: shkval novykh dannykh [Vitamins and reproduction: A flurry of new data]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak*. 2015;1:80-7.
28. Larina TN, Suprun SV. Folatnyy tsikl: patogeneticheskie mekhanizmy oslozhneniy beremennosti (literaturnyy obzor) [Folate cycle: Pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (literature review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018;70:113-20.
29. Rekomendatsii VOZ po okazaniyu dorodovoy pomoshchi dlya formirovaniya polozhitel'nogo opyta beremennosti [WHO recommendations for antenatal care for a positive pregnancy experience]. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya*. 2017;29-30.
30. Igitova MB, Safarova GA, Remneva OV, Kravtsova ES. Perinatal'nye iskhody u zhenshchin s reproduktivnymi poteryami v anamneze [Perinatal outcomes in women with a history of reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018;2:64-70.
31. Ancheva IA. Kompleksnaya pregravidarnaya podgotovka zhenshchin s defitsitom zheleza [Comprehensive pregravid preparation of women with iron deficiency]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;1:41-3.
32. Maltseva LI. Innovatsionnye podkhody k korrektsii mikronutrientnogo statusa beremennykh i kormyashchikh zhenshchin [Innovative approaches to correcting the micronutrient status of pregnant and lactating women]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;18:20-7.
33. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011;84(6):1148-53.
34. Alimbekova OA. Issledovanie otechestvennogo i zarubezhnogo opyta otsenki vliyaniya folievoy kisloty na sokhraneniye zhenskogo zdorov'ya [Study of domestic and foreign experience in assessing the impact of folic acid on the preservation of women's health]. *Sineriya nauk*. 2018;20:755-68.

35. Карева ЕН, Судницина МВ. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;2:59-63.
36. Ластовецкая ОБ. Молекулярно-генетическое исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов MTHFR и MTR у женщин с эмбриональными потерями. *Медицинские науки*. 2020;37:3-7.
37. Бицадзе ВО, Самбурова НВ, Макасария НА, Мищенко АЛ. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016;10(1):38-49.
38. Романов АЮ, Долгушина НВ. Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты. *Медицинский совет*. 2021;3:50-3.
39. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:253-8. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005>
40. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al; FACT Collaborating Group. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): Double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>
41. Щелочков АМ, Романова ЕЮ, Полушина НМ, Знобишина АВ, Слепова АС, Тугусhev МТ. Особенности прегравидарной подготовки и профилактики репродуктивных потерь при нарушениях фолатного метаболизма. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):59-64.
42. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;1:24.
43. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: The Generation R Study. *BJOG*. 2012;119(6):739-51.
44. Corsi DJ, Gaudet LM, El-Chaar D, White RR, Rybak N, Harvey A, et al. Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(3):503-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1725882>
45. Пустотина ОА, Ахмедова АЭ. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;35:66-75.
46. Palmer AM, Kamynina E, Field MS, Stover PJ. Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):4095-102.
47. Lastovetska OB, Bulavenko OV, Konkov DG, Buran VV. Effectiveness of the preventive use of folic acid and a complex with active folates in women with MTHFR C677T genetic polymorphism who had a history of embryonic loss. *Reproductive Endocrinology*. 2020;3:55-60.
48. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: How much is needed? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):719-23.
49. Jin X, Cheng Z, Yu X, Tao Q, Huang R, Wang S. Continuous supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of perinatal depression – A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:258-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.080>
50. van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, Galjaard S, Steegers-Theunissen R, van Rossem L. Epidemiology and (patho)physiology of folic acid supplement use in obese women before and during pregnancy. *Nutrients*. 2021;13(2):331. <https://doi.org/10.3390/nu13020331>
51. Фофанова ИЮ, Прилепская ВН. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и её последствий. *Акушерство и гинекология*. 2014;10:8-15.
52. Ахиджак АН, Золотова ТБ, Демченко АИ. Гомоцистеинемия как фактор невынашивания. Обзор данных. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2021;2:7-11.
35. Kareva EN, Sudnitsyna MV. Tetrahydrofolate: role in pregravidar preparation and pregnancy management. [Tetrahydrofolate: Role in pregravidar preparation and pregnancy management]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;2:59-63.
36. Lastovetskaya OB. Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie chastoty alleley i genotipov polimorfnykh variantov MTHFR i MTR u zhenshchin s embriional'nymi poteryami [Molecular genetic study of the frequency of alleles and genotypes of MTHFR and MTR polymorphic variants in women with embryonic losses]. *Meditssinskie nauki*. 2020;37:3-7.
37. Bitsadze VO, Samburova NV, Makatsariya NA, Mishchenko AL. Folate deficiency states in obstetric practice and the problem of their correction. [Folate deficiency states in obstetric practice and the problem of their correction]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*. 2016;10(1):38-49.
38. Romanov AYU, Dolgushina NV. Folievaya kislota, pregravidarnaya podgotovka i beremennost': sovremennye aspekty [Folic acid, pregravidar preparation and pregnancy: Modern aspects]. *Meditssinskiy sovet*. 2021;3:50-3.
39. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:253-8. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005>
40. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al; FACT Collaborating Group. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): Double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>
41. Shchelochkov AM, Romanova EYu, Polushina NM, Znobishina AV, Slepova AS, Tugushev MT. Osobennosti pregravidarnoy podgotovki i profilaktiki reproduktivnykh poter' pri narusheniyakh folatnogo metabolizma [Features of pregravidar preparation and prevention of reproductive losses in violations of folate metabolism]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;6(4):59-64.
42. Kuznetsova IV, Konovalov VA. Primenenie folievoy kisloty v protsesse pregravidarnoy podgotovki i vo vremya beremennosti [The use of folic acid in the process of pregravidar preparation and during pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;1:24.
43. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: The Generation R Study. *BJOG*. 2012;119(6):739-51.
44. Corsi DJ, Gaudet LM, El-Chaar D, White RR, Rybak N, Harvey A, et al. Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(3):503-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1725882>
45. Pustotina OA, Akhmedova AE. Rol' folatov v razvitiy oslozhneniy beremennosti [The role of folates in the development of pregnancy complications]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;35:66-75.
46. Palmer AM, Kamynina E, Field MS, Stover PJ. Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):4095-102.
47. Lastovetska OB, Bulavenko OV, Konkov DG, Buran VV. Effectiveness of the preventive use of folic acid and a complex with active folates in women with MTHFR C677T genetic polymorphism who had a history of embryonic loss. *Reproductive Endocrinology*. 2020;3:55-60.
48. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: How much is needed? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):719-23.
49. Jin X, Cheng Z, Yu X, Tao Q, Huang R, Wang S. Continuous supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of perinatal depression – A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:258-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.080>
50. van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, Galjaard S, Steegers-Theunissen R, van Rossem L. Epidemiology and (patho)physiology of folic acid supplement use in obese women before and during pregnancy. *Nutrients*. 2021;13(2):331. <https://doi.org/10.3390/nu13020331>
51. Fofanova IYu, Prilepskaya VN. Rol' folatov v profilaktike gipergomotsisteinemii u beremennykh i eyo posledstviy [The role of folates in the prevention of hyperhomocysteinemia in pregnant women and its consequences]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;10:8-15.
52. Akhidzhak AN, Zolotova TB, Demchenko AI. Gomotsisteinemiya kak faktor nevnashivaniya. Obzor dannykh [Homocysteinemia as a factor in miscarriage. Data review]. *Nauchnyy vestnik zdavookhraneniya Kubani*. 2021;2:7-11.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Салимова Зумрат Дзамшедовна**, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
 ORCID ID: 0000-0001-8276-8678  
 E-mail: zumrat.9595@mail.ru

**Додхоева Мунавара Файзуллоевна**, академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
 Researcher ID: AAC-4784-2019  
 ORCID ID: 0000-0001-9373-4318  
 SPIN-код: 9749-6174  
 Author ID: 313026  
 E-mail: dodkho2008@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Додхоева Мунавара Файзуллоевна**  
 академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
 Тел.: +992 (918) 612606  
 E-mail: dodkho2008@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайн исследования: СЗД, ДМФ  
 Сбор материала: СЗД, ДМФ  
 Анализ полученных данных: СЗД, ДМФ  
 Подготовка текста: СЗД  
 Редактирование: ДМФ  
 Общая ответственность: ДМФ

Поступила 31.08.22  
 Принята в печать 22.12.22

 AUTHOR INFORMATION

**Salimova Zumrat Dzhamsheodovna**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-8276-8678  
 E-mail: zumrat.9595@mail.ru

**Dodkhoeva Munavvara Fayzullovna**, Academician of National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University  
 Researcher ID: AAC-4784-2019  
 ORCID ID: 0000-0001-9373-4318  
 SPIN: 9749-6174  
 Author ID: 313026  
 E-mail: dodkho2008@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Dodkhoeva Munavvara Fayzullovna**  
 Academician of National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139  
 Tel.: +992 (918) 612606  
 E-mail: dodkho2008@mail.ru

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: SZD, DMF  
 Data collection: SZD, DMF  
 Analysis and interpretation: SZD, DMF  
 Writing the article: SZD  
 Critical revision of the article: DMF  
 Overall responsibility: DMF

Submitted 31.08.22  
 Accepted 22.12.22



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## REVIEW ARTICLE

### Пластическая хирургия

### Plastic Surgery

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-514-522

## МАММОПЛАСТИКА: ОТ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ДО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

А.А. ТЕРКУЛОВ, Е.Э. ДЕВЛИКАНОВА, В.Е. КОЛЕСНИКОВ

Кафедра пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Маммопластика является одной из наиболее распространённых операций, как среди эстетических, так и реконструктивных вмешательств на молочной железе. В Российской Федерации, в течение последних 10 лет с каждым годом в среднем на 3,6% (более 46 тыс. новых случаев) увеличивается число женщин, у которых впервые диагностировали злокачественный процесс в молочной железе: так, в 2019 г. было выявлено 73 918 новых случаев рака молочной железы (РМЖ). В настоящее время лечение РМЖ подразумевает удаление первичной опухоли с последующей реконструкцией железы, что играет важнейшую роль в ранней реабилитации больных. В сегменте пластической хирургии вмешательства по увеличению груди занимают одно из лидирующих мест с ежегодной тенденцией к росту. В обзорной статье представлены история развития онкопластической хирургии, обоснована необходимость первично-реконструктивных операций у женщин с РМЖ, описаны оригинальные варианты радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Представлены данные литературы относительно показаний к установке грудных имплантатов, описаны основные методики аугментационной маммопластики и лифтинга, трансплантации аутологичной жировой ткани, обогащённой стволовыми клетками при выраженномптозе, постлактационной или возрастной инволюции молочных желёз.

**Ключевые слова:** пластическая хирургия, реконструктивные операции, молочная железа, хирургия, рак.

**Для цитирования:** Теркулов АА, Девликанова ЕЭ, Колесников ВЕ. Маммопластика: от реконструктивной до эстетической хирургии. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):514-22. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-514-522>

## MAMMOPLASTY: FROM RECONSTRUCTIVE TO AESTHETIC SURGERY

A.A. TERKULOV, E.E. DEVLIKANOVA, V.E. KOLESNIKOV

Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Mammoplasty is one of the most common operations, both among aesthetic and reconstructive interventions on the mammary gland. Over the past 10 years, the number of women newly diagnosed with malignant tumors of the mammary gland in Russian Federation is annually increasing, on average, by 3.6% (more than 46 thousand new cases): in 2019, 73,918 new cases of breast cancer (BC) were detected. Currently, the treatment of BC involves the removal of the primary tumor, followed by reconstruction of the gland, which plays an important role in the early rehabilitation of patients. In plastic surgery, breast augmentation interventions occupy one of the leading positions with an annual upward trend. The review article presents the history of the development of oncoplastic surgery, justifies the need for primary reconstructive surgery in women with BC, and describes options for radical mastectomies with one-stage reconstruction. Literature data on indications for breast implants, the main methods of augmentation mammoplasty and lifting, and transplantation of autologous adipose tissue enriched with stem cells in severe ptosis are presented; post-lactational or age-related involution of the mammary glands is described.

**Keywords:** Plastic surgery, reconstructive surgery, breast, surgery, cancer.

**For citation:** Terkulov AA, Devlikanova EE, Kolesnikov VE. Mammoplastika: ot rekonstruktivnoy do esteticheskoy khirurgii [Mammoplasty: from reconstructive to aesthetic surgery]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):514-22. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-514-522>

В Российской Федерации менее 15 лет назад пластическая хирургия была выделена в качестве отдельной специальности, что было связано с постоянно растущим спросом, особенно среди женского населения страны. Однако официальное признание данная отрасль медицины получила в 2009 г., а позднее, в 2012 г. появилась соответствующая нормативная база, пересмотренная к 2018 г. [1]. По популярности в пластической хирургии операции на молочных железах занимают I-II место. Маммопластика является одним из наиболее востребованных вмешательств не только

In the Russian Federation, less than 15 years ago, plastic surgery was distinguished as a separate specialty, which was associated with an ever-growing demand, especially among the female population of the country. However, this branch of medicine received official recognition only in 2009, and later, in 2012, a respective regulatory framework was established with subsequent revision in 2018 [1]. In terms of popularity in plastic surgery, operations on the mammary glands occupy the I-II place. Mam-

среди эстетических, но и среди реконструктивных операций, что обусловлено распространённостью РМЖ [2, 3].

Начиная с 1996 г., РМЖ в структуре злокачественных новообразований в России занимает первое место. В течение последних 10 лет с каждым годом в среднем на 3,6% (более 46 тыс. новых случаев) увеличивается число женщин, у которых впервые диагностировали злокачественный процесс в молочной железе. Так, в 2018 г. РМЖ был впервые диагностирован у 63 456 женщин, что составило 439 случаев на 100 тыс. населения [4]. В 2019 г. в стране было выявлено уже 73 918 новых случаев РМЖ, в 71,7% случаев была диагностирована I-II стадия заболевания, а средний возраст больных составил 61,6 года. В 33,6% случаев было выполнено изолированное хирургическое лечение РМЖ, тогда как в 66,3% – комплексное комбинированное лечение, включая реконструкцию молочной железы [5]. В России среди причин смерти от онкологических заболеваний РМЖ имеет наибольший удельный вес (до 17%). Например, в США уровень смертности от РМЖ занимает II место (15% случаев), а первое место занимают злокачественные новообразования лёгких и бронхов (26%), в странах Европы показатель смертности от РМЖ составляет в среднем 14,5% [6, 7].

С развитием пластической хирургии были разработаны новые оригинальные методики маммопластики, которые позволяют выполнять адекватную реконструкцию [8]. Лечение РМЖ в настоящее время подразумевает удаление первичной опухоли, наряду с реконструктивными вмешательствами по поводу утраченной железы, что играет важнейшую роль в ранней реабилитации данной категории больных. Основная цель, которую ставят перед собой онкопластические вмешательства – улучшение эстетических результатов органосохраняющих операций. Это позволяет исключить психосоциальную дезадаптацию пациенток и сохранить их в окружающем социуме, значительно улучшая качество жизни. Такой индивидуализированный подход, избавляя от злокачественной опухоли, нивелирует осложнения в виде обезображивания тела, ранней инвалидизации, развития психосоматических расстройств и пр. [9].

Кроме реконструктивных операций по поводу РМЖ, пластическая хирургия молочной железы решает не менее важные задачи, с одной стороны исходя из недовольства женщин формой и размером своих молочных желёз, и с другой – значительными возможностями современной пластической хирургии, устраняя:

- гравитационный птоз (обвисание): железа, имея шаровидную форму постепенно или ускоренно меняется, под тяжестью собственного веса;
- потерю эстетической формы, которая была утрачена после родов, кормления грудью;
- врождённые анатомические дефекты – полимастия (добавочные молочные железы), полителия (добавочные соски), гипоплазия (недоразвитие молочных желёз), амастия (полное отсутствие молочных желёз), инверсия соска и др. [9-12].

#### Краткий исторический очерк

В 1889 г. английским хирургом Halsted WS была предложена концепция, при которой РМЖ выступал региональным злокачественным образованием с последующим метастазированием, что требовало выполнения радикальной мастэктомии [13]. В 1917 г. Bartlett W была выполнена первая подкожная мастэктомия [14, 15]. Свободная пересадка жировой ткани, как этап немедленной реконструкции молочной железы, была впервые выполнена Bartlett W. В ходе операции им был выкроен трансплантат из жировой ткани объёмом на 50% больше, чем объём резецирован-

moplasty is one of the most demanded interventions not only among aesthetic but also reconstructive operations, due to the prevalence of breast cancer (BC) [2, 3].

Since 1996, BC has been ranked first among the malignant tumors in Russia. Over the past 10 years, the number of women newly diagnosed with a malignant process in the mammary gland annually increases, on average, by 3.6% (more than 46 thousand new cases). Thus, in 2018, BC was newly diagnosed in 63,456 women, which constitutes 439 cases per 100,000 population [4]. In 2019, 73,918 new cases of BC were detected in the country, while stage I-II of the disease was diagnosed in 71.7% of cases, and the average age of patients was 61.6 years. In 33.6% of cases, isolated surgical treatment of BC was performed, while in 66.3% – complex combined treatment, including breast reconstruction was required [5]. In Russia, among the causes of death from oncological diseases, BC has the largest share (up to 17%). For example, in the United States, the mortality rate from BC ranks second (15% of cases), while malignant neoplasms of the lungs and bronchi are No. 1 cause of death (26%); in Europe, the average mortality rate from BC is 14.5% [6, 7].

With the development of plastic surgery, new original mammo-plasty techniques have been developed that allow adequate reconstruction to be performed [8]. Treatment of BC currently involves the removal of the primary tumor, along with reconstructive interventions for the removed gland, which play an important role in the early rehabilitation of this category of patients. The main goal of oncoplastic interventions is to improve the aesthetic results of organ-preserving operations. This makes it possible to exclude psychosocial maladjustment of patients and keep them in society, significantly improving their quality of life. This individualized approach helps to eliminate a malignant tumor and its complications, such as body disfigurement, early disability, the development of psychosomatic disorders, etc. [9].

In addition to reconstructive operations for BC, breast plastic surgery solves no less important tasks, which are on the one hand, based on the dissatisfaction of women with the shape and size of their mammary glands, and on the other hand, use the vast possibilities of modern plastic surgery, eliminating:

- gravitational ptosis (sagging): the gland, having a hemispherical shape, gradually or rapidly changes, under its own weight;
- loss of aesthetic shape after childbirth and breastfeeding;
- congenital anatomical defects – polymastia (additional mammary glands), polythelia (additional nipples), hypoplasia (underdeveloped mammary glands), amastia (complete absence of mammary glands), nipple inversion, etc. [9-12].

#### Brief historical outline

In 1889, the English surgeon Halsted WS proposed a concept according to which BC was considered a regional malignant tumor with subsequent metastasis, which required radical mastectomy [13]. In 1917 Bartlett W performed the first subcutaneous mastectomy [14, 15]. Free adipose tissue grafting, as a stage of immediate breast reconstruction, was first performed by Bartlett W. During the operation, he cut out a graft of adipose tissue 50% larger than the volume of the resected tumor, taking into account the possibility of depleting adipose tissue [16]. Since the

ной опухоли, с учётом возможности истощения жировой ткани [16]. С 1980-х годов началось использование элементов пластической хирургии в органосохраняющем лечении злокачественных новообразований молочной железы во Франции. Однако термин «онкопластическая хирургия» был впервые предложен в Германии в 1990-х годах Audrescht W [17].

В 1962 г. была проведена первая операция по установке грудного имплантата, с чего и началась «эра увеличения груди». В 1895 г. Винченц Черни выполнил пластическую операцию по восстановлению величины и формы молочной железы. Первым этапом у больной была удалена липома бедра, после чего ею был восполнен дефект молочной железы. В начале XIX в. увеличение груди проводилось за счёт введения под кожу парафина, больших объёмов собственной жировой клетчатки и других материалов. В 1895 г. появилось первое упоминание об эндопротезировании груди. За более чем 50 лет грудные имплантаты претерпели значительные изменения [18].

### **Методы реконструктивно-восстановительных операций у больных РМЖ**

У женщин, страдающих РМЖ, реконструкция молочной железы является неотъемлемой частью медицинской, социальной и психологической реабилитации. Постмастэктомический синдром возникает на фоне соматических и психологических нарушений, лекарственной и лучевой терапии, лимфостаза верхней конечности, поражения периферической нервной системы, ограничения амплитуды движений в плечевом суставе и пр. [19]. У около 80-90% женщин, по данным ряда исследований, значительно улучшается психологическое состояние, а преимущественное число больных согласны на проведение мастэктомии с одномоментной реконструкцией [20]. Однако нередко причиной отказа от реконструкции железы является предубеждение некоторых онкологов против реконструкции или отсутствие объективной информации.

В 1991 г. Toth BA et al была описана первая мастэктомия с максимальным сохранением кожных лоскутов – кожесохранная мастэктомия (КМЭ) с целью последующей реконструкции молочной железы [21]. При КМЭ кожный чехол и субмаммарная складка сохраняются, а вся железистая ткань молочной железы резецируется с сосково-ареолярным комплексом [22]. Эстетический результат достигается путём сохранения исходного кожного чехла, что в большинстве случаев устраняет необходимость выполнения корректирующих операций по достижению симметрии [23]. Одномоментная реконструкция молочной железы является более предпочтительной, т.к. позволяет восстановить орган максимально идентично утраченному, используя при этом минимальное число хирургических вмешательств. Отсроченная реконструкция подразумевает проведение повторного хирургического вмешательства с анестезиологическим пособием, послеоперационной терапией и пр. [24].

Отечественными учёными – Измагиловым АХ и соавт., в 2014 г. было предложено разделить «...все онкопластические операции на операции первого и второго уровня:

Онкопластические операции первого уровня:

- центральная сегментэктомия по Гризотти с дермогландулярной ротацией;
- дермогландулярные ротации, включающие ротацию с применением треугольников Burow;
- glandулярные ротации;
- редукционная горизонтальная маммопластика;
- масторедукция по типу инвертированного Т;

1980s, the use of elements of plastic surgery in the organ-preserving treatment of malignant neoplasms of the breast started in France. However, the term "oncoplastic surgery" was first proposed in Germany in the 1990s by Audrescht W [17].

In 1962, the first breast implant surgery was performed, which started the "era of breast augmentation". In 1895, Vincenz Czerny performed plastic surgery to restore the size and shape of the mammary gland. In the first stage, the lipoma of the thigh was removed from the patient, after which the defect of the mammary gland was filled in by it. At the beginning of the XIX century breast augmentation was carried out by introducing paraffin under the skin, large volumes of own fat tissue, and other materials. In 1895, the first breast arthroplasty was performed. For more than 50 years, breast implants have undergone significant changes [18].

### **Methods of reconstructive and restorative operations in patients with BC**

In women suffering from BC, breast reconstruction is an integral part of medical, social, and psychological rehabilitation. The post-mastectomy syndrome occurs against the background of somatic and psychological disorders, chemo- and radiation therapy, lymphostasis of the upper limb, damage to the peripheral nervous system, limited range of motion in the shoulder joint, etc. [19]. In about 80-90% of women, according to a number of studies, the psychological condition improves significantly, and the predominant number of patients agree to undergo a mastectomy with one-stage reconstruction [20]. However, often the reason for refusing to reconstruct the gland is the prejudice of some oncologists against reconstruction or the lack of objective information.

In 1991, Toth BA et al described the first mastectomy with maximum preservation of skin grafts – skin-sparing mastectomy (SSM) for subsequent breast reconstruction [21]. With SSM, the integument and inframammary fold are preserved, and the entire glandular tissue of the mammary gland is resected with the nipple-areolar complex [22]. The aesthetic result is achieved by preserving the original integument, which in most cases eliminates the need to perform corrective surgery to achieve symmetry [23]. One-stage breast reconstruction is preferable because it allows for identical restoration of the body shape, using the minimum number of surgical interventions. Delayed reconstruction implies a repeated surgical intervention with anesthesia, postoperative therapy, etc. [24].

Izmagilov AH et al, in 2014, proposed to divide "...all oncoplastic operations into of the first and second level:

#### **I. First level oncoplastic operations:**

- central segmentectomy according to Grisotti with dermoglandular rotation;
- dermoglandular rotations, including rotation using dermoglandular flap (Burow triangles);
- glandular rotations;
- horizontal breast reduction;
- inverted T pattern reduction mammoplasty

#### **II. Second level operations:**

- using thoracoepigastric (horizontal) skin-fat flap;
- using a vertical skin-fat flap;
- using contralateral dermoglandular flap;

Операции второго уровня:

- операции с применением торакоэпигастрального (горизонтального) кожно-жирового лоскута;
- вмешательства с использованием вертикального кожно-жирового лоскута;
- операции с применением дермоглангулярного лоскута контралатеральной молочной железы;
- операции с использованием торакодорсального лоскута» [25].

Центральная сегментэктомия с дермоглангулярной ротацией по Гризотти. Описана в 1994 г. доктором Andrea Grisotti [26]. Операция представляет собой иссечение опухоли с сосково-ареолярным комплексом. Полученный в результате дефект возмещается перемещением и ротацией дермоглангулярного лоскута.

Дермоглангулярная ротация в сочетании с треугольниками Burow. Операция показана при локализации опухолей в верхне-внутреннем квадранте. В 1993 г. Audretsch W операция была усовершенствована.

Горизонтальная редукционная маммопластика. Операция показана при новообразованиях, расположенных на границе внутренних квадрантов. При данном вмешательстве нередки случаи децентрализации соска и деформации молочной железы [27].

Масторедукция по типу инвертированного Т. Показана при расположении опухоли в области нижних квадрантов. Операция была впервые описана Wise R в 1956 г. [28], а позднее была усовершенствована Clough K в 1990 г. [29].

Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса. Метод является достоянием отечественных учёных, и впервые был описан в 1978 г. Блохиным НН и соавт. Как указывают Трапезников НР с соавт. (1989), операция показана при «...локализации опухоли в наружных квадрантах молочной железы, с расстоянием от соска не менее, чем 3 см. При радикальной резекции с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса частично сохраняется молочная железа, а основные принципы классической радикальной мастэктомии не нарушаются» [30].

Онкопластическая операция с использованием горизонтального торакоэпигастрального лоскута. Операция была впервые описана американским хирургом Cronin TD в 1977 г. Метод основывается на замещении удалённого объёма железы соседними тканями [31].

Онкопластическая операция с применением вертикального кожно-жирового лоскута. Применяется при малом объёме молочной железы с целью избежания децентрализации сосково-ареолярного комплекса. Таким образом, нехватка объёма железы в области верхненаружного квадранта замещается вертикальным кожно-жировым лоскутом.

Онкопластическая операция с использованием дермоглангулярного лоскута контралатеральной молочной железы. Метод был предложен отечественными учеными Дружковым БК и соавт. в 1995 г.

Онкопластическая операция с использованием торакодорсального лоскута. Операция впервые описана в 1896 г. Tansini I, а позднее усовершенствована Olivari N в 1976 г. Метод применим при малых и средних новообразованиях молочной железы [32]. Подходит для закрытия дефектов, локализованных в любой зоне молочной железы.

#### **Использование имплантатов в пластической хирургии молочных желёз**

Маммопластика является, в первую очередь, эстетическим вмешательством. В сегменте пластической хирургии операции по

- using a thoracodorsal flap» [25].

Central segmentectomy with dermoglandular rotation according to Grisotti was proposed in 1994 by Dr. Andrea Grisotti [26]. It includes excision of the tumor with the nipple-areolar complex. The resulting defect is repaired by moving and rotating the dermoglandular flap.

Dermoglandular rotation using Burow triangles. The operation is indicated for the tumors localized in the upper inner quadrant. In 1993 the Audretsch W operation was upgraded.

Horizontal reduction mammoplasty. The operation is indicated for neoplasms located on the border of the internal quadrants. With this intervention, decentralization of the nipple and deformation of the mammary gland are not uncommon [27].

Inverted T pattern reduction mammoplasty. It is indicated when the tumor is located in the region of the lower quadrants. The operation was first described by Wise R in 1956 [28] and was later upgraded by Clough K in 1990 [29].

Radical resection with recentralization of the nipple-areolar complex. This method was developed by Russian scientists and first described in 1978 by Blokhin NN et al. As pointed out by Trapeznikov NP et al (1989), the operation is indicated for "...localization of the tumor in the outer quadrants of the mammary gland, with a distance from the nipple of at least 3 cm. Radical resection with recentralization of the nipple-areolar complex partially preserves the mammary gland, and the basic principles of classical radical mastectomy are not violated" [30].

Oncoplastic surgery using a horizontal thoracoepigastric flap. The operation was first described by the American surgeon Cronin TD in 1977. The method is based on replacing the removed volume of the gland with adjacent tissues [31].

Oncoplastic surgery using a vertical skin-fat flap. It is used with a small volume of the mammary gland in order to avoid decentralization of the nipple-areolar complex. Thus, the insufficient volume of the gland in the area of the upper outer quadrant is compensated by a vertical skin-fat flap.

Oncoplastic surgery using a dermoglandular flap of the contralateral breast. The method was proposed by Russian surgeons Druzhkov BK et al in 1995.

Oncoplastic surgery using a thoracodorsal flap. The operation was first described in 1896 by Tansini I, and later upgraded by Olivari N in 1976. The method is applicable for small and medium breast tumors [32] and is suitable for closing defects localized in any area of the breast.

#### **The use of implants in plastic surgery of the mammary glands**

Mammoplasty is, first of all, an aesthetic intervention. In plastic surgery, breast augmentation operations have one of the leading positions with an annual upward trend. A breast augmentation implant consists of a filler and a durable shell. The most common implants include [18]:

- salt (contains normal saline inside);
- silicone (shell and filler consist of silicone);
- polyurethane (the filler is silicone, and the shell is polyurethane);
- hydrogel.

Breast implants are classified as textured and smooth according to the surface structure. The surface of textured implants contains a large number of pores, they are less prone to contrac-



увеличению груди занимают одно из лидирующих мест с ежегодной тенденцией к росту. Имплантат для увеличения груди состоит из наполнителя и прочной оболочки. К наиболее распространённым имплантатам относят [18]:

- солевые (внутри содержится физиологический раствор);
- силиконовые (из силикона состоят оболочка и наполнитель);
- полиуретановые (наполнителем является силикон, а оболочка из полиуретана);
- гидрогелевые.

Имеется классификация грудных имплантатов по структуре поверхности: текстурированные и гладкие имплантаты. Поверхность текстурированных имплантатов содержит большое количество пор, они менее подвержены контрактурам и устойчиво стабилизируются в субмускулярном кармане. Возникновение капсулярной контрактуры является наиболее распространённым осложнением с частотой возникновения от 15 до 45% [33]. В настоящее время существуют различные техники размещения имплантата в области молочной железы [34]:

- инфрамаммарный;
- периареолярный;
- периумбиликальный;
- трансаксиллярный.

Солевые имплантаты в распоряжении пластических хирургов появились первыми и в настоящее время считаются устаревшими [33, 34]. Они представлены прочной оболочкой, внутри которой содержится физиологический раствор. Однако изделие не было лишено преимуществ, к которым относят: низкую стоимость в сравнение с другими материалами, возможность наполнения после непосредственной имплантации, относительная безопасность в случае разрыва имплантата.

В основе гидрогелевых имплантатов выступает натуральное вещество карбоксиметилцеллюлоза, преимуществом которых являются: отсутствие аллергических реакций и отторжения, имплантаты не препятствуют проведению маммографии, в случае повреждения происходит распад содержимого на глюкозу, воду и углекислоту. К недостаткам гидрогеля относят высокую цену и уменьшение объёма за счёт медленной миграции карбоксиметилцеллюлозы за пределы оболочки.

#### **Лифтинг молочных желёз и маммопластика с использованием аутологичной жировой ткани, обогащённой стволовыми клетками**

К поиску новых методик увеличения визуального объёма груди побуждает высокая стоимость протезов молочных желёз [35]. Как в реконструктивной, так и в пластической хирургии одной из наиболее часто используемых операций является лифтинг молочных желёз [36]. Существуют случаи, когда применение лифтинга более оправдано и является альтернативой аугментационной маммопластике [37].

Аутологичная жировая ткань является уникальным пластическим материалом, активно применяемым для устранения дефектов мягких тканей. Рассматривать принципиально новые возможности трансплантации жировой ткани в новом свете позволило освоение технологий выделения мезенхимальных стволовых клеток [38]. Стволовые клетки из аутологичной жировой ткани схожи с таковыми в костном мозге по своим цитологическим свойствам, однако возможности их применения по причине относительной простоты выделения значительно шире. Первоначально введение жировых аутоотрансплантатов сопровождалось некрозом с

турами и являются прочно стабилизированы в субмускулярном кармане. Возникновение капсулярной контрактуры является наиболее распространённым осложнением с частотой возникновения от 15 до 45% [33]. В настоящее время существуют различные техники для размещения имплантата в области молочной железы [34]:

- инфрамаммарный;
- периареолярный;
- периумбиликальный;
- трансаксиллярный.

Солевые имплантаты были первыми, появившимися в распоряжении пластических хирургов, и сейчас считаются устаревшими [33, 34]. Они имеют прочную оболочку, внутри которой находится физиологический раствор. Однако, по сравнению с другими имплантатами, они имеют определённые преимущества, такие как низкая стоимость, возможность заполнения после прямой имплантации, и относительная безопасность в случае разрыва имплантата.

Основой гидрогелевых имплантатов является натуральное вещество (карбоксиметилцеллюлоза), преимущества которого включают отсутствие аллергических реакций и отторжения; эти имплантаты не мешают маммографии, а в случае повреждения, содержимое будет разлагаться до глюкозы, воды и углекислого газа. Недостатками гидрогеля являются высокая стоимость и уменьшение объёма из-за медленной миграции карбоксиметилцеллюлозы за пределы оболочки.

#### **A breast lift and augmentation with autologous fat grafting using adipose-derived stem cells**

Поиск новых методов увеличения визуального объёма груди стимулируется высокой стоимостью протезов молочных желёз [35]. В реконструктивной и пластической хирургии одной из наиболее часто используемых операций является лифтинг груди [36]. Существуют случаи, когда лифтинг более оправдан и является альтернативой аугментационной маммопластике [37].

Аутологичная жировая ткань – это уникальный пластический материал, который активно используется для устранения дефектов мягких тканей. Рассмотрение принципиально новых возможностей трансплантации жировой ткани в новом свете позволило освоение технологий выделения мезенхимальных стволовых клеток [38]. Стволовые клетки из аутологичной жировой ткани схожи с таковыми в костном мозге по своим цитологическим свойствам, но возможности их применения из-за относительной простоты выделения значительно шире. Впервые введение жировых аутоотрансплантатов сопровождалось некрозом с

формированием и прочно стабилизируются в субмускулярном кармане. Возникновение капсулярной контрактуры является наиболее распространённым осложнением с частотой возникновения от 15 до 45% [33]. В настоящее время существуют различные техники для размещения имплантата в области молочной железы [34]:

Солевые имплантаты в распоряжении пластических хирургов появились первыми и в настоящее время считаются устаревшими [33, 34]. Они представлены прочной оболочкой, внутри которой содержится физиологический раствор. Однако изделие не было лишено преимуществ, к которым относят: низкую стоимость в сравнение с другими материалами, возможность наполнения после непосредственной имплантации, относительная безопасность в случае разрыва имплантата.

В основе гидрогелевых имплантатов выступает натуральное вещество карбоксиметилцеллюлоза, преимуществом которых являются: отсутствие аллергических реакций и отторжения, имплантаты не препятствуют проведению маммографии, в случае повреждения происходит распад содержимого на глюкозу, воду и углекислоту. К недостаткам гидрогеля относят высокую цену и уменьшение объёма за счёт медленной миграции карбоксиметилцеллюлозы за пределы оболочки.

последующим формированием жировых кист и кальцинатов [39]. В 2006 г. Matsumoto D et al для решения данной задачи было предложено использовать аутоадипотрансплантат, обогащённый стволовыми клетками [40].

Описаны случаи успешной трансплантации жировой ткани, обогащённой стволовыми клетками с целью коррекции объёма и формы молочных желёз, как для её реконструкции по поводу лечения РМЖ, так и по эстетическим показаниям [41, 42]. Так, в исследовании Yoshimura K et al были изучены 40 случаев применения клеточно-связанного липотрансфера с целью косметического увеличения объёма молочной железы. Авторы подчёркивают отсутствие осложнений, как в ближайшем, так и в отдалённом периоде [43].

Важно отметить, что в настоящее время механизмы воздействия стволовых клеток на организм недостаточно изучены. Тем не менее, применение аутологичной жировой ткани, обогащённой стволовыми клетками, является перспективным направлением исследований как в пластической, так и в реконструктивной хирургии.

Таким образом, в настоящее время отсутствует единая хирургическая тактика в отношении применения онкопластических вмешательств, которая позволила бы значимо снизить развитие постмастэктомического синдрома у женщин, страдающих РМЖ. В этой связи, поиск принципиально новых методов реконструкции молочной железы не прекращается как в России, так и за рубежом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время маммопластика является одной из наиболее распространённых и актуальных реконструктивных и эстетических операций на молочной железе. Во многих случаях при РМЖ лучшей альтернативой радикальным резекциям в классическом их варианте являются онкопластические резекции, позволяющие минимизировать уровень депрессивности и сохранить активную жизненную позицию пациенток. Однако, существующие методы реконструкции, наряду со своими достоинствами, обладают некоторыми недостатками, в результате чего невозможно с уверенностью склониться к выбору определённого способа восстановления молочной железы. Таким образом, разработка и освоение новых методов её восстановления является актуальной задачей, решение которой позволит получить оптимальные косметические результаты и улучшить качество жизни данной категории пациенток. При выраженном птозе и гипоплазии молочных желёз достойной заменой аугментационной маммопластике является использование мастопексии, лифтинга молочных желёз или применения аутологичной жировой ткани, обогащённой стволовыми клетками.

In this regard, the searches for fundamentally new methods of breast reconstruction continue.

## CONCLUSION

Currently, mammoplasty is one of the most common and relevant reconstructive and aesthetic operations on the mammary gland. In many cases of BC, the best alternative to classic radical resections is oncoplastic resections, which allow for minimizing the level of patients' depression and maintaining their active life position. However, the existing methods of reconstruction, along with their advantages, have certain disadvantages, as a result, it is difficult to be confident in the choice of a particular method of breast reconstruction. Thus, the development and upgrade of new methods of its restoration is an urgent task, the solution of which will allow to obtain of optimal cosmetic results and improve the quality of life of this category of patients. In severe ptosis and hypoplasia of the mammary glands mastopexy, breast lift, or augmentation with autologous fat grafting using adipose-derived stem cells become a worthy alternative.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сванадзе СН. Актуальные вопросы стандартизации вмешательств в пластической хирургии на примере маммопластики. *Знание*. 2017;11:24-30.
2. Белоусов АЕ. Рубец как аргумент при выборе содержания эстетической операции. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;1:72-83.
3. Даненков АС, Ташкинов НВ, Бояринцев НИ, Когут БМ. Одномоментные операции при выраженном птозе и гипоплазии молочных желёз. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;1:30-3.

## REFERENCES

1. Svanadze SN. Aktual'nye voprosy standartizatsii vmeshatel'stv v plasticheskoy khirurgii na primere mammoplastiki [Current issues of standardization of interventions in plastic surgery by the example of mammoplasty]. *Znanie*. 2017;11:24-30.
2. Belousov AE. Rubets kak argument pri vybore soderzhaniya esteticheskoy operatsii [Scar as an argument in choosing the content of aesthetic surgery]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2011;1:72-83.
3. Danenkov AS, Tashkinov NV, Boyarintsev NI, Kogut BM. Odnomomentnye operatsii pri vyrazhennom ptoze i gipoplazii molochnykh zhelyoz [One-stage surgeries for severe ptosis and hypoplasia of the mammary glands]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016;1:30-3.

4. Жуйкова ЛД, Чойнзон ЕЛ, Ананина ОА, Одинцова ИН, Пикалова ЛВ. Состояние онкологической помощи населению административных центров Сибирского федерального округа. *Профилактическая медицина*. 2021;24(3):7-13.
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. Москва, РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с.
6. Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin J. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
7. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: Does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol*. 2015;26(4):779-86. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv001>
8. Pecanac M. Development of plastic surgery. *Med Pregl*. 2015;68(5-6):199-204. <https://doi.org/10.2298/mpns1506199p>
9. Nguyen TT, Kilaru P. Plastic surgery and cosmetic procedures: Augmentation and reconstruction procedures. *Essent*. 2020;497:27-36.
10. Белоусов АЕ. Пластическая специальность: вчера, сегодня, завтра. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;2:205-13.
11. Cruz NI. Breast asymmetry in women requesting plastic surgery of the breast. *Health Sci J*. 2018;37(4):230-8.
12. Dessy LA, De Santo L, Onesti MG, Fallico N, Mazzocchi M. Tuberous breast and predisposition to breast deformity in consanguineous. *Breast J*. 2018;24(1):51-4. <https://doi.org/10.1111/tbj.12834>
13. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19.
14. Toth BA, Glafkides MC. Immediate breast reconstruction with deepithelialized TRAM-flaps: Techniques for improving breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85(6):967-70.
15. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: A 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(2):421-5. <https://doi.org/10.1097/00006534-199908000-00015>
16. Clough KB, Lewis JS, Couturad B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34. <https://doi.org/10.1097/0000658-200301000-00005>
17. Золтан Я. *Реконструкция женской молочной железы*. Будапешт, Венгрия: Издательство Академии наук Венгрии; 1989. 196 с.
18. Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell GP. The evolution of breast implants. *Semin Plast Surg*. 2019;33(4):217-23. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696985>
19. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, Maltser S. Deconstructing postmastectomy syndrome: Implications for physiatric management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(1):153-69. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.09.003>
20. Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Raposio E. One-stage immediate breast reconstruction: A concise review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6486859. <https://doi.org/10.1155/2017/6486859>
21. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: The need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1991;87:1048-53.
22. National Guideline Alliance (UK). Evidence reviews for adjuvant: Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management: Evidence review E. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
23. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surgical Clinics of North America*. 2003;83:885-99.
24. Hidalgo DA. Aesthetic refinement in breast reconstruction: Complete skin-sparing mastectomy with autogenous tissue transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102:63.
25. Исмагилов АХ, Ванесян АС, Хамитов АР, Камалетдинов ИФ. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;4:37-45.
26. Grisotti A. Immediate reconstruction after partial mastectomy. *Operative Techniques Plast Reconstr Surg*. 1994;1:1-12.
27. Silverstein MJ. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(11):1511-33.
4. Zhuykova LD, Choyznzonov EL, Ananina OA, Odintsova IN, Pikalova LV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu administrativnykh tse ntrov Sibirskogo federal'nogo okruga [The state of oncological care for the population in the administrative centers of the Siberian Federal District]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021;24(3):7-13.
5. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)]. Moscow, RF: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMI TS radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. 252 p.
6. Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin J. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
7. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: Does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol*. 2015;26(4):779-86. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv001>
8. Pecanac M. Development of plastic surgery. *Med Pregl*. 2015;68(5-6):199-204. <https://doi.org/10.2298/mpns1506199p>
9. Nguyen TT, Kilaru P. Plastic surgery and cosmetic procedures: Augmentation and reconstruction procedures. *Essent*. 2020;497:27-36.
10. Belousov AE. Plasticheskaya spetsial'nost': vchera, segodnya, zavtra [Plastic specialty: Yesterday, today, tomorrow]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2011;2:205-13.
11. Cruz NI. Breast asymmetry in women requesting plastic surgery of the breast. *Health Sci J*. 2018;37(4):230-8.
12. Dessy LA, De Santo L, Onesti MG, Fallico N, Mazzocchi M. Tuberous breast and predisposition to breast deformity in consanguineous. *Breast J*. 2018;24(1):51-4. <https://doi.org/10.1111/tbj.12834>
13. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19.
14. Toth BA, Glafkides MC. Immediate breast reconstruction with deepithelialized TRAM-flaps: Techniques for improving breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85(6):967-70.
15. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: A 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(2):421-5. <https://doi.org/10.1097/00006534-199908000-00015>
16. Clough KB, Lewis JS, Couturad B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34. <https://doi.org/10.1097/0000658-200301000-00005>
17. Zoltan YA. *Rekonstruktsiya zhenskoy molochnoy zhelezy* [Reconstruction of the female mammary gland]. Budapest, Hungary: Izdatel'stvo Akademii nauk Ven-grii; 1989. 196 p.
18. Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell GP. The evolution of breast implants. *Semin Plast Surg*. 2019;33(4):217-23. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696985>
19. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, Maltser S. Deconstructing postmastectomy syndrome: Implications for physiatric management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(1):153-69. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.09.003>
20. Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Raposio E. One-stage immediate breast reconstruction: A concise review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6486859. <https://doi.org/10.1155/2017/6486859>
21. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: The need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1991;87:1048-53.
22. National Guideline Alliance (UK). Evidence reviews for adjuvant: Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management: Evidence review E. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
23. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surgical Clinics of North America*. 2003;83:885-99.
24. Hidalgo DA. Aesthetic refinement in breast reconstruction: Complete skin-sparing mastectomy with autogenous tissue transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102:63.
25. Ismagilov AKh, Vanesyan AS, Khamitov AR, Kamaletdinov IF. Onkoplasticheskaya khirurgiya molochnoy zhelezy: osnovy, klassifikatsiya, algoritm vypolneniya [Oncoplastic surgery of the breast: Basics, classification, performance algorithm]. *Opu kholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2014;4:37-45.
26. Grisotti A. Immediate reconstruction after partial mastectomy. *Operative Techniques Plast Reconstr Surg*. 1994;1:1-12.
27. Silverstein MJ. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(11):1511-33.

28. Wise RJ. A preliminary report on a method of planning the mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1956;17(5):357-75.
29. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375-91. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0792-y>
30. Трапезников НП, Летагин ВП, Алиев ДА. *Лечение опухолей молочной железы.* Москва, РФ: Медицина; 1989. 176 с.
31. Cronin TD, Upton J, McDonough JM. Reconstruction of the breast after mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1977;59(1):1-14.
32. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg.* 1976;29(2):126-8.
33. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):2182-90. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000218184.47372.d5>
34. Мешалов ВГ. Анализ неудовлетворительных результатов маммопластики. *Медицинский вестник Эребуни.* 2006;25(1):116.
35. Пинчук ВД, Тимофей ОВ. Причины и особенности выполнения отдалённых повторных операций после увеличивающей маммопластики. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2010;1:41-54.
36. Пшениснов КР. Операция компромисса (в рамках полемики). *Пластическая хирургия и косметология.* 2010;4:552-3.
37. Саидов МС, Ходжамуродова ДА, Ходжамуратов ГМ, Исмоилов ММ, Гулин АВ, Шаймонов АХ. Эффективность аугментационной маммопластики в зависимости от формы и объёма имплантата. *Вестник Тамбовского университета. Серия естественные и технические науки.* 2016;21(2):574-6. <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2016-21-2-574-576>
38. Koh KS, Oh TS, Kim H, Chung IW, Lee KW, Lee HB, et al. Clinical application of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease) with microfat grafting techniques using 3-dimensional computed tomography and 3-dimensional camera. *Ann Plast Surg.* 2012;69(3):331-7. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31826239f0>
39. Zheng DN, Li QF, Lei H, Zheng SW, Xie YZ, Xu QH, et al. Autologous fat grafting to the breast for cosmetic enhancement: Experience in 66 patients with long-term follow up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(7):792-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.08.036>
40. Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, et al. Cell-assisted lipotransfer: Supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3375-82. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.3375>
41. Brown SA, Levi B, Lequex C, Wong VW, Mojallal A, Longaker MT. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):1936-46. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44790>
42. Kamakura T, Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35:1022-30. <https://doi.org/10.1007/s00266-011-9727-7>
43. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T, Harii K. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: Supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(1):48-55; discussion 56-7. <https://doi.org/10.1007/s00266-007-9019-4>
28. Wise RJ. A preliminary report on a method of planning the mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1956;17(5):357-75.
29. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375-91. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0792-y>
30. Trapeznikov NP, Letyagin VP, Aliev DA. *Lechenie opukholey molochnoy zhelezy [Treatment of tumors of the mammary gland].* Moscow, RF: Meditsina; 1989. 176 p.
31. Cronin TD, Upton J, McDonough JM. Reconstruction of the breast after mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1977;59(1):1-14.
32. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg.* 1976;29(2):126-8.
33. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):2182-90. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000218184.47372.d5>
34. Meshalov VG. Analiz neudovletvoritel'nykh rezul'tatov mammoplastiki [Analysis of unsatisfactory mammoplasty results]. *Meditsinskiy vestnik Erebuni.* 2006;25(1):116.
35. Pinchuk VD, Timofey OV. Prichiny i osobennosti vypolneniya otdalennykh povtornykh operatsiy posle uvelichivayushchey mammoplastiki [Causes and peculiarities of performing distant reoperations after augmentation mammoplasty]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii.* 2010;1:41-54.
36. Pshenisnov KP. Operatsiya kompromissa (v ramkakh polemiki) [Operation compromise (in the framework of polemics)]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya.* 2010;4:552-3.
37. Saidov MS, Khodzhamurodova DA, Khodzhamuradov GM, Ismoilov MM, Guln AV, Shaymonov AKh. Effektivnost' augmentatsionnoy mammoplastiki v zavisimosti ot formy i ob'yoma implantata [Efficiency of augmentation mammoplasty depending on the shape and volume of the implant]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya estestvennye i tekhnicheskije nauki.* 2016;21(2):574-6. [doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-574-576](https://doi.org/10.20310/1810-0198-2016-21-2-574-576)
38. Koh KS, Oh TS, Kim H, Chung IW, Lee KW, Lee HB, et al. Clinical application of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease) with microfat grafting techniques using 3-dimensional computed tomography and 3-dimensional camera. *Ann Plast Surg.* 2012;69(3):331-7. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31826239f0>
39. Zheng DN, Li QF, Lei H, Zheng SW, Xie YZ, Xu QH, et al. Autologous fat grafting to the breast for cosmetic enhancement: Experience in 66 patients with long-term follow up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(7):792-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.08.036>
40. Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, et al. Cell-assisted lipotransfer: Supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3375-82. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.3375>
41. Brown SA, Levi B, Lequex C, Wong VW, Mojallal A, Longaker MT. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):1936-46. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44790>
42. Kamakura T, Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35:1022-30. <https://doi.org/10.1007/s00266-011-9727-7>
43. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T, Harii K. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: Supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(1):48-55; discussion 56-7. <https://doi.org/10.1007/s00266-007-9019-4>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Теркулов Азамат Алиевич**, ординатор кафедры пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет  
 Researcher ID: GPS-8381-2022  
 ORCID ID: 0000-0002-2144-0318  
 E-mail: azamat.aslanoff@yandex.ru

## AUTHOR INFORMATION

**Terkulov Azamat Alievich**, Resident, Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine, Rostov State Medical University  
 Researcher ID: GPS-8381-2022  
 ORCID ID: 0000-0002-2144-0318  
 E-mail: azamat.aslanoff@yandex.ru



**Девликанова Елена Энверовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-0307-7823

E-mail: Nova635@mail.ru

**Колесников Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-9979-4095

SPIN-код: 9915-0578

Author ID: 705852

E-mail: kolaksay@yandex.ru

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

#### ✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Теркулов Азамат Алиевич**

ординатор кафедры пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет

344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Тел.: +7 (928) 2230176

E-mail: azamat.aslanoff@yandex.ru

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ТАА, КВЕ

Сбор материала: ДЕЭ

Анализ полученных данных: ТАА, КВЕ

Подготовка текста: ДЕЭ

Редактирование: ТАА, КВЕ

Общая ответственность: КВЕ

Поступила

05.09.22

Принята в печать

22.12.22

**Devlikanova Elena Enverovna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine, Rostov State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-0307-7823

E-mail: Nova635@mail.ru

**Kolesnikov Vladimir Evgenievich**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine, Rostov State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-9979-4095

SPIN: 9915-0578

Author: 705852

E-mail: kolaksay@yandex.ru

#### Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

#### ✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Terkulov Azamat Aliovich**

Resident, Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine, Rostov State Medical University

344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29

Tel.: +7 (928) 2230176

E-mail: azamat.aslanoff@yandex.ru

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: TAA, KVE

Data collection: DEE

Analysis and interpretation: TAA, KVE

Writing the article: DEE

Critical revision of the article: TAA, KVE

Overall responsibility: KVE

Submitted

05.09.22

Accepted

22.12.22

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-523-531

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.С. ЛАРИНА<sup>1</sup>, Р.С. АРАКЕЛЬЯН<sup>2</sup>, Л.А. СИВЦОВА<sup>3</sup>, А.Р. КУРБАНГАЛИЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра детских инфекций, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Российская Федерация

**Цель:** изучить клинико-эпидемиологические особенности гриппа у детей в Астраханской области за 2016-2020 гг.

**Материал и методы:** за анализируемый период на территории Астраханской области было зарегистрировано 1276150 случаев инфекционных и неинфекционных заболеваний, из которых 1202553 случая (94,2%) составили инфекционные и паразитарные заболевания. Доля детей в структуре общей инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Астраханской области за период 2016-2020 гг. составила 897094 случаев (74,6%), из которых грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – 844299 случаев (94,1%), в том числе грипп – 3663 случаев (0,4%) и другие ОРВИ – 840636 случаев (99,6%).

**Результаты:** случаи гриппа регистрировались у детей различных возрастов как в городском – 3405 случаев (93%), так и в сельских округах Астраханской области – 258 случаев (7%). Случаи гриппа у детей, проживавших в Астраханской области, регистрировались в девяти субъектах: Володарском, Икрянинском, Камызякском, Красноярском, Лиманском, Наримановском, Приволжском, Харабалинском районах и г. Знаменск. Во всех случаях дети предъявляли жалобы на слабость и быструю утомляемость. Также большая часть детей (n=3387; 92,5%) предъявляла жалобы на повышение температуры до 38-39°C, боль в горле (n=3198; 87,3%), насморк и заложенность носа (n=3254; 88,8%), головную боль (n=3127; 85,4%). Миалгия и артралгия отмечались у 2551 (69,6%) детей. В редких случаях имели место жалобы на рвоту и диарею – у 233 (6,4%) и 474 (12,9%) детей соответственно. Наименьшее число случаев гриппа было зарегистрировано у детей в возрасте от 5 до 12 месяцев – 261 случай (7,1%); заболеваемость в возрасте 1-7 лет составила 2145 случаев (58,6%), а от 7 до 17 лет – 1257 случаев (34,3%). Боль в горле у большинства детей (n=3198; 93,9%) сохранялась от 3 до 5 дней. Осложнённого течения гриппа не наблюдалось.

**Заключение:** заболеванию гриппом подвержены дети всех возрастных групп, наиболее часто им болевают дети в возрасте от 1 года до 7 лет. Грипп регистрировался чаще всего у детей, проживавших в городской черте. Жалобы детей при гриппе соответствовали описанным в литературных источниках.

**Ключевые слова:** грипп, дети, школьники, дошкольники, миалгия, артралгия, повышение температуры, заложенность носа.

**Для цитирования:** Ларина НС, Аракельян РС, Сивцова ЛА, Курбангалиева АР. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа у детей, проживающих в Астраханской области. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):523-31. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-523-531>

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFLUENZA IN CHILDREN RESIDING IN THE ASTRAKHAN REGION

N.S. LARINA<sup>1</sup>, R.S. ARAKELYAN<sup>2</sup>, L.A. SIVTSOVA<sup>3</sup>, A.R. KURBANGALIEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Children's Infections, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>3</sup> Center for Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region, Astrakhan, Russian Federation

**Objective:** To study the clinical and epidemiological features of influenza in children of the Astrakhan region in 2016-2020.

**Methods:** During the analyzed period, 1,276,150 patients with infectious and non-infectious diseases were registered on the territory of the Astrakhan region, of which 1,202,553 cases (94.2%) were infectious and parasitic diseases. The share of children in the structure of the general infectious and parasitic morbidity of the population of the Astrakhan region for the period of 2016-2020 amounted to 897,094 cases (74.6%), of which 844,299 patients (94.1%) developed influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI), including influenza – 3,663 cases (0.4%) and other acute respiratory viral infections – 840,636 cases (99.6%).

**Results:** Influenza cases were registered in children of different ages both in the urban and rural districts of the Astrakhan region (3,405 cases – 93%, and 258 cases – 7% respectively). Influenza in children living in the Astrakhan region were registered in nine districts: Volodarsky, Ikryaninsky, Kamzyaksky, Krasnoyarsky, Limansky, Narimanovskaya, Volga, Kharabalinsky districts and the city of Znamensk. In all cases, the children complained of weakness and fatigue. Most of the children (n=3,387; 92.5%) complained of fever up to 38-39°C, sore throat (n=3,198; 87.3%), runny nose and nasal congestion (n=3,254; 88.8%), headache (n=3,127; 85.4%). Myalgia and arthralgia were observed in 2,551 (69.6%) children. In rare cases, there were complaints of vomiting and diarrhea – in 233 (6.4%) and 474 (12.9%) children, respectively. The smallest number of cases of influenza was registered in children aged 5 to 12 months – 261 cases (7.1%); among children aged 1-7 years there were 2,145 cases (58.6%), and from 7 to 17 years – 1,257 cases (34.3%). Sore throat in most children (n=3,198; 93.9%) persisted for 3 to 5 days. A complicated course of influenza was not observed.

**Conclusion:** Children of all age groups are susceptible to influenza, but most often children aged 1 to 7 years are affected. Influenza was recorded most often in children living in urban areas. Complaints of children with influenza corresponded to those described in the literature.

**Keywords:** Influenza, children, schoolchildren, preschoolers, myalgia, arthralgia, fever, nasal congestion.

**For citation:** Larina NS, Arakelyan RS, Sivtsova LA, Kurbangalieva AR. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grippa u detey, prozhivayushchikh v Astrakhanskoj oblasti [Clinical and epidemiological characteristics of influenza in children residing in the Astrakhan region]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):523-31. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-523-531>

## ВВЕДЕНИЕ

Грипп – острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом гриппа, которое в холодное время года поражает до 15% населения земного шара. Ежегодно в мире до 500 млн человек заболевают гриппом, из них 2 млн случаев заканчиваются смертельным исходом [1].

По данным статистики, в России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн случаев гриппа и других острых респираторных заболеваний. В структуре детской заболеваемости доля острых респираторных инфекций составляет около 90%, поэтому проблема, по-прежнему, остаётся актуальной, т.к. данная патология является основной причиной госпитализации детей в стационарные медицинские учреждения [2].

Наибольшие опасения среди всех ОРВИ традиционно вызывает грипп, вследствие высокой заболеваемости, способности вызывать сезонные вспышки, эпидемии и пандемии, большой частоты госпитализаций и осложнений [3, 4]. Факторами высокой распространённости и различного уровня эпидемической заболеваемости ОРВИ являются большая плотность населения в городах, особенно крупных, проблема часто регистрируемого гиповитаминоза, неблагоприятные экологические факторы, недостаточно сбалансированное питание, курение (для детей пассивное) и несоблюдение правил гигиены [5]. Вспышки гриппа происходят ежегодно во всём мире, в основном, в зимнее время в странах с умеренным климатом [6].

Хотя грипп, как правило, является острым, самокупирующимся и обычно неосложнённым заболеванием у здоровых детей, он может быть связан с тяжёлой заболеваемостью и смертностью [7]. Определённые группы детей подвержены повышенному риску тяжёлого или осложнённого течения гриппозной инфекции [8].

Профилактические мероприятия включают меры индивидуальной защиты для повседневного использования (добровольная домашняя изоляция больных, респираторный этикет и гигиена рук); меры индивидуальной защиты, предназначенные для случаев пандемии гриппа; общественные меры, направленные на усиление социального дистанцирования (закрытие школ, социальное дистанцирование на рабочих местах, отсрочка или отмена массовых собраний); меры по защите окружающей среды (обычная чистка поверхностей, к которым часто прикасаются) [9].

Пандемия COVID-19 и последующее внедрение немедикаментозных мероприятий снизили передачу некоторых вирусных респираторных патогенов [10, 11]. Клиницисты должны быть осведомлены об увеличении активности некоторых респираторных вирусов и сохранять бдительность в отношении увеличения активности в межсезонье. В дополнение к использованию повседневных профилактических мер, осенние кампании по вакцинации против гриппа являются важным компонентом профилактики [12].

В современном мире, учитывая последние достижения медицины по профилактике и борьбе с инфекционными болезнями, до сих пор сохраняется сложная эпидемиологическая ситуация по гриппу и другим ОРВИ. Анализируя данные ВОЗ, мы видим, что болезнь может протекать как в лёгкой, неосложнённой форме, так и в тяжёлой, а в некоторых случаях сопровождаться и леталь-

## INTRODUCTION

Influenza is an acute infectious disease caused by the influenza virus, which in the cold season affects up to 15% of the world's population. Every year, up to 500 million people in the world develop influenza, of which 2 million cases are fatal [1].

According to statistics, from 27.3 to 41.2 million cases of influenza and other acute respiratory diseases are registered annually in Russia. In the structure of childhood morbidity, the proportion of acute respiratory infections is about 90%, therefore the problem still remains relevant, because this pathology is the main reason for the hospitalization of children [2].

The greatest concern among all acute respiratory viral infections (ARVI) is traditionally caused by influenza, due to its high incidence, the ability to cause seasonal outbreaks, epidemics, and pandemics, and the high frequency of hospitalizations and complications [3, 4]. The factors of high prevalence and different levels of epidemic incidence of ARVI are the high density of population in cities, especially the large ones, frequently recorded hypovitaminosis, adverse environmental factors, insufficiently balanced nutrition, smoking (passive for children), and non-compliance with hygiene rules [5]. Influenza outbreaks occur annually throughout the world, mainly in winter in countries with moderate climates [6].

Although influenza is generally an acute, self-cured, and usually uncomplicated illness in healthy children, it can be associated with severe morbidity and mortality [7]. Certain groups of children are at increased risk of severe or complicated influenza infection [8].

Preventive measures include personal protective measures for everyday use (voluntary home isolation of sick people, respiratory etiquette, and hand hygiene); personal protective measures for influenza pandemics; public measures to increase social distancing (school closures, social distancing in workplaces, postponement or cancellation of mass gatherings); environmental protection measures (routine cleaning of frequently touched surfaces) [9].

The COVID-19 pandemic and the subsequent introduction of non-pharmacological interventions have reduced the transmission of some viral respiratory pathogens [10, 11]. Clinicians should be aware of the increase in the activity of some respiratory viruses and remain vigilant for increases in off-season activity. In addition to the use of routine preventive measures, autumn influenza vaccination campaigns are an important component of prevention [12].

In the modern world, taking into account the latest advances in medicine in the prevention and control of infectious diseases, the difficult epidemiological situation with influenza and other ARVI still persists. Analysis of WHO data shows that the disease can proceed both in a mild, uncomplicated form, and in a severe course, and in some cases result in a fatal outcome [13]. Most of the patients subject to hospitalization are from risk groups. Annual reports show that influenza epidemics result in 3-5 million

ными исходами [13]. Большая часть пациентов, подлежащих госпитализации, это больные из групп риска. По ежегодным отчётам видно, что эпидемии гриппа приводят к 3-5 миллионам случаев тяжёлой болезни и к 290000-650000 случаев смерти [14]. В промышленно развитых странах большинство случаев летальных исходов, связанных с гриппом, приходится на людей в возрасте 65 лет и старше [15-17].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-эпидемиологические особенности гриппа у детей в Астраханской области за 2016-2020 гг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовательская работа проводилась на базе эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, кафедры детских инфекций и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета.

Всего за анализируемый период на территории Астраханской области было зарегистрировано 1276150 случаев инфекционных и неинфекционных заболеваний, из которых 1202553 случая (94,2%) составили инфекционные и паразитарные заболевания. Доля детей в структуре общей инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Астраханской области за период 2016-2020 гг. составила 897094 случаев (74,6%), из которых грипп и другие ОРВИ – 844299 случаев (94,1%), в том числе грипп – 3663 случаев (0,4%) и другие ОРВИ – 840636 случаев (99,6%).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft Inc., USA) и BioStat Professional 5.8.4 (AnalysSoft Inc., USA). Определяли процентное выражение ряда данных (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Случаи гриппа регистрировались у детей различных возрастов как в городском – 3405 случаев (93%), так и в сельских – 258 случаев (7%) округах Астраханской области.

Структура заболеваемости детей гриппом сельского округа Астраханской области была представлена 9 субъектами, из которых наибольшее число случаев отмечалось в Наримановском районе – 62 случая (24%) и г. Знаменск – 90 случаев (34,9%). Почти в три раза меньше случаев гриппа зафиксировано в Икрянинском и Камызякском районах Астраханской области – по 26 случаев (10,1%). В редких случаях – 17 (6,6%) заболевание отмечено в Харабалинском и 13 случаев (5,0%) в Володарском районах. Спорадические случаи гриппа регистрировались у детей, проживавших в Приволжском – 10 случаев (3,9%), а также в Красноярском и Лиманском районах – по 7 случаев (по 2,7%). В трёх районах (Ахтубинский, Енотаевский и Черноярский) случаи гриппа у детей не регистрировались.

Так, наименьшее число случаев гриппа было зарегистрировано у детей в возрасте от 5 до 12 месяцев – 261 случай (7,1%). Данные случаи были зарегистрированы, в основном, у детей, проживавших в городской черте – 248 случаев (95%) от числа всех детей данной возрастной группы и 7,3% – от числа всех зарегистрированных случаев гриппа у детей, проживавших в г. Астрахани. Доля детей с выявленным гриппом и проживавших в сельском округе Астраханской области, составила 13 человек (5%) – от числа всех детей в возрасте от 5 до 12 месяцев, а также детей, проживавших в сельском округе (табл. 1).

cases of severe illness and 290,000-650,000 deaths [14]. In industrialized countries, most influenza-related deaths occur in people aged 65 and above [15-17].

## PURPOSE OF THE STUDY

To study the clinical and epidemiological features of influenza in children in the Astrakhan region in 2016-2020.

## METHODS

The research was carried out in the epidemiological department of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region, the Department of Children's Infections, and the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Astrakhan State Medical University.

In total, during the analyzed period, 1,276,150 cases of infectious and non-infectious diseases were registered in the Astrakhan region, of which 1,202,553 cases (94.2%) were infectious and parasitic diseases. The share of children in the structure of the general infectious and parasitic morbidity of the population of the Astrakhan region for the period 2016-2020 amounted to 897,094 cases (74.6%), of which 844,299 patients (94.1%) developed influenza and other ARVI, including influenza – 3,663 cases (0.4%) and other ARVI – 840,636 cases (99.6%).

Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Office Excel (Microsoft Inc., USA) and BioStat Professional 5.8.4 (AnalysSoft Inc., USA) software. The shares were calculated in percent (%).

## RESULTS

Influenza was registered in children of different ages both in urban (3,405 cases – 93%), and in rural (258 cases – 7%) districts of the Astrakhan region.

Incidence of influenza in children of the rural district of the Astrakhan region was assessed in the 9 districts, of which the largest number of cases was noted in the Narimanov district – 62 cases (24%) and the city of Znamensk – 90 cases (34.9%). Almost three times fewer cases of influenza were recorded in the Ikryaninsky and Kamyzyaksky districts of the Astrakhan region – 26 cases each (10.1%). Rare cases, cases were noted in Kharabalinsky (17 patients – 6.6%) and Volodarsky (13 cases – 5.0%) districts. Sporadic cases of influenza were recorded in children living in Privolzhsky – 10 cases (3.9%), as well as in Krasnoyarsk and Limansky districts – 7 cases in each (2.7%). In three districts (Akhtubinsky, Enotayevsky, and Chernoyarsky), cases of influenza in children were not registered.

Thus, the smallest number of cases of influenza was registered in children aged 5 to 12 months – 261 cases (7.1%). These cases were registered mainly in children living in the city – 248 cases – 95% of all children of this age group and 7.3% of all registered cases of influenza in children living in Astrakhan. The proportion of children diagnosed with influenza and living in the rural district of the Astrakhan region was 13 people (5%) – out of the number of all children aged 5 to 12 months, as well as children living in the rural district (Table 1).



**Таблица 1** Число случаев гриппа у детей возрастной группы 5-12 месяцев**Table 1** Number of cases of influenza in children of the age group 5-12 months

| Населённый пункт / District                                | Возраст (месяцы) / Age (months) |           |           |           |           |           |           |           | Всего / Total |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
|                                                            | 5                               | 6         | 7         | 8         | 9         | 10        | 11        | 12        |               |
| Ахтубинский / Akhtubinsky                                  | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Володарский / Volodarsky                                   | 1                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | 1             |
| Енотаевский / Enotaevsky                                   | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Икрянинский / Ikryaninsky                                  | -                               | -         | -         | -         | 1         | -         | -         | -         | 1             |
| Камызякский / Kamzyaksky                                   | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Красноярский / Krasnoyarsky                                | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Лиманский / Limansky                                       | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Наримановский / Narimanovsky                               | -                               | -         | 1         | 1         | 1         | -         | 1         | 2         | 6             |
| Приволжский / Privolzhsky                                  | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Харабалинский / Kharabalinsky                              | -                               | 1         | -         | -         | -         | 1         | -         | -         | 2             |
| Черноярский / Chernoyarsky                                 | -                               | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -             |
| Знаменск / Znamensk                                        | -                               | 1         | -         | -         | -         | -         | 1         | 1         | 3             |
| Всего по Астраханской области / Total for Astrakhan region | 1                               | 2         | 1         | 1         | 2         | 1         | 2         | 3         | 13            |
| г. Астрахань / Astrakhan                                   | 7                               | 23        | 63        | 24        | 47        | 21        | 44        | 19        | 248           |
| <b>Всего / Total</b>                                       | <b>8</b>                        | <b>25</b> | <b>64</b> | <b>25</b> | <b>49</b> | <b>22</b> | <b>46</b> | <b>22</b> | <b>261</b>    |

Случаи гриппа у детей возрастной группы 5-12 месяцев регистрировались в пяти районах Астраханской области: Володарском – 1 случай (7,7%) был зарегистрирован в 2020 г.; Икрянинском – 1 случай (3,8%) – данный случай был зарегистрирован в 2016 г.; Наримановском – 6 случаев (9,7%); Харабалинском – 2 случая (11,8%) (2019 г.); г. Знаменск – 3 случая (3,3%) (2016 г.).

Доля детей другой возрастной группы (1-7 лет) составила 2145 случаев (58,6%), из которых городские жители – 2012 случаев или 93,8% от числа всех детей данной возрастной группы и 59,1% – от числа всех детей, проживавших в г. Астрахани. Структура детской заболеваемости гриппом среди жителей сельских округов составила 133 случая или 6,2% от числа всех детей данной возрастной группы и 51,6% – от числа всех детей, проживавших в сельской местности (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что наибольшее число случаев гриппа было зарегистрировано у детей, проживавших в Наримановском районе и г. Знаменске. Так, у детей Наримановского района в возрастной группе от 1-7 лет грипп регистрировался в 29 случаях

**Таблица 2** Число случаев гриппа у детей возрастной группы (1-7 лет), проживавших в сельском округе Астраханской области

Influenza cases in children aged 5-12 months were registered in five districts of the Astrakhan region: Volodarsky – 1 case (7.7%) was registered in 2020; Ikryaninsky – 1 case (3.8%) – was registered in 2016; Narimanovsky – 6 cases (9.7%); Kharabalinsky – 2 cases (11.8%) (2019); Znamensk – 3 cases (3.3%) (2016).

The share of children of other age groups (1-7 years old) was 2,145 cases (58.6%), of which 2,012 cases were urban residents or 93.8% of all children in this age group and 59.1% of all children living in Astrakhan. The structure of childhood influenza incidence among residents of rural districts was 133 cases or 6.2% of all children in this age group and 51.6% of all children living in rural areas (Table 2).

Table 2 shows that the largest number of cases of influenza was registered in children living in the Narimanov district and the city of Znamensk. Thus, in children of the Narimanov district in the age group of 1-7 years, influenza was registered in 29 cases,

**Table 2** Number of cases of influenza in children of the age group (1-7 years), living in the rural district of the Astrakhan region

| Населённый пункт / District                                | Годы / Years |      |      |      |      | Всего / Total |
|------------------------------------------------------------|--------------|------|------|------|------|---------------|
|                                                            | 2016         | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |               |
| Ахтубинский / Akhtubinsky                                  | -            | -    | -    | -    | -    | -             |
| Володарский / Volodarsky                                   | 1            | -    | -    | 2    | 7    | 10            |
| Енотаевский / Enotaevsky                                   | -            | -    | -    | -    | -    | -             |
| Икрянинский / Ikryaninsky                                  | 3            | 1    | -    | 1    | 7    | 12            |
| Камызякский / Kamzyaksky                                   | -            | -    | 2    | 9    | 1    | 12            |
| Красноярский / Krasnoyarsky                                | -            | -    | -    | -    | 2    | 2             |
| Лиманский / Limansky                                       | -            | -    | -    | -    | -    | -             |
| Наримановский / Narimanovsky                               | 14           | 1    | -    | 2    | 12   | 29            |
| Приволжский / Privolzhsky                                  | 6            | -    | -    | 3    | -    | 9             |
| Харабалинский / Kharabalinsky                              | 1            | -    | -    | 6    | 2    | 9             |
| Черноярский / Chernoyarsky                                 | -            | -    | -    | -    | -    | -             |
| Знаменск / Znamensk                                        | 38           | 7    | 2    | 3    | -    | 50            |
| Всего по Астраханской области / Total for Astrakhan region | 63           | 9    | 4    | 26   | 31   | 133           |

или 46,8% от числа всех случаев гриппа у детей данного района и 21,8% – от числа всех зарегистрированных случаев гриппа у детей, проживавших в сельском округе. Почти в два раза больше – 50 случаев (55,6%) было зарегистрировано у детей, проживавших в г. Знаменск.

В редких случаях грипп регистрировался у детей, проживавших в Камызякском и Икрянинском районах (по 12 случаев); по 9 случаев – в Приволжском и Харабалинском районах. Спорадические случаи гриппа отмечались у детей, проживавших в Красноярском районе – 2 случая. В четырёх районах Астраханской области (Ахтубинский, Енотаевский, Лиманский и Черноярский) случаи гриппа у детей в возрасте 1-7 лет не регистрировались.

Доля детей школьного возраста (7-17 лет) в структуре заболеваемости всех детей Астраханской области составила 1257 случаев (34,3%), в том числе среди жителей г. Астрахани – 1145 случаев или 91,1% от числа всех детей данной группы и 33,6% от числа детей с выявленным гриппом и проживавших непосредственно в городской черте. Доля детей, проживавших в районах Астраханской области, составила 112 случаев или 8,9% от числа всех детей данной возрастной группы и 43,4% от числа всех детей, проживавших в районах Астраханской области.

Так, случаи гриппа у детей, проживавших в Астраханской области, регистрировались в девяти сельских районах: Володарском, Икрянинском, Камызякском, Красноярском, Лиманском, Наримановском, Приволжском, Харабалинском и г. Знаменск (рис. 1, табл. 3).

Клинически грипп протекал в виде различных жалоб со стороны пациентов. Так, чаще всего дети предъявляли жалобы, характерные для данного заболевания, т.е. на слабость и быструю утомляемость – по 100%. Также большая часть детей – 3387 человек (92,5%) предъявляла жалобы на повышение температуры до 38-39°C, боль в горле – 3198 человек (87,3%), насморк и заложенность носа отмечались у 3254 детей (88,8%), головная боль – у 3127 (85,4%), миалгия и артралгия отмечались у 2551 (69,6%) детей. В редких случаях – у 233 (6,4%) и 474 (12,9%) детей – отмечались жалобы на рвоту и диарею соответственно. Боль в горле у большинства детей – 3198 человек (87,3%) – сохранялась от 3 до

or 46.8% of all cases of influenza in children of this district and 21.8% of all registered cases of influenza in children living in the rural district. Almost twice as many – 50 cases (55.6%) were registered in children living in the city of Znamensk.

In rare cases, influenza was recorded in children living in Kamzyaksky and Ikryaninsky districts (12 cases each); 9 cases each – in Privolzhsky and Kharabalinsky districts. Sporadic cases of influenza were observed in children living in the Krasnoyarsky region – 2 cases. In four districts of the Astrakhan region (Akh-tubinsky, Enotayevsky, Limansky and Chernoyarsky), cases of influenza in children aged 1-7 years were not registered.

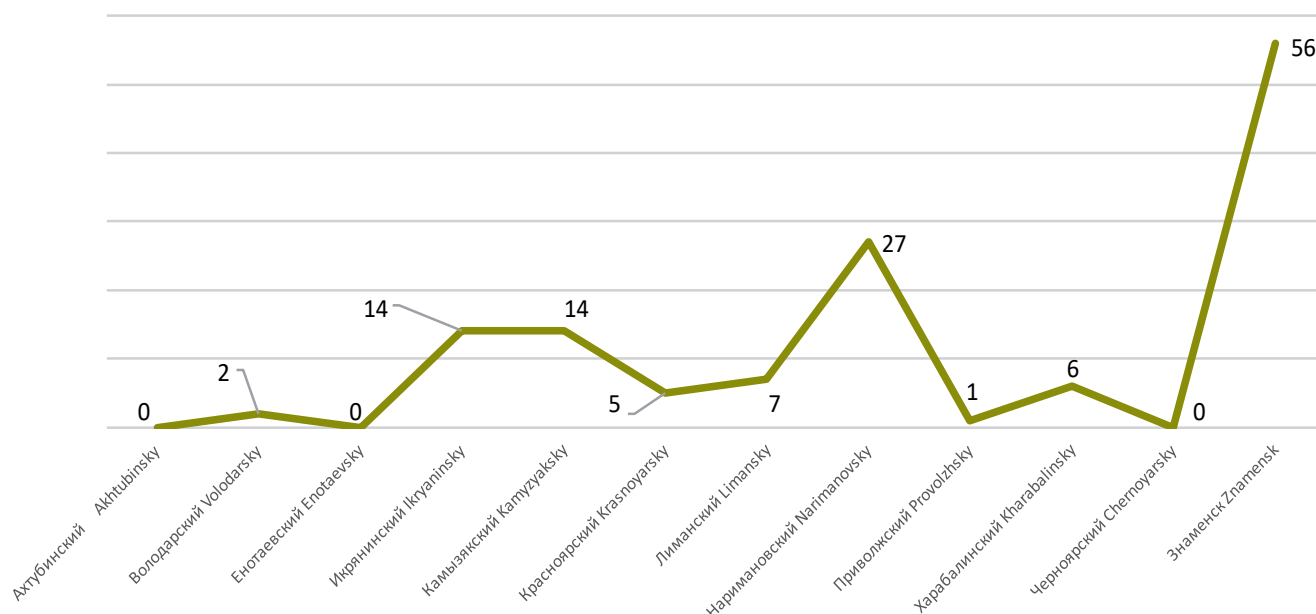
The proportion of school-age children (7-17 years old) in the structure of the incidence in all children in the Astrakhan region was 1,257 cases (34.3%), including among the residents of Astrakhan – 1,145 cases or 91.1% of all children in this groups and 33.6% of the number of children diagnosed with influenza and living in the city. The proportion of children living in the districts of the Astrakhan region amounted to 112 cases or 8.9% of all children in this age group and 43.4% of all children living in the districts of the Astrakhan region.

Thus, cases of influenza in children living in the Astrakhan region were recorded in nine rural districts: Volodarsky, Ikryaninsky, Kamzyaksky, Krasnoyarsky, Limansky, Narimanovsky, Privolzhsky, Kharabalinsky and Znamensk (Fig. 1, Table 3).

Clinically, the patients with influenza presented with several complaints. Most often, children noticed weakness and fatigue – 100% for both complaints. Besides, most of the children – 3,387 people (92.5%) complained of fever up to 38-39°C, sore throat – 3,198 people (87.3%), runny nose and nasal congestion were observed in 3,254 children (88.8%), headache – in 3,127 (85.4%), myalgia and arthralgia were observed in 2,551 (69.6%) children. In rare cases, 233 (6.4%) and 474 (12.9%) children complained of vomiting and diarrhea, respectively. Sore throat in the majority of children – 3,198 people (87.3%) – persisted from 3 to 5 days. No complications of influenza were observed in these cases (Table 4).

Рис. 1. Число зарегистрированных случаев гриппа у детей в возрасте 7-17 лет по Астраханской области

Fig. 1. Number of reported cases of influenza in children aged 7-17 years in the Astrakhan region



**Таблица 3** Число случаев гриппа у детей возрастной группы (7-17 лет), проживавших в сельском округе Астраханской области**Table 3** The number of cases of influenza in children of the age group (7-17 years), living in the rural district of the Astrakhan region

| Населённый пункт / District                                 | Годы / Years |      |      |      |      | Всего Total |
|-------------------------------------------------------------|--------------|------|------|------|------|-------------|
|                                                             | 2016         | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |             |
| Ахтубинский / Akhtubinsky                                   | -            | -    | -    | -    | -    | -           |
| Володарский / Volodarsky                                    | 1            | -    | -    | -    | 1    | 2           |
| Енотаевский / Enotaevsky                                    | -            | -    | -    | -    | -    | -           |
| Икрянинский / Ikryaninsky                                   | 2            | -    | -    | 2    | 10   | 14          |
| Камызякский / Kamzyaksky                                    | 1            | -    | 6    | 2    | 5    | 14          |
| Красноярский / Krasnoyarsky                                 | -            | 1    | -    | -    | 4    | 5           |
| Лиманский / Limansky                                        | -            | 7    | -    | -    | -    | 7           |
| Наримановский / Narimanovsky                                | 9            | -    | -    | -    | 18   | 27          |
| Приволжский / Privolzhsky                                   | 1            | -    | -    | -    | -    | 1           |
| Харабалинский / Kharabalinsky                               | 4            | -    | -    | 2    | -    | 6           |
| Черноярский / Chernoyarsky                                  | -            | -    | -    | -    | -    | -           |
| Знаменск / Znamensk                                         | 35           | 9    | 3    | 9    | -    | 56          |
| Всего по Астраханской области<br>Total for Astrakhan region | 53           | 17   | 9    | 15   | 38   | 132         |

5 дней. Осложнённого течения гриппа в наших случаях не наблюдалось (табл. 4).

Сезонность распространения и выявления случаев гриппа у детей в Астраханской области колебалась в промежутке октябрь – апрель (рис. 2).

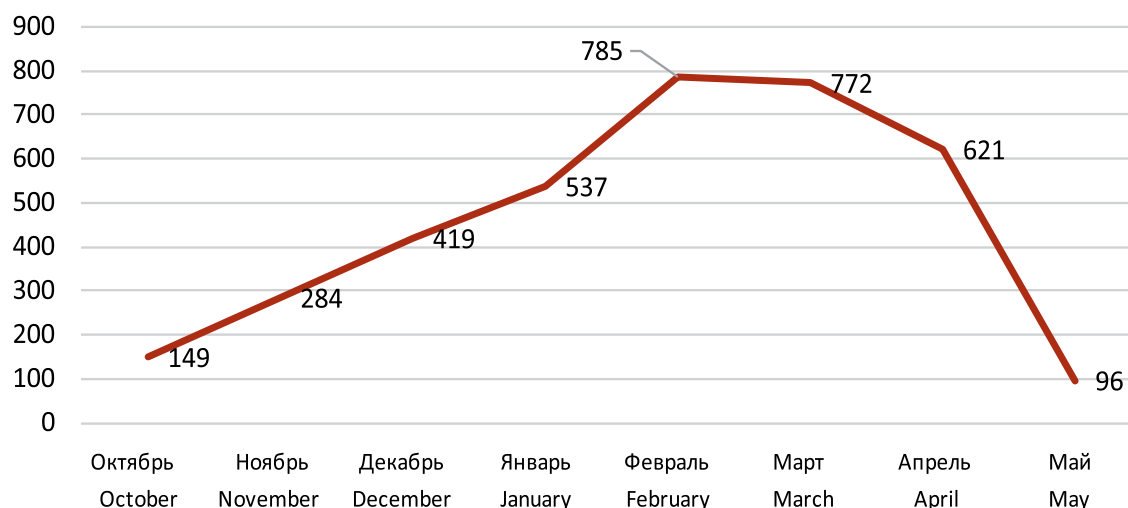
Из приведённого выше графика видно, что наибольшее число случаев гриппа было зарегистрировано в зимне-весенний

The seasonality of the spread and detection of cases of influenza in children in the Astrakhan region fluctuated between October and April (Fig. 2).

The diagram in Fig. 2 shows that the largest number of influenza cases was registered in the winter-spring period (January-April) – 2,715 people (74.2%), which can be explained by

**Таблица 4** Клинические проявления у детей с выявленным гриппом**Table 4** Clinical manifestations in children with diagnosed influenza

| Симптомы / Symptoms                                            | Число лиц<br>Number of patients | %    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| Повышение температуры до 38-39°C / Temperature rise to 38-39°C | 3387                            | 92.5 |
| Боль в горле / A sore throat                                   | 3198                            | 87.3 |
| Насморк, заложенность носа / Runny nose, stuffy nose           | 3254                            | 88.8 |
| Миалгия и/или артралгия / Myalgia and/or arthralgia            | 2551                            | 69.6 |
| Головная боль / Headache                                       | 3127                            | 91.8 |
| Быстрая утомляемость / Fast fatiguability                      | 3405                            | 100  |
| Слабость / Weakness                                            | 3405                            | 100  |
| Рвота / Vomit                                                  | 233                             | 6.4  |
| Диарея / Diarrhea                                              | 474                             | 12.9 |

**Рис. 2** Динамика заражённости гриппом детей Астраханской области за 2016-2020 гг.**Fig. 2** Dynamics of influenza infection among children in the Astrakhan region in 2016-2020

период (январь – апрель) – 2715 человек (74,2%), что можно объяснить относительно низкими температурами (самые холодные месяцы в Астраханском регионе приходятся на вторую половину января – первую декаду марта).

Противоэпидемические мероприятия на территории Астраханского региона в период эпидемиологического сезона заболеваемости населения гриппом проводились в соответствии с постановлениями и распоряжениями Управления Роспотребнадзора в Астраханской области и заключались в массовой вакцинации детского и взрослого населения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Столяров КА и соавт. (2017) изучали заболеваемость ОРВИ, в частности заболеваемость гриппом и респираторно-синцитиальным вирусом, у детей на территории России в шести городах, расположенных в западных, центральных и восточных регионах страны и пришли к заключению, что пик заболеваемости приходился на февраль-март, причём средний возраст пациентов с гриппом равнялся 15 годам. Так, по их заключению, в это же время года страдают и дети из дошкольной возрастной группы (3-7 лет). Затем авторы отмечают помесечное снижение количества заболевших детей с полным отсутствием заболеваемости ОРВИ в летнее время (июль – август) во всех возрастных группах. В октябре месяце вновь намечается рост ОРВИ, в большей степени увеличение отмечено в ноябре месяце. Проведённый анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2013-2015 гг. свидетельствовал о том, что показатель заболеваемости гриппом имел тенденцию к снижению за счёт вакцинации, и показатель заболеваемости был ниже среднероссийского [17].

Центрами по контролю и профилактике заболеваний в отчёте за 2020 год установлено снижение роста заболеваемости гриппом на территории Евразийского материка. Мониторинг циркуляции возбудителя показал, что среди госпитализированных взрослых пациентов преобладали лица молодого возраста, преимущественно мужчины, со среднетяжёлым течением заболевания [18-21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеванию гриппом подвержены дети всех возрастных групп, наиболее часто им заболевают дети в возрасте от 1 года до 7 лет. У детей, проживающих в городе, заболеваемость гриппом регистрировалась чаще, чем у детей, проживающих в сельской местности. Жалобы детей при гриппе соответствовали описанным в литературных источниках.

relatively low temperatures (the coldest months in the Astrakhan region are the second half of January – the first decade of March).

Anti-epidemic measures on the territory of the Astrakhan region during the epidemiological season of the influenza were carried out in accordance with the resolutions and orders of the Rospotrebnadzor Office in the Astrakhan region and included mass vaccination of children and adults.

## DISCUSSION

Stolyarov KA et al (2017) studied the incidence of ARVI, in particular, the incidence of influenza and respiratory syncytial virus, in children of the six Russian cities located in the western, central, and eastern regions of the country and concluded that the peak incidence was in February-March, and the average age of patients with influenza was 15 years. According to their conclusion, at the same time of the year, children from the pre-school age group (3-7 years) were also affected. The authors note a monthly decrease in the number of sick children, with a complete absence of ARVI in summer (July-August) in all age groups. In October, the incidence of ARVI tended to increase reaching a maximum in November. The analysis of the incidence of influenza and ARVI in 2013-2015 showed that the incidence rate of influenza tended to decrease due to vaccination and was below the national average [17].

In a report for 2020, the Centers for Disease Control and Prevention found a less increase in the incidence of influenza on the territory of the Eurasian continent. Monitoring of the pathogen circulation showed that among hospitalized adult patients, young people, mostly men, with a moderate course of the disease predominated [18-21].

## CONCLUSION

Influenza affects children of all age groups, most often it occurs in children aged 1 to 7 years. In children living in urban areas, the incidence of influenza was recorded more often than in children of the rural areas. Complaints of children with influenza corresponded to those described in the literature.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тхакушинова НХ, Бевзенко ОВ Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа у детей в Краснодарском крае в эпидемическом сезоне 2021-2022 гг. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):310.
2. Газина ЕИ, Дорганева КВ, Аралова ЕВ Особенности клинического течения осложнённого гриппа у детей. *Молодёжный инновационный вестник*. 2013;2(1):97.
3. Николаева СВ, Усенко ДВ, Шабалина СВ, Хлыповка ЮН, Медкова АЮ, Горелов АВ. Особенности клиник сочетанных форм грипп у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;1(11):665-9.

## REFERENCES

1. Tkhakushinova NH, Bevzenko OV Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grippa u detey v Krasnodarskom krae v epidemicheskom sezone 2021-2022 gg. [Clinical and epidemiological characteristics of influenza in children in the Krasnodar Territory in the epidemic season 2021-2022]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2022;3(1):310.
2. Gazina EI, Dorganeva KV, Aralova EV Osobennosti klinicheskogo techeniya oslozhnennogo grippa u detey [Features of the clinical course of complicated influenza in children]. *Molodyozhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2013;2(1):97.
3. Nikolaeva SV, Usenko DV, Shabalina SV, Khlypovka YuN, Medkova AYU, Gorelov AV. Osobennosti kliniki sochetannykh form grippa u detey [Features of the clinical course of combined forms of influenza in children]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2020;1(11):665-9.



4. Амвросьева ТВ, Митьковская НП, Богущ ЗФ, Аринович АС, Балыш ЕМ. Возбудители вирусных миокардитов. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2020;4(1):817-23.
5. Краснов ВВ Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей. *Практика педиатра*. 2019;1:24-9.
6. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
7. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):ITC161-ITC176. <https://doi.org/10.7326/AITC202111160>
8. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4)
9. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S, Tsiodras S. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: A multiseason cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1896-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>
10. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411>
11. Бессчётнова ОксВ, Волкова ОА, Алиев ШИ, Бессчётнова ОлВ. Отношение молодежи к вакцинопрофилактике гриппа в условиях развития пандемии COVID-19. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(2):213-19. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-2-213-219>
12. Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: A 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):52-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy860>
13. Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, Muthuri SG, Al Khuwaitir T, Anovadiya AP, et al. Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: A meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(3):356-66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz152>
14. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, Bauer SR, Bass SN. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1365-6. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3816-z>
15. Kumar D, Ison MG, Mira JP, Welte T, Hwan Ha J, Hui DS, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): A randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(5):718-30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00469-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00469-2)
16. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):e172-85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu632>
17. Столяров КА, Соминина АА, Смородинцева ЕА, Штаадегаард Л, Пейдзет Дж, Даниленко ДМ. Сравнительный анализ эпидемиологии гриппа и респираторно-синцитиального вируса в России за 2015-2016 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):12-3.
18. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA*. 2013;309(3):275-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.194139>
19. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A (H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: An individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1328-34. <https://doi.org/10.1093/cid/cix127>
20. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)
21. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub3>
4. Amvrosieva TV, Mitkovskaya NP, Bogush ZF, Arinovich AS, Balysh EM. Vozbuditeli virusnykh miokarditov [The causative agents of viral myocarditis]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*. 2020;4(1):817-23.
5. Krasnov VV Gripp i ORVI: ispol'zovanie rekombinantnogo interferona dlya lecheniya i profilaktiki u detey [Influenza and SARS: The use of recombinant interferon for treatment and prevention in children]. *Praktika pediatria*. 2019;1:24-9.
6. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
7. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):ITC161-ITC176. <https://doi.org/10.7326/AITC202111160>
8. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4)
9. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S, Tsiodras S. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: A multiseason cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1896-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>
10. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411>
11. Besschyotnova OksV, Volkova OA, Aliev ShI, Besschyotnova OIV. Otnoshe-nie molodyozhi k vaksinoprofilaktike grippa v usloviyakh razvitiya pandemii COVID-19 [The attitude of the youth to vaccine prevention of influenza in conditions of COVID-19 pandemic]. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdoravookhraneni-ya i istorii meditsiny*. 2021;29(2):213-19. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-2-213-219>
12. Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: A 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):52-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy860>
13. Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, Muthuri SG, Al Khuwaitir T, Anovadiya AP, et al. Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: A meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(3):356-66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz152>
14. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, Bauer SR, Bass SN. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1365-6. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3816-z>
15. Kumar D, Ison MG, Mira JP, Welte T, Hwan Ha J, Hui DS, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): A randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(5):718-30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00469-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00469-2)
16. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):e172-85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu632>
17. Stolyarov KA, Sominina AA, Smorodintseva EA, Shtaadegaard L, Peydzheth Dzh, Danilenko DM. Sravnitel'nyy analiz epidemiologii grippa i respiratorno-sintsi-tial'nogo virusa v Rossii za 2015-2016 gody [Comparative analysis of the epidemiology of influenza and respiratory syntial virus in Russia for 2015-2016]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2017;16(1):12-3.
18. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA*. 2013;309(3):275-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.194139>
19. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A (H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: An individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1328-34. <https://doi.org/10.1093/cid/cix127>
20. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)
21. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub3>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ларина Нонна Сергеевна**, ассистент кафедры детских инфекций, Астраханский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0001-9117-0379

E-mail: yakinoko@mail.ru

**Аракельян Рудольф Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Астраханский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0001-7549-2925

SPIN-код: 9245-8543

E-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

**Сивцова Людмила Александровна**, ВРИО главного врача, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области

ORCID ID: 0000-0002-2169-1141

E-mail: astrfguz@yandex.ru

**Курбангалиева Аделя Растямовна**, заведующая эпидемиологическим отделом, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области

ORCID ID: 0000-0002-0078-201X

E-mail: astrfguz-epid@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Аракельян Рудольф Сергеевич**

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Астраханский государственный медицинский университет

414000, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Тел.: +7 (927) 2812786

E-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АРС, СЛА

Сбор материала: ЛНС, КАР

Статистическая обработка данных: ЛНС, АРС

Анализ полученных данных: ЛНС, АРС, КАР

Подготовка текста: ЛНС, КАР

Редактирование: СЛА

Общая ответственность: АРС

 AUTHOR INFORMATION

**Larina Nonna Sergeevna**, Assistant of the Department of Children's Infections, Astrakhan State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-9117-0379

E-mail: nonna11-10@mail.ru

**Arakelyan Rudolf Sergeevich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Astrakhan State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-7549-2925

SPIN: 9245-8543

E-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

**Sivtsova Lyudmila Aleksandrovna**, Acting Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region

ORCID ID: 0000-0002-2169-1141

E-mail: astrfguz@yandex.ru

**Kurbangalieva Adelya Rastyamovna**, Head of the Epidemiological Department, Center for Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region

ORCID ID: 0000-0002-0078-201X

E-mail: astrfguz-epid@yandex.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Arakelyan Rudolf Sergeevich**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Astrakhan State Medical University

414000, Russian Federation, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

Tel.: +7 (927) 2812786

E-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ARS, SLA

Data collection: LNS, KAR

Statistical analysis: LNS, ARS

Analysis and interpretation: LNS, ARS, KAR

Writing the article: LNS, KAR

Critical revision of the article: SLA

Overall responsibility: ARS

Поступила 27.07.22

Принята в печать 22.12.22

Submitted 27.07.22

Accepted 22.12.22

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-532-540

## РАНЕВЫЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ НЕНАТЯЖНОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

М.Х. МАЛИКОВ<sup>1</sup>, Ф.Б. БОКИЕВ<sup>2</sup>, Н.А. МАХМАДКУЛОВА<sup>3</sup>, И.Т. ХОМИДОВ<sup>1</sup>, О.М. ХУДОЙДОДОВ<sup>1</sup>, А.Н. КАМОЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра хирургических болезней № 2 им. академика Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Отделение эндоскопической хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>3</sup> Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии им. профессора М.К. Каримова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** анализ послеоперационных раневых гнойно-воспалительных осложнений после коррекции больших и гигантских вентральных грыж.

**Материал и методы:** различные варианты герниопластики осуществлены 220 пациентам с большими и гигантскими вентральными грыжами. Среди общего числа пациентов ненатяжная герниопластика была выполнена 123 пациентам, что составило 56% от общего числа больных. Были использованы различные виды сетчатых протезов, также разные способы помещения сеток в область грыжевых ворот.

**Результаты:** нагноение раны в послеоперационном периоде имело место у 7 пациентов, что составило 5,6%. Частичное удаление сетчатого полимерного протеза была осуществлена лишь в одном наблюдении. Своевременное распознавание осложнения и адекватная санация ран в 6 наблюдениях дали эффект, и протезы не были удалены. В одном наблюдении, где имелись некроз краёв кожи и нагноение раны, после частичного удаления протеза в последующем отмечен рецидив грыжи в области удалённого протеза. В 6 остальных случаях в отдалённые сроки рецидива патологии не было.

**Заключение:** развитие раневых гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, негативно влияя на исход операции, может способствовать развитию рецидива патологии. Своевременное распознавание осложнения и адекватная санация ран в большинстве случаев способствуют достижению удовлетворительных результатов.

**Ключевые слова:** большие и гигантские вентральные грыжи, рецидив грыжи, ненатяжная герниопластика, раневые гнойно-воспалительные осложнения.

**Для цитирования:** Маликов МХ, Бокиев ФБ, Махмадкулова НА, Хомидов ИТ, Худойдодов ОМ, Камолов АН. Раневые гнойно-воспалительные осложнения после ненатяжной герниопластики. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):532-40. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-532-540>

## SURGICAL WOUND SUPPURATIVE COMPLICATIONS AFTER TENSION-FREE HERNIOPLASTY

М.Х. МАЛИКОВ<sup>1</sup>, Ф.Б. БОКИЕВ<sup>2</sup>, Н.А. МАХМАДКУЛОВА<sup>3</sup>, И.Т. ХОМИДОВ<sup>1</sup>, О.М. ХУДОЙДОДОВ<sup>1</sup>, А.Н. КАМОЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>3</sup> Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery named after Professor M.K. Karimov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** Analysis of surgical site suppurative complications after correction of large and giant ventral hernias.

**Methods:** Various types of hernioplasty were performed on 220 patients with large and giant ventral hernias. Among the total number of patients, tension-free hernioplasty was performed in 123 patients, which accounted for 56% of the total number of patients. Various types of mesh implants were used, as well as different techniques of mesh placement in the area of the hernia ring.

**Results:** Surgical site suppuration in the postoperative period occurred in 7 patients, which amounted to 5.6%. Partial removal of the mesh polymer implant was carried out only in one case. Timely diagnosis of the complications and adequate sanitation of the surgical site in 6 cases showed a good effect, and the implants did not necessitate removal. In one observation with necrosis of the edges of the wound and suppuration of the surgical site, after partial removal of the implant, a hernia recurrence was noted in the area of the removed mesh. In 6 other cases, there was no recurrence of the pathology during the long-term follow-up.

**Conclusion:** Surgical site suppurative inflammation in the postoperative period, negatively affecting the outcome of the operation, can contribute to hernia recurrence. Timely diagnosis of complications and adequate sanitation of surgical site in most cases give satisfactory results.

**Keywords:** Large and giant ventral hernias, hernia recurrence, tension-free hernioplasty, suppurative inflammation.

**For citation:** Malikov MKh, Bokiev FB, Makhmadkulova NA, Khomidov IT, Khudoydodov OM, Kamolov AN. Ranevye gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya posle nenatyazhnoy gernioplastiki [Surgical wound suppurative complications after tension-free hernioplasty]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):532-40. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-532-540>

## ВВЕДЕНИЕ

Использование современных высокоинформативных методов диагностики при патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства привело к увеличению количества операций на разных органах, что, в свою очередь, способствовало росту частоты различных осложнений в послеоперационном периоде [1, 2]. Развитие раневых осложнений в абдоминальной хирургии считается основным фактором, способствующим образованию послеоперационных и рецидивных вентральных грыж [3].

По данным ряда авторов, частота вентральных грыж колеблется от 9 до 50% [4, 5]. Несмотря на заметные достижения в области герниологии, частота рецидива патологии после традиционных операций варьирует от 5 до 63% [6, 7], и этот показатель снижается до 10% после ненатяжных методов операции [7, 8]. Однако, в последние годы, несмотря на заметное улучшение результатов ненатяжных операций, в литературе всё чаще встречаются работы, в которых приводятся данные, свидетельствующие о росте частоты различных осложнений. Среди них заметное место занимают гнойно-септические раневые осложнения, которые, негативно влияя на исходы операции, ухудшают качество жизни пациентов, способствуют рецидиву патологии и в последующем требуют применения более сложных видов реконструкции [9]. Во многих работах указывается, что одним из основных факторов, способствующих рецидиву грыжи, независимо от способа операции, является развитие гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [6, 10-13].

Относительно причин развития раневых гнойно-воспалительных осложнений в литературе имеется множество данных. По одним данным, грыжи больших и гигантских размеров, ожирение, сахарный диабет, синдром внутрибрюшной гипертензии являются факторами, способствующими развитию раневых осложнений [3]. Другие авторы полагают, что развитие раневых осложнений связано с особенностями самих протезов, методикой их размещения, натяжением, создаваемым в результате пластики мягких тканей, пересечением перфорантных артерий [14]. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, парезы кишечника, нерациональное дренирование раны после герниопластики также являются способствующими факторами развития раневых гнойно-воспалительных процессов [6].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что широкое применение ненатяжных методов герниопластики намного улучшило результаты операции, но при этом они не лишены недостатков. В настоящее время изучены возможные причинные факторы развития раневых осложнений, ведётся профилактика их развития и параллельно продолжается поиск путей улучшения результатов операции.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ послеоперационных раневых гнойно-воспалительных осложнений после коррекции больших и гигантских вентральных грыж.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2000 по 2022 гг. в отделениях реконструктивной и пластической микрохирургии и эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии 220 пациентов с передними (152) и переднебоковыми (68) вентральными грыжами подверглись герниопластике. У пациентов имели место первичные, послеоперационные и рецидивные

## INTRODUCTION

The use of modern highly informative diagnostic methods in the pathology of the abdominal cavity and retroperitoneal space has led to an increase in the number of operations on various organs, which, in turn, contributed to an increase in the frequency of various complications in the postoperative period [1, 2]. The development of wound complications in abdominal surgery is considered the main factor contributing to the formation of postoperative and recurrent ventral hernias [3].

According to a number of authors, the frequency of ventral hernias ranges from 9 to 50% [4, 5]. Despite notable advances in herniology, recurrence rates after conventional surgery range from 5% to 63% [6, 7], but it drops to 10% after tension-free surgery [7, 8]. However, in recent years, despite a noticeable improvement in the results of tension-free operations, there are more and more studies that provide data indicating an increased frequency of various complications. Among them, an important place is occupied by surgical wound suppurative complications, which negatively affect the outcomes of the operation, worsen the quality of life of patients, contribute to the recurrence of the pathology and subsequently require the apply more complicated methods of repair [9]. Many studies indicate that one of the main factors contributing to hernia recurrence, regardless of the method of surgery, is the development of suppurative complications in the postoperative period [6, 10-13].

The possible causes of surgical wound suppurative complications are discussed in many papers. According to some authors, hernias of large and gigantic sizes, obesity, diabetes mellitus, and intra-abdominal hypertension syndrome are factors contributing to the development of wound complications [3]. Other authors believe that they are associated with the features of the mesh implants, the method of their placement, the tension created as a result of soft tissue plasty, and the intersection of perforating arteries [14]. Chronic diseases of the gastrointestinal tract, intestinal paresis, and irrational wound drainage after hernioplasty are also contributing factors in the development of surgical wound suppurative inflammation [6].

Thus, the analysis of literature data shows that the widespread use of tension-free hernioplasty methods has greatly improved the results of the operation, but they are not free from drawbacks. Currently, the possible causal factors in the development of wound complications are well known, their development is being prevented, and in parallel, the search for ways to improve the results of the operation continues.

## PURPOSE OF THE STUDY

Analysis of surgical wound purulent complications after correction of large and giant ventral hernias.

## METHODS

For the period from 2000 to 2022 in the Departments of Reconstructive and Plastic Microsurgery and Endoscopic Surgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 220 patients with anterior (152) and anterolateral (68) ventral hernias underwent hernioplasty. Patients had primary, postoperative and recurrent large and giant ventral hernias, as shown in the Table 1.



**Таблица 1** Разновидности вентральных грыж и их локализация**Table 1** Types and localization of hernias

| Вид грыжи / Type of hernia        | Локализация грыжи / Hernia localization |                                 | Всего / Total |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------|
|                                   | Передние<br>Frontal                     | Переднебоковые<br>Anterolateral |               |
| Первичная / Primary               | 56                                      | 10                              | 66            |
| Послеоперационная / Postoperative | 59                                      | 30                              | 89            |
| Рецидивная / Recurrent            | 37                                      | 28                              | 65            |
| Всего / Total                     | 152                                     | 68                              | 220           |

большие и гигантские вентральные грыжи. Разновидность патологии приведена в табл. 1.

Анализ материала показал, что из общего числа оперированных больных 161 явились лицами молодого трудоспособного возраста, что составило 73,1%, а их возрастной диапазон колебался от 26 до 55 лет. Анамнестические и данные, полученные в результате использования дополнительных методов диагностики, показали, что у 61 (27,7%) пациента имели место различные сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические лёгочные заболевания и пр.

В предоперационном периоде из дополнительных методов диагностики были использованы рентгенография органов брюшной полости, УЗИ, КТ и МРТ. Мониторинг за градиентом внутрибрюшного давления был осуществлён путём катетеризации мочевого пузыря, и этот показатель был основным критерием выбора метода пластики грыжевых ворот. Функция внешнего дыхания определялась с бандажом и без него во всех наблюдениях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Показатели описывались в виде абсолютных значений и их долей (%). При сравнении между независимыми группами по качественным показателям применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью коррекции больших и гигантских грыж синтетические сетчатые протезы были использованы в 123 наблюдениях, что составило 56% от общего числа больных (220). Были использованы различные виды сетчатых протезов, также разные способы помещения сеток в области грыжевых ворот.

В ранние сроки послеоперационного периода у 22 больных имели место раневые гнойно-воспалительные осложнения в виде инфильтрата (5), гематомы (2), скопления жидкости (серома) (8) и нагноения ран (7). Среди этих осложнений более серьёзным явилось нагноение раны, что послужило поводом для анализа. Частота нагноения послеоперационной раны в зависимости от способа размещения протеза приведена в табл. 2.

Среди 123 пациентов, которым были использованы сетчатые протезы, раневые осложнения имели место в 7 наблюдениях, что

Analysis of the material showed that out of the total number of operated patients, 161 were young people of employable age, which amounted to 73.1%, and their age range ranged from 26 to 55 years. Anamnestic data and the results of the examination showed that 61 (27.7%) patients had various co-morbidities, such as metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular and chronic pulmonary diseases, etc.

In the preoperative period, among the additional diagnostic methods, an X-ray of the abdominal organs, ultrasound, CT, and MRI were used. Monitoring of the intra-abdominal pressure gradient was carried out by catheterization of the bladder, and this indicator was the main criterion for choosing the method of hernia repair. The function of external respiration was assessed with and without a bandage in all cases.

Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 software (StatSoft Inc., USA). The indicators were described as absolute values and their shares (%). When comparing qualitative indicators of independent groups, the  $\chi^2$  test was used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

In order to correct large and giant hernias, synthetic mesh implants were used in 123 cases, which accounted for 56% of the total number of patients (220). Various types of mesh prostheses were used, as well as different ways of placing meshes in the area of the hernia ring.

In the early postoperative period, 22 patients had local inflammatory complications in the form of infiltrate (5), hematoma (2), fluid accumulation (seroma) (8), and wound suppuration (7). Among others, the suppuration of the wound was a more serious complication, which was the reason for the special analysis. The frequency of suppuration of the postoperative wound, depending on the method of mesh placement, is given in Table 2.

Among 123 patients with mesh implants, wound complications occurred in 7 cases (5.6%). This indicator, according to a number of authors, varies from 7.3 to 13.6% [9, 15].

Suppurations were noted on the 4th-6th day of the postoperative period, while the outcome of the operation largely depended on their timely detection and the adequacy of wound

**Таблица 2** Частота развития нагноений**Table 2** The frequency of development of suppuration

| Локализация грыж / Localization of hernias | Количество больных<br>Number of patients | Число нагноений<br>Number of suppurations | %   |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-----|
| Передние / Frontal                         | 80                                       | 5                                         | 6.2 |
| Переднебоковые / Anterolateral             | 43                                       | 2                                         | 4.6 |
| Всего / Total                              | 123                                      | 7                                         | 5.6 |

**Рис. 1** Скопление жидкости над сеткой

**Fig. 1** Fluid accumulation above the mesh



**Рис. 2** Состояние после эвакуации жидкости

**Fig. 2** View after liquid evacuation



составило 5,6%. Этот показатель, по данным ряда авторов, варьирует от 7,3 до 13,6% [9, 15].

Нагноения были отмечены на 4-6 сутки послеоперационного периода, при этом исход операции во многом зависел от своевременного их выявления и адекватности санации ран. В учёт брались местные и общие проявления нагноения, но УЗИ явилось информативным методом диагностики во всех наблюдениях. В литературных источниках также отмечается о высокой информативности УЗИ при раневых осложнениях после герниопластики [16].

Нами была изучена частота раневых осложнений в зависимости от способа размещения сетчатых протезов (табл. 3). Так, среди 14 пациентов, которым сетка была размещена по способу inlay, в одном наблюдении своевременное распознавание и удаление под контролем УЗИ скопившейся жидкости над протезом привело к благоприятному исходу (рис. 1, 2), о чём нами сообщалось в предыдущей публикации [17].

Нагноение раны при размещении сетки по способу sublay имело место лишь в 1 (7,7%) наблюдении так же, как и при размещении сетки по способу inlay – 1 (7,1%) случай. При размещении сетчатого протеза по способу onlay гнойные осложнения наблюдались в 5 (5,2%) случаях, хотя статистически значимой разницы при этом не отмечено. Такая разница, по нашему мнению, может быть обусловлена малым количеством проведённых операций по методам inlay и sublay – в 13 и 14 случаях, соответственно, а способ onlay применялся у 96 больных. По данным литературы, чаще всего развитие гнойных осложнений наблюдается при размещении сетки способом onlay, чем при inlay и sublay [18].

При анализе причин раневых осложнений предположительными факторами их развития явились: широкое иссечение рубцо-

sanitation. Local and general manifestations of suppuration were taken into account, but ultrasound was a more informative diagnostic tool in all cases. In the literature, the value of ultrasound examination in wound complications after hernioplasty is also emphasized [16].

We studied the frequency of wound complications depending on the method of mesh placement (Table 3). Thus, among 14 patients with inlay technique of mesh placement, in one observation, timely recognition and removal of accumulated fluid over the prosthesis under ultrasound control led to a favorable outcome (Fig. 1, 2), which was reported by us in an earlier publication [17].

With a sublay technique of mesh placement surgical wound suppuration occurred only in 1 (7.7%) observation, same frequency was noted with the inlay method. When using the onlay technique of mesh placement, suppurative complications were observed in 5 (5.2%) cases, although there was no statistically significant difference between the groups. This result, in our opinion, may be due to the small number of operations performed using the inlay and sublay technique (13 and 14 cases, respectively), while the onlay method was used in 96 patients. According to the literature, the development of suppurative complications is most often observed when using the onlay method of mesh placement than with inlay and sublay techniques [18].

When analyzing the causes of wound complications, the presumable factors of their development were: wide excision of scarred skin (2), excessive mobilization of the skin-fat apron with the intersection of third-order vessels (3), early removal of drains (1) and in the absence of the above factors, possibly, entry of infection (1).

**Таблица 3** Частота развития гнойных осложнений в зависимости от способа размещения сетки

| Способ размещения сетки<br>Mesh placement method | Количество операций<br>Number of operations | Количество гнойных осложнений<br>The number of suppurative complications |     |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                  |                                             | Абс. / Abs.                                                              | %   |
| Onlay                                            | 96                                          | 5                                                                        | 5.2 |
| Sublay                                           | 13                                          | 1                                                                        | 7.7 |
| Inlay                                            | 14                                          | 1                                                                        | 7.1 |

p

>0.05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей при сравнении между группами (по критерию  $\chi^2$ )

**Note:** p – the statistical significance of the difference in indicators when compared between groups (according to the  $\chi^2$  criterion)

**Table 3** The incidence of suppurative complications depending on the method of mesh placement

во-измененной кожи (2), чрезмерная мобилизация кожно-жирового фартука с пересечением сосудов третьего порядка (3), раннее удаление дренажей (1) и при отсутствии вышеперечисленных факторов, возможно, инфицирование через входные ворота (1).

В литературных источниках, кроме перечисленных выше причин, способствующих развитию раневых осложнений и рецидива патологии, приводится много других факторов. В частности, в ряде работ указывается, что частыми факторами, способствующими развитию раневых осложнений, являются образование больших остаточных полостей, ожирение, нарушение иммунного статуса [19, 20]. В других работах развитие раневых осложнений авторы связывают с особенностями самого синтетического протеза, дремлющей инфекцией, недостаточным гемостазом и пр. [8], а также высокими показателями внутрибрюшного давления [5].

В двух наблюдениях нагноение раны отмечалось после герниопластики, когда у пациентов имела место рубцово-изменённая кожа передней брюшной стенки вследствие стимуляционной лапаростомии, выполненной при распространённом перитоните. Нагноение раны и некроз краёв кожи, развившиеся в результате широкого иссечения рубца на 6 сутки, привело к образованию большого тканевого дефекта, лишь частичное удаление протеза привело к стиханию инфекционного процесса (рис. 3, 4).

В последующем у этого пациента рецидив грыжи возник в области удалённого протеза. Levy S et al (2018) в своей работе отметили отсутствие рецидива после частичного удаления инфицированного протеза [21], однако Chung L (2014) придерживается мнения, что при сохранении части инфицированного протеза сохраняется большой риск развития лигатурных свищей [22]. Среди исследователей относительно полного и частичного удаления инфицированного протеза по сей день существует разногласие [14, 21], в некоторых работах приводится, что частота удаления протезов варьирует от 0 до 23% [23].

В 3 наблюдениях после коррекции гигантских грыж некроз краёв кожи и нагноение раны были обусловлены чрезмерной мобилизацией кожно-жирового фартука. В этих наблюдениях местами отсутствовал апоневроз передней брюшной стенки, имелось сращение кишечника с истончёнными участками кожи (рис. 5, 6).

У этих пациентов герниопластика сочеталась с абдоминопластикой, и возможной причиной развития раневых осложнений было пересечение артерий третьего порядка. Относительно пересечения перфорантных артерий и развития раневых осложнений, связанных с ними, указывают и другие авторы [14].

In the literature, in addition to the above reasons that contribute to the development of wound complications and recurrence of pathology, many other factors are listed. In particular, a number of works indicate that frequent factors contributing to the development of wound complications are the formation of large residual cavities, obesity, and impaired immunity [19, 20]. In other works, the authors associated the development of wound complications with the features of the synthetic implants, latent infection, insufficient hemostasis, etc. [8], as well as high intra-abdominal pressure [5].

In two cases, wound suppuration was noted after hernioplasty when patients had scars of the anterior abdominal wall after stimulation laparostomy performed in generalized peritonitis. Suppuration of the wound and necrosis of the skin edges, which developed as a result of a wide excision of the scar on the 6th day, led to the formation of a large tissue defect, but after partial removal of the prosthesis, the infectious process subsided (Fig. 3, 4).

Subsequently, this patient had a hernia recurrence in the area of the removed prosthesis. Levy S et al (2018) in their work noted the absence of recurrence after partial removal of the infected implant [21], however, Chung L (2014) believed that while preserving a part of the infected implant, there was a high risk of developing suture fistulas [22]. There is still disagreement among researchers regarding the complete and partial removal of an infected prosthesis [14, 21]; in some works it is reported that the frequency of prosthesis removal varies from 0 to 23% [23].

In 3 cases, after the correction of giant hernias, necrosis of the skin edges and suppuration of the wound developed due to excessive mobilization of the skin-fat apron. In these observations, in some places, the absence of aponeurosis of the anterior abdominal wall was noted, with a fusion of the intestine and areas of thinned skin (Fig. 5, 6).

In these patients, hernioplasty was combined with abdominoplasty, and a possible cause of wound complications was the intersection of third-order arteries. Other authors also point out the intersection of perforating arteries as a course of wound suppurative complications [14].

Our experience has shown that in the case of hernioplasty combined with abdominoplasty, when the perforating vessels of the third order were mobilized (Fig. 7) and not damaged, the outcome was always favorable.



**Рис. 3** Гигантская грыжа с изъязвлением кожи

**Fig. 3** Giant hernia with skin ulceration



**Рис. 4** Частичное удаление протеза

**Fig. 4** Partial removal of the prosthesis





**Рис. 5** Гигантская грыжа с истончением кожи

**Fig. 5** Giant hernia with skin thinning

Наш опыт показал, что при герниопластике в сочетании с абдоминопластикой, когда перфорантные сосуды третьего порядка мобилизовались (рис. 7) и не были повреждены, исход всегда был благополучным.

Удаление дренажей при имеющейся неизменённой жидкости в количестве 15-20 мл на 5 сутки после операции в одном наблюдении также привело к инфицированию раны на 8-9 сутки от момента проведения операции. В одном наблюдении причина нагноения, возможно, была связана с инфицированием через входные ворота.

Во всех 7 наблюдениях, где отмечалось нагноение раны, была проведена санация и промывание раны 5% раствором Betadine. После стихания инфекционного процесса в 6 наблюдениях, когда протезы не были удалены, больные были направлены на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии. Сроки их пребывания в стационаре варьировали от 12 до 23 дней, в среднем составив  $16,4 \pm 1,4$  койко-дней. В отдалённые сроки наблюдения от одного года до 3 лет у этих пациентов рецидива патологии не отмечено. В одном наблюдении, где протез частично был удалён, развился рецидив патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение частоты раневых гнойно-септических осложнений и рецидива грыжи после традиционных способов герниопластики побудило специалистов к поиску альтернативных способов операции, результатом которого явилась разработка ненапряжных способов пластики грыжевых ворот. Последние методики нашли широкое применение в герниопластике, в частности они всё шире используются для ликвидации больших и гигантских вентральных грыжах. Внедрение их в клиническую практику коренным образом изменило подход к лечению столь сложной категории больных и, наряду с улучшением результатов лечения, намного снизило частоту рецидива патологии, способствовало снижению инвалидизации пациентов и, тем самым, улучшило качество жизни больных. Однако эти методики не лишены недостатков, т.е. при их применении у ряда больных отмечается тенденция к развитию нежелательных последствий. В частности, отмечается рост частоты гнойно-воспалительных раневых осложнений, что негативно может повлиять на исход операции. Рецидив патологии, развитие лигатурных свищей



**Рис. 6** Предварительная маркировка разреза

**Fig. 6** Pre-operative marking of planned incision

In one observation removal of drains, when 15-20 ml of unchanged fluid was present on the 5th day after the operation, led to the development of the surgical wound infection on the 8-9th day after the operation. In one observation, the cause of suppuration might have been associated with the entry of infection.

In all 7 cases, where suppuration of the wound was noted, debridement and sanitation of the wound with 5% Betadine solution were performed. After the infectious process subsided in 6 cases, while the implants were not removed, the patients were referred for outpatient follow-up in satisfactory condition. The duration of their hospital stays varied from 12 to 23 days, averaging  $16.4 \pm 1.4$  days. In the long-term follow-up period from 1 to 3 years, no recurrence of the pathology was noted in these patients. In one observation, where the prosthesis was partially removed, a recurrence of the pathology developed.

## CONCLUSION

Increased frequency of surgical wound suppurative complications and hernia recurrence after traditional hernioplasty prompted surgeons to search for alternative methods of surgery,



**Рис. 7** Мобилизация перфорантных сосудов

**Fig. 7** Mobilization of perforating vessels



и пр. требуют в последующем выполнения повторных, порою сложных методов реконструкции.

which resulted in the development of tension-free methods of hernia repair. The latest techniques have found wide application in hernioplasty, in particular, they are being increasingly used to repair large and giant ventral hernias. Their introduction into clinical practice radically changed the approach to the treatment of this category of patients and, along with improved treatment outcomes, significantly reduced the frequency of recurrence of the pathology, contributing to a decrease in the level of the disability and, thereby, improved the quality of patients' life. However, these methods are not without flaws and result in the development of undesirable consequences in some patients. In particular, there is an increase in the frequency of surgical wound suppurative complications, which can negatively affect the outcome of the operation. The recurrence of pathology, the development of suture fistulas, etc. require subsequent repeated repair.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scans method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia*. 2010;14:63-9.
2. Beck CW, Holzman D, Sharp WK, Nealon HW, Dupont DW, Poulouse KB. Comparative effectiveness of hernia vs computed tomography in the diagnosis of incisional hernia. *J Am Coll Surg*. 2013;216(3):447-53.
3. Паршиков ВВ. Воспалительные осложнения протезирующей пластики брюшной стенки: диагностика, лечение и профилактика (обзор). *СМТ*. 2019;11(3):158-78.
4. Суковатых БС, Валуйская НМ, Праведникова НВ, Нетяга АА, Касьянова МА, Жуковский ВА. Профилактика и лечение послеоперационных грыж боковых стенок живота при помощи полипропиленового эндопротеза. *Вестник хирургии*. 2011;170(3):53-7.
5. Чарышкин АЛ, Фролов АА. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;2:39-46.
6. Байсиев АХ, Давыденко ВВ, Лапшин АС, Хаиров АМ. Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами после различных способов ненатяжной герниопластики. *Вестник хирургии*. 2014;173(3):24-7.
7. Vorst AL, Kaoutzanis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J Gastrointest Sura*. 2015;7(11):293-305.
8. Мухтаров ЗМ, Малков ИС, Алишев ОТ. Профилактика раневых послеоперационных осложнений у больных с послеоперационными грыжами. *Практическая медицина*. 2014;5:106-9.
9. Самарцев ВА, Гаврилов ВА, Паршаков АА, Кузнецова МВ. Профилактика раневых инфекционных осложнений после герниопластики сетчатыми протезами: экспериментально-клиническое исследование. *Журнал имени академика Петровского Б.В.* 2020;8(1):12-21.
10. Hodgkinson JD, Maeda Y, Leo CA, Warusavitarne J, Vaizey CJ. Complex abdominal wall reconstruction in the setting of active infection and contamination: A systematic review of hernia and fistula recurrence rates. *Colorectal Dis*. 2017;19(4):319-30.
11. Полвонов ШК, Рахматуллоев Р, Шамсов НХ, Мирзоев НМ. Оценка влияния различных факторов на развитие рецидива у больных с вентральными грыжами. *Здравоохранение Таджикистана*. 2020;3:42-6.

## REFERENCES

1. Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scans method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia*. 2010;14:63-9.
2. Beck CW, Holzman D, Sharp WK, Nealon HW, Dupont DW, Poulouse KB. Comparative effectiveness of hernia vs computed tomography in the diagnosis of incisional hernia. *J Am Coll Surg*. 2013;216(3):447-53.
3. Parshikov VV. Vospalitel'nye oslozhneniya proteziruyushchey plastiki bryushnoy stenki: diagnostika, lechenie i profilaktika (obzor) [Inflammatory complications of prosthetic abdominal wall plastic surgery: Diagnosis, treatment and prevention (review)]. *SMT*. 2019;11(3):158-78.
4. Sukovatykh BS, Valuyskaya NM, Pravednikova NV, Netyaga AA, Kasyanova MA, Zhukovskiy VA. Profilaktika i lechenie posleoperatsionnykh gryzh bokovykh stenok zhivota pri pomoshchi polipropilenovogo endoproteza [Prevention and treatment of postoperative hernias of the lateral walls of the abdomen using a polypropylene endoprosthesis]. *Vestnik khirurgii*. 2011;170(3):53-7.
5. Charyshkin AL, Frolov AA. Problemy gernioplastiki u bol'nykh s posleoperatsionnymi i ventral'nymi gryzhami [Problems of hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015;2:39-46.
6. Baysiev AKh, Davydenko VV, Lapshin AS, Khairov AM. Sravnitel'nyy analiz techeniya rannego posleoperatsionnogo perioda u patsientov s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami posle razlichnykh sposobov nenatyazhnoy gernioplastiki [Comparative analysis of the course of the early postoperative period in patients with postoperative ventral hernias after various methods of non-tensioning hernioplasty]. *Vestnik khirurgii*. 2014;173(3):24-7.
7. Vorst AL, Kaoutzanis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J Gastrointest Sura*. 2015;7(11):293-305.
8. Mukhtarov ZM, Malkov IS, Alishev OT. Profilaktika ranevykh posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh s posleoperatsionnymi gryzhami [Prevention of wound infectious complications in patients with postoperative ventral hernias]. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;5:106-9.
9. Samartsev VA, Gavrilov VA, Parshakov AA, Kuznetsova MV. Profilaktika ranevykh infektsionnykh oslozhneniy posle gernioplastiki setchatymi protezami: eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie [Prevention of wound infectious complications after hernioplasty with mesh prostheses: An experimental clinical study]. *Zhurnal imeni akademika Petrovskogo B.V.* 2020;8(1):12-21.
10. Hodgkinson JD, Maeda Y, Leo CA, Warusavitarne J, Vaizey CJ. Complex abdominal wall reconstruction in the setting of active infection and contamination: A systematic review of hernia and fistula recurrence rates. *Colorectal Dis*. 2017;19(4):319-30.
11. Polvonov SHK, Rakhmatulloev R, Shamsov NKH, Mirzoyev NM. Otsenka vliyaniya razlichnykh faktorov na razvitiye retsidiva u bol'nykh s ventral'nymi gryzhami [Evaluation of different factors on the development of recurrence in patients with ventral hernia]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2020;3:42-6.

12. Тешаев ОР, Олимкулов ЮШ. Анализ рецидивов после аллопластики послеоперационных вентральных грыж. *Биология и интегративная медицина*. 2021;2:77-83.
13. Назаров ШК, Али-Заде СГ, Ганиев АЭ, Анваров Ш. Функциональная аллопластика рецидивных послеоперационных грыж передней брюшной стенки. *Здравоохранение Таджикистана*. 2022;2:66-73.
14. Сонис АГ, Грачёв БД, Столяров ЕА, Ишутов ИВ. Профилактика и лечение инфекционных раневых осложнений при протезирующих грыжесечениях. *Журнал им. проф. Костюченко Б.М.* 2014;1(2):16-23.
15. Bouvier A, Rat P, Fressi-Chbihi F, Bonnetain F, Lacaine F, Mariette C, et al. Abdominal binders after laparotomy: Review of the literature and French survey of policies. *Hernia*. 2014;18:501-6.
16. Белоконов ВИ, Пономарёва ЮВ, Пушкин СЮ, Мелентьева ОН, Гүляев МГ. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки. *Новости хирургии*. 2014;22(6):665-70.
17. Маликов МХ, Бокиев ФБ, Худойдодов ОМ, Хомидов ИТ, Хомидов ФМ, Махмадкулова НА. Хирургическая тактика при гигантских грыжах передней брюшной стенки. *Вестник Авиценны*. 2021;23(2):251-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-251-261>
18. Patti R, Caruso AM, Aiello P, Angelo GL, Buscemi S, Di Vita G. Acute inflammatory response in the subcutaneous versus peri prosthetic space after incisional hernia repair: An original article. *BMC Surg*. 2014;14:91.
19. Михин ИВ, Кухтенко ЮВ, Панчишкин АС. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы). *Вестник ВолГМУ*. 2014;2:8-16.
20. Тимербулатов МВ, Тимербулатов ШВ, Гатаулина ЭЗ, Валитова ЭР. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(5):102-7.
21. Levy S, Moszkowicz D, Poghosyan T, Beauchet A, Chandeze M, Vychnevskaya K, et al. Comparison of complete versus partial mesh removal for the treatment of chronic mesh infection after abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2018;22(5):773-9.
22. Chung L, Tse GH, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with chronic mesh infection following abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2014;18(5):701-4.
23. Ferzoco SJ. A systematic review of outcomes following repair of complex ventral incisional hernias with biologic mesh. *Int Surg*. 2013;98(4):399-408.
24. Teshaev OR, Olimkulov YySh. Analiz retsidivov posle alloplastiki posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Analysis of recurrences after alloplasty of incisional ventral hernias]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2021;2:77-83.
25. Nazarov ShK, Ali-Zade SG, Ganiev AE, Anvarov Sh. Funktsional'naya alloplastika retsidivnykh posleoperatsionnykh gryzh peredney bryushnoy stenki [Functional alloplasty of recurrent postoperative hernias of the anterior abdominal wall]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2022;2:66-73.
26. Sonis AG, Grachyov BD, Stolyarov EA, Ishutov IV. Profilaktika i lechenie infektsionnykh ranevykh oslozhneniy pri proteziruyushchikh gryzhesecheniyakh [Prevention and treatment of infectious wound complications in prosthetic hernias]. *Zhurnal im. prof. Kostyuchonka B.M.* 2014;1(2):16-23.
27. Bouvier A, Rat P, Fressi-Chbihi F, Bonnetain F, Lacaine F, Mariette C, et al. Abdominal binders after laparotomy: Review of the literature and French survey of policies. *Hernia*. 2014;18:501-6.
28. Belokonev VI, Ponomaryova YuV, Pushkin SYu, Melentjeva ON, Gulyaev MG. Vozmozhnye prediktory i morfologicheskie aspekty razvitiya seromy posle plastiki gryzhi peredney bryushnoy stenki [Possible predictors and morphological aspects of the development of seroma after hernia repair of the anterior abdominal wall]. *Novosti khirurgii*. 2014;22(6):665-70.
29. Malikov MKh, Bokiev FB, Khudoydodov OM, Khomidov IT, Khomidov FM, Makhmadkulova NA. Khirurgicheskaya taktika pri gigant'skikh gryzhakh peredney bryushnoy stenki [Surgical treatment strategies for giant abdominal wall hernias]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(2):251-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-251-261>
30. Patti R, Caruso AM, Aiello P, Angelo GL, Buscemi S, Di Vita G. Acute inflammatory response in the subcutaneous versus peri prosthetic space after incisional hernia repair: An original article. *BMC Surg*. 2014;14:91.
31. Mikhin IV, Kukhtenko YuV, Panchishkin AS. Bol'shie i gigant'skie posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya (obzor literatury) [Large and giant postoperative ventral hernias: Surgical treatment options (literature review)]. *Vestnik VolgGU*. 2014;2:8-16.
32. Timerbulatov MV, Timerbulatov ShV, Gataulina EZ, Valitova ER. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: sovremennoe sostoyanie problemy [Postoperative ventral hernias: The current state of the problem]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2013;8(5):102-7.
33. Levy S, Moszkowicz D, Poghosyan T, Beauchet A, Chandeze M, Vychnevskaya K, et al. Comparison of complete versus partial mesh removal for the treatment of chronic mesh infection after abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2018;22(5):773-9.
34. Chung L, Tse GH, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with chronic mesh infection following abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2014;18(5):701-4.
35. Ferzoco SJ. A systematic review of outcomes following repair of complex ventral incisional hernias with biologic mesh. *Int Surg*. 2013;98(4):399-408.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маликов Мирзобад Халифаевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: ABG-2983-2021  
Scopus ID: 21934165100  
ORCID ID: 0000-0002-7816-5521  
Author ID: 375497  
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

**Бокиев Фатхулло Бахшуллоевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопической хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии

Researcher ID: ABD-4776-2020  
ORCID ID: 0000-0003-2807-2324  
SPIN-код: 5254-1132  
E-mail: fathullo@mail.ru

**Махмадкулова Нигора Ахтамовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии им. профессора М.К. Каримова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-4269-6611  
E-mail: malikovanigora@mail.ru



## AUTHOR INFORMATION

**Malikov Mirzobadal Khalifaevich**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: ABG-2983-2021  
Scopus ID: 21934165100  
ORCID ID: 0000-0002-7816-5521  
Author ID: 375497  
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

**Bokiev Fatkhullo Bakhshuloevich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Researcher ID: ABD-4776-2020  
ORCID ID: 0000-0003-2807-2324  
SPIN: 5254-1132  
E-mail: fathullo@mail.ru

**Makhmadkulova Nigora Akhtamovna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery named after Professor M.K. Karimov, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4269-6611  
E-mail: malikovanigora@mail.ru

**Хомидов Илхомиддин Тоирович**, докторант PhD кафедры хирургических болезней № 2 им. академика Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
E-mail: Khomidov.1991@list.ru

**Худойдодов Оятулло Махмадуллоевич**, докторант PhD кафедры хирургических болезней № 2 им. академика Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
E-mail: doctoroyatullo@mail.ru

**Камолов Амрулло Назриевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 им. академика Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
Scopus ID: 24329687200  
Author ID: 336632  
E-mail: amrullokamolov20@gmail.ru

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

**Конфликт интересов:** отсутствует

#### ✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Маликов Мирзобадал Халифаевич**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
Тел.: +992 (907) 305060  
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ММХ, БФБ  
Сбор материала: ХИТ, ХОМ  
Статистическая обработка данных: ХИТ, ХОМ  
Анализ полученных данных: ММХ, БФБ, МНА, КАН  
Подготовка текста: МНА, КАН  
Редактирование: ММХ, БФБ  
Общая ответственность: ММХ

Поступила 27.07.22  
Принята в печать 22.12.22

**Khomidov Ilkhomidin Toirovich**, PhD Student, Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University  
E-mail: Khomidov.1991@list.ru

**Khudoydodov Oyatullo Makhmadulloevich**, PhD Student, Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University  
E-mail: doctoroyatullo@mail.ru

**Kamolov Amrullo Nazrievich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

Scopus ID: 24329687200  
Author ID: 336632  
E-mail: amrullokamolov20@gmail.ru

#### Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

#### ✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Malikov Mirzobadal Khalifaevich**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139  
Tel.: +992 (907) 305060  
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MMKh, BFB  
Data collection: KhIT, KhOM  
Statistical analysis: KhIT, KhOM  
Analysis and interpretation: MMKh, BFB, MNA, KAN  
Writing the article: MNA, KAN  
Critical revision of the article: MMKh, BFB  
Overall responsibility: MMKh

Submitted 27.07.22  
Accepted 22.12.22

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-541-552

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.О. РАХИМОВ<sup>1</sup>, В.А. ЛУКЬЯНЧИКОВ<sup>2,3</sup>, Х.Д. РАХМОНОВ<sup>1,4</sup>, Р.Н. БЕРДИЕВ<sup>4</sup>, С.Н. ШОЕВ<sup>5</sup>, М.В. ДАВЛАТОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш», Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Отделение неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кафедра нейрохирургии и нейрореанимации, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>5</sup> Комплекс здоровья «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** оценить результаты диагностики и лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга путём внедрения современных технологий.

**Материал и методы:** были изучены результаты диагностики и лечения 105 больных с сосудистой патологией головного мозга за период с января 2018 по май 2022 года. Возраст пациентов варьировал от 10 до 75 лет. Для оценки степени тяжести больных использовалась шкала комы Глазго (ШКГ) и Hunt-Hess. У пациентов с артериовенозной мальформацией (АВМ) использована шкала R. Spetzler, N. Martin для определения размеров, локализации и характера дренирования в глубокие вены мозга. Шкала Fisher использована во всех случаях субарахноидального кровоизлияния (САК). Дополнительные методы исследования включали компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и дигитальную субтракционную ангиографию (ДСА).

**Результаты:** из 105 больных операции были произведены у 55, остальным 50 пациентам проводилось консервативное лечение (по причине отказа от операции). Основными причинами развития нетравматических внутримозговых гематом (НВМГ) явились: гипертоническая болезнь – в 30 (28,5%), артериальная аневризма (АА) – в 12 (11,4%), АВМ – в 20 (19,5%) случаях и другие причины у 8 (7,6%) пациентов. В остром периоде были прооперированы 38 (69,1%), в течение первых 5 суток – 5 (9,1%) и в сроки 10-14 дней – 12 (21,8%) пациентов. Выполнены следующие вмешательства: наружное вентрикулярное дренирование – 10, удаление сгустков крови из базальных цистерн – 1, клипирование сосудов – 7 и декомпрессивная трепанация черепа – 37. В группе оперированных пациентов летальность составила 9,1% (5 больных); смертность в группе консервативного лечения составила 40% (20 больных).

**Заключение:** более широкое использование современных и высокоинформативных методов визуализации увеличивает частоту выявления бессимптомных АВМ и артериальных аневризм (АА). Это, в свою очередь, способствует проведению лечебных мероприятий в относительно безопасный период болезни, тем самым, снижая частоту летальных исходов и серьёзных осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная аневризма, артериовенозная мальформация, дигитальная субтракционная ангиография, магнитно-резонансная ангиография, КТ-ангиография.

**Для цитирования:** Рахимов НО, Лукьянчиков ВА, Рахмонов ХД, Бердиев РН, Шоев СН, Давлатов МВ. Современные подходы в диагностике и лечении сосудистых заболеваний головного мозга. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-541-552>

## MODERN APPROACHES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES

N.O. RAKHIMOV<sup>1</sup>, V.A. LUKYANCHIKOV<sup>2,3</sup>, KH.D. RAKHMONOV<sup>1,4</sup>, R.N. BERDIEV<sup>4</sup>, S.N. SHOEV<sup>5</sup>, M.V. DAVLATOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Center of the Republic of Tajikistan «Shifobakhsh», Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> Department of Urgent Neurosurgery, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery and Neuroresuscitation, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>5</sup> Health Complex «Istiklol», Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To evaluate the results of diagnosis and treatment of patients with cerebrovascular diseases (CVD) using modern technologies.

**Methods:** The results of the diagnosis and treatment of 105 patients with CVD for the period from January 2018 to May 2022 were evaluated. The age of the patients ranged from 10 to 75 years. The Glasgow Coma (GCS) and Hunt-Hess (HHS) Scales were used to assess the severity of the disease. In patients with arteriovenous malformation (AVM), the Spetzler-Martin grading scale was used to determine the size, location, and drainage into the deep cerebral veins. The Fisher scale was used in all cases of subarachnoid hemorrhage (SAH). Additional research methods included computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and digital subtraction angiography (DSA).

**Results:** Of the 105 patients, operations were performed in 55, the remaining 50 patients underwent conservative treatment (due to refusal of surgery). The main reasons for the development of non-traumatic intracranial hematomas (NICH) were: hypertension – in 30 (28.5%) cases, arterial aneurysm (AA) – in 12 (11.4%) cases, AVM – in 20 (19.5%) cases and other causes in 8 (7.6%) patients. Out of 38 (69.1%) patients operated on during the acute period, 5 (9.1%) underwent surgery during the first 5 days, while 12 (21.8%) – were operated on within 10-14 days. The following interventions were



performed: external ventricular drainage – 10, removal of blood clots from the basal cisterns – 1, clipping of vessels – 7, and decompressive craniotomy – 37. In the group of operated patients, mortality was 9.1% (5 patients); mortality in the conservative treatment group constituted 40% (20 patients).

**Conclusion:** The wider use of modern and highly informative imaging methods resulted in increased detection of asymptomatic AVMs and AA. This, in turn, contributed to the application of adequate treatment techniques in a relatively safe period of the disease, thereby reducing the frequency of deaths and serious complications.

**Keywords:** Arterial aneurysm, arteriovenous malformation, digital subtraction angiography, magnetic resonance angiography, CT angiography.

**For citation:** Rakhimov NO, Lukyanchikov VA, Rakhmonov KhD, Berdiev RN, Shoev SN, Davlatov MV. Sovremennye podkhody v diagnostike i lechenii sosudistykh zabolevaniy golovnogogo mozga [Modern approaches in the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-541-552>

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, ввиду улучшения качества нейровизуализационных методов исследования, наблюдается увеличение количества больных с бессимптомным течением сосудистых заболеваний головного мозга, в частности, АВМ. Несмотря на это, риск возникновения кровоизлияния из АВМ достигает примерно 4% в год [1, 2], а риск рецидивного кровоизлияния в первые 12 месяцев в случае естественного течения заболевания составляет 6%, что неблагоприятно отражается на качестве жизни больных [3]. Прогностический исход при консервативном лечении в отдалённом периоде является неблагоприятным: частота случаев стойкой инвалидности составляет 48% среди пациентов с АВМ, при этом летальность от внутричерепных кровоизлияний составляет 23% [1].

Согласно результатам исследования, проведённого в рамках The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [3], частота летальных исходов в течение первых 30 суток после проведения хирургического вмешательства при аневризмах в остром периоде достигает 13,4%. Частота летальности и случаев стойкой инвалидности спустя 12 месяцев после хирургического вмешательства составляет 30,9%. У пациентов, которым выполнялись прямые хирургические вмешательства, частота летальных исходов в послеоперационном периоде составила 11% случаев, а частота случаев наступления стойкой инвалидности – 14,1% [4]. Было установлено, что эффективность хирургического лечения больных в отдалённом постгеморрагическом периоде оказалась заметно выше, однако при этом, имеется несколько факторов, негативно влияющих на риск развития осложнений в послеоперационном периоде, что осложняет выбор наиболее оптимального способа хирургического лечения у данной категории пациентов [5].

На фоне широкого применения в медицинской практике метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сосудов головного мозга (МСКТ-ангиография) и ДСА заметно улучшилась выявляемость внутричерепных аневризм, включая бессимптомных.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты диагностики и лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга путём внедрения современных технологий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные диагностики и лечения 105 пациентов с заболеваниями церебральных сосудов, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш» в период с января 2018 по май 2022 года. Возраст больных коле-

## INTRODUCTION

To date, due to the improvement in the quality of neuroimaging research methods, the number of patients with a diagnosed asymptomatic course of CVD, in particular, AVMs, significantly increased. Despite this, the risk of AVM hemorrhage reaches approximately 4% per year [1, 2], and the risk of recurrent hemorrhage in the first 12 months in the case of the natural course of the disease is 6%, which adversely affects the quality of life of patients [3]. The prognostic outcome of conservative treatment in the long-term period is unfavorable: the incidence of permanent disability is 48% among patients with AVMs, while mortality from intracranial hemorrhages (ICH) is 23% [1].

According to the results of a study conducted as part of The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [3], the death rate during the first 30 days after surgery for aneurysms in the acute period reached 13.4%. The rate of cases of permanent disability 12 months after surgery was 30.9%. In patients who underwent direct surgical interventions, the frequency of fatal outcomes in the postoperative period was 11% of cases, and the rate of permanent disability was 14.1% [4]. It was found that the effectiveness of surgical treatment of patients in the late posthemorrhagic period was significantly higher, however, there were several factors that negatively affected the risk of complications in the postoperative period, which makes it difficult to choose the most optimal method of surgical treatment in this category of patients [5].

With the widespread application of the method of multispiral computed tomography (MSCT) of cerebral vessels (MSCT angiography) and DSA in medical practice, the detection of intracranial aneurysms, including asymptomatic ones, has noticeably improved.

## PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the results of diagnosis and treatment of patients with CVD after the introduction of modern technologies.

## METHODS

The data on diagnostics and treatment of 105 patients with CVD who were treated in the neurosurgical department of the National Medical Center of the Republic of Tajikistan «Shifobakhsh» from January 2018 to May 2022 were analyzed. The age of the patients ranged from 10 to 75 years. There were 35 (33.3%) female patients, and 70 (72.7%) male patients. Among the observed patients, there was a prevalence of people of employable age – 75.2%. In all cases, patients underwent clinical

бался от 10 до 75 лет. Пациентов женского пола было 35 (33,3%), мужского – 70 (72,7%). Среди наблюдаемых пациентов отмечалось превалирование лиц трудоспособного возраста – 75,2% человек. Во всех случаях больным выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные исследования с использованием КТ на аппарате «Somatom Sensation 16» (Siemens, Germany) и МРТ, включая 3D и 4D реконструкцию мозговых сосудов, с помощью аппарата «Achieva 1,5T» (Philips, Holland). Также больным выполнялась ДСА на аппаратах «Innova 2000» и «Innova 3100» (GE, USA). Для оценки степени тяжести больных использовались ШКГ и Hunt & Hess Grade. У 8 пациентов с АВМ использована шкала R. Spetzler, N. Martin для определения размеров, локализации и характера дренирования в глубокие вены мозга. Шкала Fisher применялась во всех случаях САК. Также было уделено внимание сопутствующей соматической патологии. При МРТ- и КТ-исследованиях определяли расположение внутричерепной гематомы и её размеры, наличие перифокального отёка, внутрижелудочкового кровоизлияния и уровень смещения структур головного мозга.

Критерии включения в исследование: нетравматические внутричерепные гематомы (НВЧГ) супратенториального расположения; исходная балльная оценка сознания по ШКГ  $\geq 8$ ; объём НВЧГ гематомы  $>30 \text{ см}^3$ , пациенты в холодном и остром периоде кровоизлияния со степенью тяжести по шкале Hunt & Hess Grade I-III; пациенты с АВМ по шкале R. Spetzler, N. Martin III.

Критерии исключения: исходная балльная оценка сознания по ШКГ  $<8$ ; кровоизлияние в опухоль; наличие гемотампонады желудочков; острая закрытая (не сообщающаяся) гидроцефалия; кровоизлияние в ствол мозга и мозжечок; объём гематомы не более  $30 \text{ см}^3$ ; наличие декомпенсированной формы сопутствующего заболевания.

Среди 105 наблюдаемых больных операции были произведены у 55, остальные 50 пациентов либо их родственники отказались от проведения хирургического вмешательства, и с учётом оснащённости клиники и соответствующего опыта им в последующем проводилось лишь консервативное лечение. На момент госпитализации во всех случаях больным выполнялась КТ головного мозга, а в случае сомнения в отношении наличия разрыва аневризмы либо АВМ – КТ-ангиография (КТА). Консервативное лечение проводилось по стандартной методике, включая коррекцию функций жизненно важных органов, стабилизацию уровня артериального давления, профилактику вазоспазма, ишемии и отёка мозга [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном материале основными причинами развития НВЧГ явились: гипертоническая болезнь – в 30 (28,5%), артериальная аневризма (АА) – в 12 (11,4%), АВМ – в 20 (19,5%) случаях и другие причины у 8 (7,6%) пациентов. При этом, различные типы внутримозговых гематом (ВМГ) были обнаружены у 60 больных: латеральный (или путаменальный) – у 25 (41,7%) больных, медианный (или таламический) – у 13 (21,7%), субкортикальные (или лобарные) гематомы были выявлены у 22 (36,7%) больных. Выраженное базальное САК наблюдалось у 10 пациентов, у которых причиной развития кровоизлияния явился разрыв АА. Все больные подверглись хирургическому вмешательству. Из них в остром периоде были прооперированы 38 (69,1%) пациентов (в первые два дня по экстренным показаниям). Размеры ВМГ варьировали в пределах  $60\text{--}110 \text{ см}^3$ . В связи с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний у 10 больных вмешательство завершилось наружным вентрикулярным дренированием, а в 1 наблюдении (1,8%),

and laboratory instrumental examination using CT with the Somatom Sensation 16 (Siemens, Germany) and MRI, including 3D and 4D reconstruction of cerebral vessels, using the Achieva 1.5T (Philips, Netherlands). The patients also underwent DSA using the Innova 2000 and Innova 3100 (GE, USA). GCS and Hunt & Hess Grade were used to assess the severity of pathology. In 8 patients with AVM, the Spetzler-Martin grading scale was used to determine the size, location, and drainage pattern into the deep cerebral veins. The Fisher scale was used in all cases of SAH. Also, attention was paid to concomitant somatic pathology. MRI and CT studies determined the location of the intracranial hematoma and its size, the presence of perifocal edema, intraventricular hemorrhage, and the level of displacement of brain structures.

Criteria for inclusion in the study: non-traumatic intracranial hematomas (NICH) of supratentorial location; baseline GCS consciousness score  $\geq 8$ ; NICH hematoma volume  $>30 \text{ cm}^3$ , patients in the “cold” and acute period of hemorrhage with severity I-III according to the Hunt & Hess Grade; patients with AVM grade III according to Spetzler-Martin scale.

Exclusion criteria: initial GCS consciousness score  $<8$ ; hemorrhage into the tumor; the presence of ventricular hemotamponade; acute closed (non-communicating) hydrocephalus; hemorrhage in the brainstem and cerebellum; the volume of the hematoma less than  $30 \text{ cm}^3$ ; the presence of a decompensated form of concomitant disease.

Among the 105 observed patients, operations were performed in 55, the remaining 50 patients or their relatives rejected surgical intervention, and, taking into account the facilities of the hospital and the relevant experience, they subsequently underwent only conservative treatment. At the time of hospitalization, in all cases, patients underwent CT of the brain, and in case of doubt regarding the presence of a ruptured aneurysm or AVM, CT angiography (CTA) was performed. Conservative treatment was carried out according to the standard method, including correction of the functions of vital organs, stabilization of blood pressure, prevention of vasospasm, ischemia, and cerebral edema [6].

## RESULTS AND DISCUSSION

In the patients under investigation, the main reasons for the development of NICH were: hypertension – in 30 (28.5%) cases, AA – in 12 (11.4%) cases, AVM – in 20 (19.5%) cases, and other causes in 8 (7.6%) patients. At the same time, various types of intracerebral hematomas were found in 60 patients: lateral (or putaminal) – in 25 (41.7%) patients, median (or thalamic) – in 13 (21.7%), subcortical (or lobar) – in 22 (36.7%) patients. Pronounced basal SAH was observed in 10 patients in whom the AA rupture was the cause of hemorrhage. All patients underwent surgical interventions. Of these, 38 (69.1%) patients were operated on in the acute period (in the first two days for emergency indications). The sizes of intracerebral hematomas varied between 60 and  $110 \text{ cm}^3$ . Due to the presence of intraventricular hemorrhages in 10 patients, the intervention ended with external ventricular drainage, and in 1 observation (1.8%), when pronounced basal SAH was detected, blood clots were removed from the basal cisterns of the brain with an injection of fibrinolytic agents into them.

Open-type microsurgical interventions were performed in 7 (12.7%) patients, with clipping of the anterior communicating ar-

когда было обнаружено выраженное базальное САК, было выполнено удаление кровяных сгустков из базальных цистерн головного мозга с введением в них фибринолитических средств.

Микрохирургические вмешательства открытого типа проведены 7 (12,7%) пациентам, при этом произведено клипирование передней соединительной артерии – в 5 и средней мозговой артерии – в 2 случаях по поводу АА.

У 5 (9,1%) больных на фоне кровоизлияния АВМ, сопровождавшегося формированием ВМГ с прорывом в желудочковую систему, оперативное вмешательство проведено на 5 сутки после стабилизации состояния. Операции на 10-14 сутки выполнены у 12 (21,8%) больных с объемом гематомы в подострой стадии (60-90 см<sup>3</sup>) с использованием нейроэндоскопической техники. В остальных 37 случаях проводилась открытая операция – декомпрессивная трепанация черепа. Среди оперированных больных летальность наблюдалась в 5 (9,1%) наблюдениях, исходная тяжесть состояния которых соответствовала 7 баллам по ШКГ. Причиной летальных исходов явилось развитие ишемии и отека головного мозга. В остальных случаях отмечались удовлетворительные результаты.

Установлено, что наиболее часто улучшение функциональных показателей отмечалось после проведения ранних хирургических вмешательств с удалением гематомы, а наименьшее улучшение функциональных показателей наблюдалось после проведения консервативной терапии. Стоит отметить, что частота случаев со значительными неврологическими нарушениями, являвшихся причиной стойкой инвалидизации (исходы 3 и 4 по mRS – Modified Rankin Scale), была выше среди пациентов с поздним проведением хирургических вмешательств и при консервативном методе лечения. Летальность в группе консервативного лечения составила 40% (20 больных). Причинами летальных исходов явились большая неудаленная гематома, ишемия и отек с последующей дислокацией головного мозга.

Основным клиническим проявлением у обследованных пациентов на момент госпитализации в 66% случаев являлось внутримозговое кровоизлияние, либо выявление при КТ признаков перенесенного инсульта. По данным других авторов, частота случаев обнаружения признаков кровоизлияния у больных с АВМ составляет 50-70% [7, 8]. Во многих случаях у больных с сосудистыми мальформациями имеется высокая степень хирургического риска согласно классификации R. Spetzler, N. Martin, в то же время имеется прямая корреляционная связь между уровнем риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения и размерами АВМ [9].

Основными факторами, оказывающими влияние на исход патологии у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, являются: возраст пациента, размеры очагов кровоизлияния, балльная оценка по ШКГ при госпитализации. С целью оценки прогноза исхода заболевания используется показатель К, который определяется по формуле [10, 11]:

$$K=10 \times \text{ШКГ} - \text{возраст} - 0,64 \times \text{объем},$$

при этом, высокие показатели К свидетельствуют о более благоприятном исходе патологии.

По данным диагностических центров «Нурафзо», «Нури Сами» и «Арасту Асри XXI», в городе Душанбе число ежегодно проводимых КТ и МРТ головного мозга при различной патологии превышает 15000. Только с 2018 по 2022 годы было выполнено около 16150 исследований при сосудистых заболеваниях головного мозга, при этом в 1700 случаях применялось внутривенное болюсное контрастирование. В течение последнего года, по данным Национального медицинского центра РТ, принимающего на

tery in 5 cases and the middle cerebral artery – in 2 cases for АА.

In 5 (9.1%) patients against the background of АVM hemorrhage, accompanied by the formation of intracerebral hematoma with a breakthrough into the ventricular system, surgical intervention was performed on the 5<sup>th</sup> day after stabilization of the condition. Operations on days 10-14 were performed in 12 (21.8%) patients with 60-90 cm<sup>3</sup> hematoma volume in the subacute stage, using neuroendoscopic techniques. In the remaining 37 cases, an open operation was performed - decompressive craniotomy. Among the operated patients, lethality was observed in 5 (9.1%) cases, whose initial severity of the condition corresponded to 7 points according to the GCS. The cause of death was the development of ischemia and cerebral edema. In other cases, satisfactory results were obtained.

It was found that the most often improvement in functional parameters was noted after early surgical interventions with the removal of the hematoma, and the smallest improvement in functional parameters was observed after conservative therapy. It is worth noting that the frequency of cases with significant neurological disorders that caused permanent disability (outcomes 3 and 4 according to mRS – Modified Rankin Scale) was higher among patients with late surgical interventions and with a conservative method of treatment. Mortality in the conservative treatment group was 40% (20 patients). The causes of death were a large unremoved hematoma, ischemia, and edema, followed by dislocation of the brain.

The main clinical manifestation in the examined patients at the time of hospitalization in 66% of cases was ICH, or the detection of signs of a stroke on CT scan. According to other authors, the incidence of signs of hemorrhage in patients with АVMs was 50-70% [7, 8]. In many cases, patients with vascular malformations have a high degree of surgical risk according to the Spetzler-Martin grading scale, while at the same time, there is a direct correlation between the risk level of acute cerebrovascular accident and the size of the АVM [9].

The main factors influencing the outcome of the pathology in patients with intracerebral hematoma are: the age of the patient, the size of the hemorrhage foci, and the GCS score during hospitalization. In order to assess the prognosis of the outcome of the disease, the K indicator was determined by the formula [10, 11]:

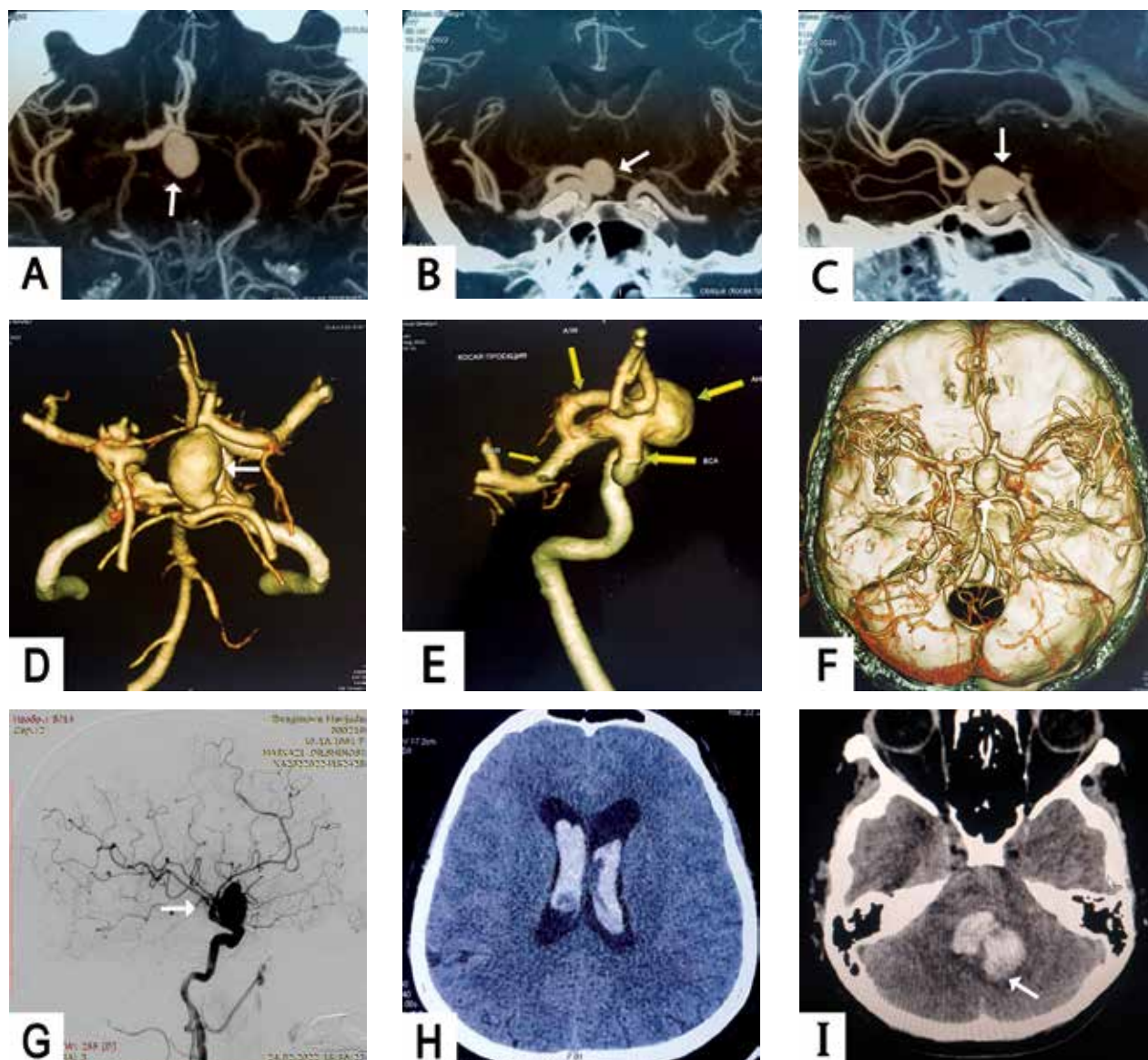
$$K=10 \times \text{GCS} - \text{age} - 0.64 \times \text{volume}.$$

High K values indicated a more favorable outcome of the pathology.

According to the diagnostic centers "Nurafzo", "Nuri Samo" and "Arastu Asri XXI" in the city of Dushanbe, the number of annual CT and MRI scans of the brain for various pathologies exceeds 15,000. Only from 2018 to 2022, about 16,150 studies of CVD were performed, among which in 1,700 cases intravenous bolus contrast was used. Over the past year, according to the National Medical Center of the Republic of Tajikistan, which takes over the majority of patients with CVD, the number of newly diagnosed patients with vascular malformations and aneurysms amounted to 15 people. There is a trend of an increased number of diagnosed cases, which is apparently due to the wider availability of modern diagnostic methods.

AA can be detected using DSA, CTA, and MRA methods (Fig. 1-3). The first method, until recently, was considered the "gold





**Рис. 1** А-С – спиральная КТА в 3 проекциях: АА супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии. D, E – 4D-MRA сосудов головного мозга в прямой и боковой проекциях. F – 3D-КТА. G – каротидная ангиограмма: крупная мешотчатая АА. H – СКТ, аксиальный срез: кровоизлияние в боковые желудочки. I – СКТ, аксиальный срез: кровоизлияние в IV желудочек

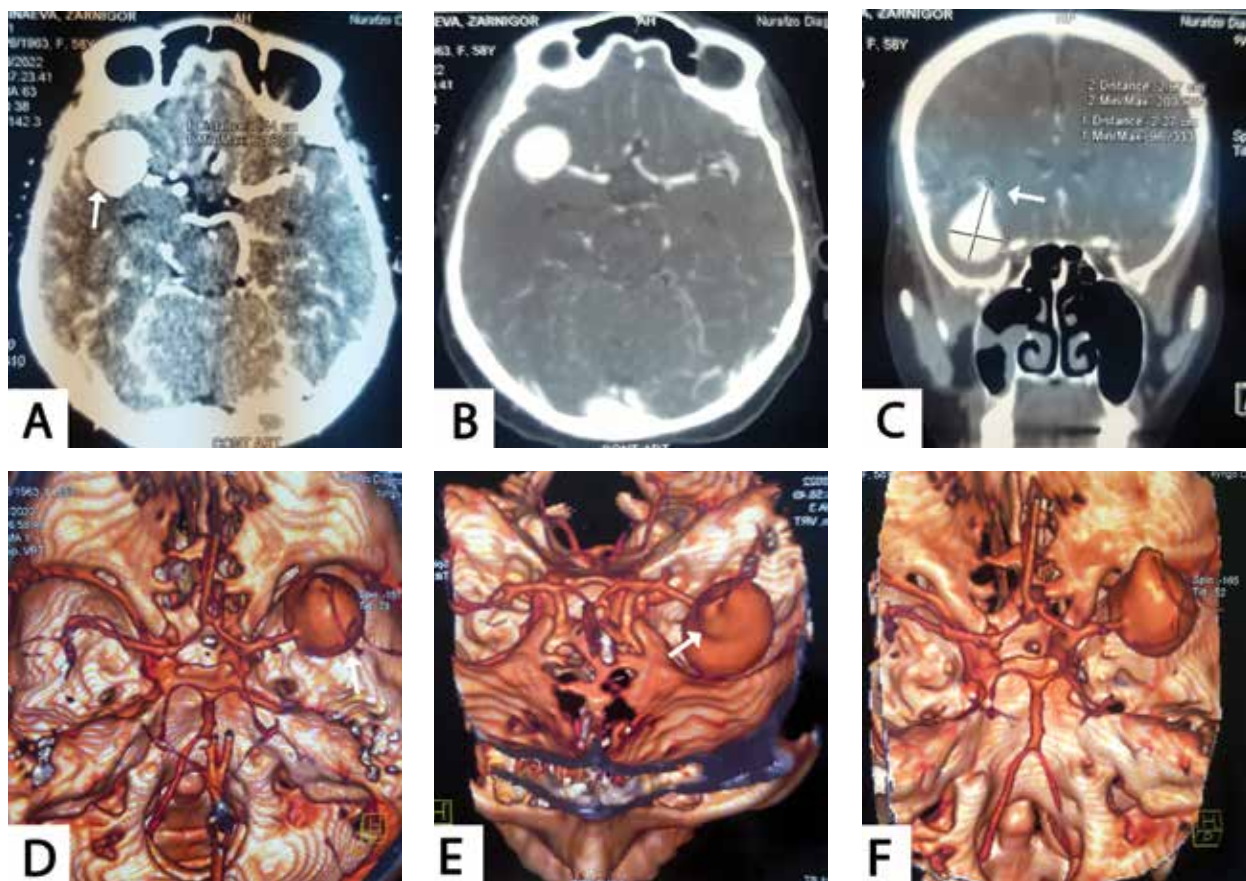
**Fig. 1** A-C – spiral CTA in 3 projections: AA of the supraclinoid section of the ICA. D, E – 4D-MRA of cerebral vessels in frontal and lateral projections. F – 3D-CTA. G – carotid angiogram: large saccular AA. H – SCT, axial view: hemorrhage in the lateral ventricles. I – SCT, axial view: hemorrhage in the 4<sup>th</sup> ventricle

себя основное количество больных с цереброваскулярной патологией, количество вновь выявленных больных с сосудистыми мальформациями и аневризмами составило 15 человек, при этом отмечалась тенденция к последующему росту частоты встречаемости данного заболевания, что, по всей видимости, обусловлено с улучшением доступности современных методов диагностики.

АА можно обнаружить при использовании методов ДСА, КТА и МРА (рис. 1-3). Первый метод до недавнего времени считался «золотым стандартом» при диагностике АА. Но, к сожалению, данный способ диагностики невозможно использовать в амбулаторных условиях. Чувствительность КТА, позволяющей получить 3D изображение, составляет от 87% до 97%, а её специфичность достигает до 100%. При МРА эти характерные показатели практически аналогичны КТА и составляют 74-100% и 76-100%, соответственно. С помощью КТА с 3D реконструкцией можно исследовать

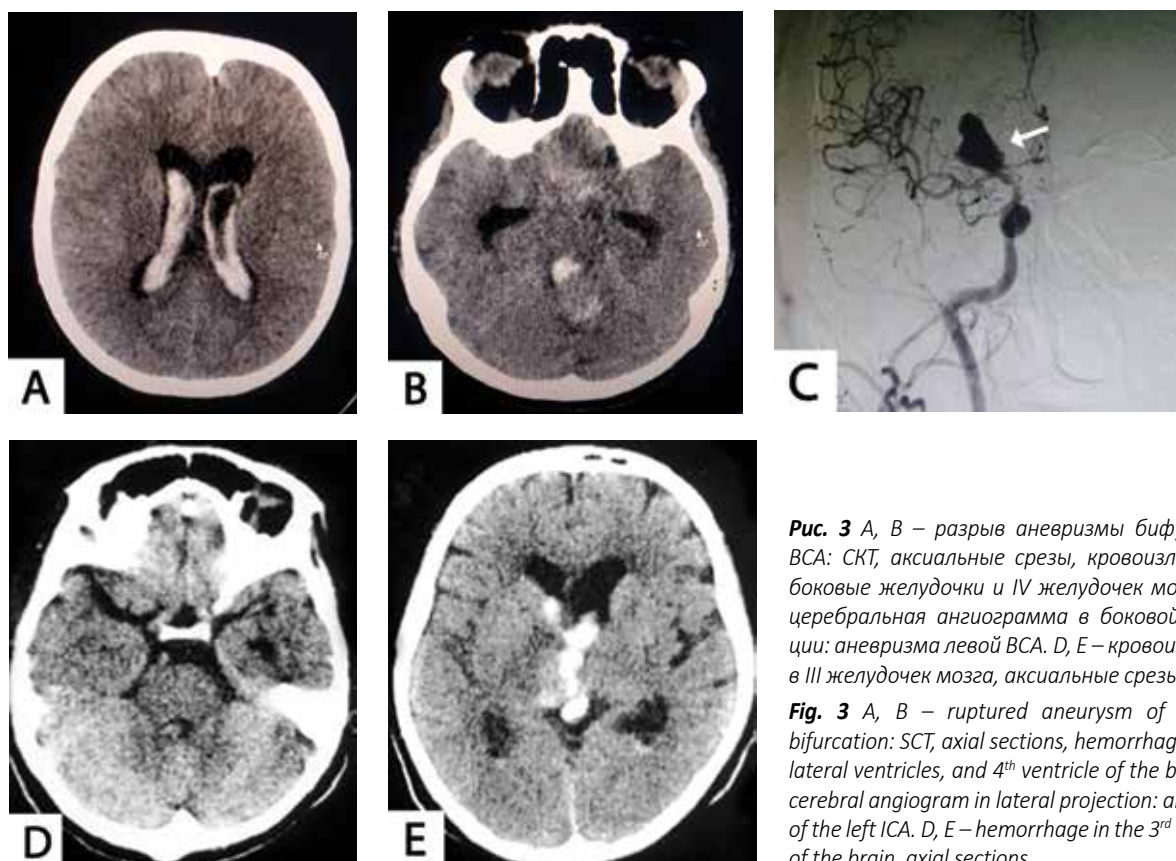
standard" in the diagnosis of AA. But, unfortunately, this diagnostic method cannot be used in outpatient clinics. The sensitivity of CTA, which makes it possible to obtain a 3D image, ranges from 87% to 97%, and its specificity reaches 100%. With MRA, these characteristic indicators are almost similar to CTA and are 74-100% and 76-100%, respectively. With the help of CTA with 3D reconstruction, it is possible to assess the relative spatial position of AA, cerebral vessels, and bone structures, due to which this diagnostic method is preferable when determining the tactics of surgical intervention in patients with AA of enormous size located in hard-to-reach places (the ophthalmic area of the ICA, vertebrobasilar area). Using 4D-CT and 4D-MRI, one can assess the state of hemodynamics in the AA and determine the presence of hemodynamic risk factors that can adversely affect the outcome





**Рис. 2** АА средней мозговой артерии. А-С – КТ головного мозга в 2 проекциях. D-F – 3D-КТА реконструкция

**Fig. 2** AA of the MCA. A-C – CT scan of the brain in 2 projections. D-F – 3D-CTA reconstruction



**Рис. 3** А, В – разрыв аневризмы бифуркации ВСА: СКТ, аксиальные срезы, кровоизлияния в боковые желудочки и IV желудочек мозга. С – церебральная ангиограмма в боковой проекции: аневризма левой ВСА. D, E – кровоизлияние в III желудочек мозга, аксиальные срезы

**Fig. 3** A, B – ruptured aneurysm of the ICA bifurcation: SCT, axial sections, hemorrhages in the lateral ventricles, and 4<sup>th</sup> ventricle of the brain. C – cerebral angiogram in lateral projection: aneurysm of the left ICA. D, E – hemorrhage in the 3<sup>rd</sup> ventricle of the brain, axial sections

пространственное взаимное расположение АА, сосудов головного мозга и костных структур, благодаря чему этот способ диагностики является более предпочтительным при определении тактики оперативного вмешательства у пациентов с АА огромных размеров, расположенных в труднодоступных местах (область офтальмического участка внутренней сонной артерии, вертебробазилярный бассейн). С помощью 4D-КТ и 4D-MPT можно оценить состояние гемодинамики в АА и определить наличие гемодинамических факторов риска, которые могут оказать неблагоприятное влияние на исход заболевания, а именно риск увеличения и разрыва аневризмы [12].

Следует отметить, что при неразорвавшихся АА высок риск внезапного возникновения внутричерепного кровоизлияния, которое может привести к летальному исходу в 30% случаев в течение первых 24 часов и в 50% случаев – в течение 30 дней после состоявшегося разрыва. Для прогнозирования риска разрыва АА оцениваются имеющиеся факторы риска. К таковым относятся большой (>7 мм) размер АА; аневризмы, имеющие продолговатую форму; обнаружение дивертикулов купола; локализация аневризмы в области боковой стенки сосуда и угол отклонения АА от сосудистой оси >112° [13, 14].

Кроме анатомических, к факторам риска разрыва АА относят и гемодинамические особенности. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос влияния на возможный разрыв АА скорости кровотока в поражённой аневризмой артерии, уровня пристеночного смещения и характера кровотока в самой АА. Особенности гемодинамики в поражённой аневризмой артерии исследуются с помощью 4D-КТА и 4D-MRA. Во многих случаях такие исследования носили экспериментальный характер. С помощью 4D-MRA, которая, в силу своей новизны, ещё не имеет широкого применения в клинической практике, можно определить тип гемодинамики в АА и дифференцировать аневризмы, у которых предполагается высокая степень риска их разрыва [8].

До недавнего времени ДСА считалась «золотым стандартом» диагностики сосудистых мальформаций (рис. 4С, Е; 5Е) [15]. Особенно это касается оценки эффективности клипирования АА головного мозга [16], однако из-за инвазивности и высокой себестоимости проведение данного метода исследования на сегодняшний день рекомендуется не во всех случаях, так как существует более адекватный и альтернативный метод диагностики – КТА. В то же время чувствительность последнего во многом зависит от различного рода артефактов, обусловленных наличием металлических клипс. Ряд авторов отмечает, что выполнение КТА после наложения клипс на сосудистые аневризмы является неинформативным в 28,6-34% наблюдениях, прежде всего, при наличии оставшейся функционирующей части размерами до 2 мм. Было установлено, что подавляющее число артефактов, обнаруженных при КТА, наблюдается в случае применения клипс из кобальта [17, 18]. Огромное значение имеет мониторинг эффективности выключения АА после проведения оперативных вмешательств. По данным ряда авторов, неадекватное клипирование АА головного мозга имеет место в 5,2-8,2% [19], а наличие внутричерепных кровоизлияний обнаруживается в 1-2% случаев [20, 21].

Благодаря внедрению современных технологий, значительно улучшилось качество визуализации с помощью КТА после проведения клипирования. Так, заметно снизилось число артефактов после внедрения современных протоколов и порядка проведения сканирующего исследования (metal artifact reduction software, MARs) [22-24], при использовании двухэнергетического (dual-energy) КТ-оборудования [25], при выполнении 4D КТА [24]. Было выявлено, что диагностическая ценность метода МРТ исследова-

of the disease, namely the risk of aneurysm enlargement and rupture [12].

It should be noted that with unruptured AA, there is a high risk of sudden onset of ICH, which can be fatal in 30% of cases during the first 24 hours and in 50% of cases within 30 days after the rupture. To predict the risk of AA rupture, existing risk factors are evaluated. These include large (>7 mm) size AA; aneurysms that have an oblong shape; detection of dome diverticula; localization of the aneurysm in the area of the lateral wall of the vessel and the angle of deviation of the AA from the vascular axis >112° [13, 14].

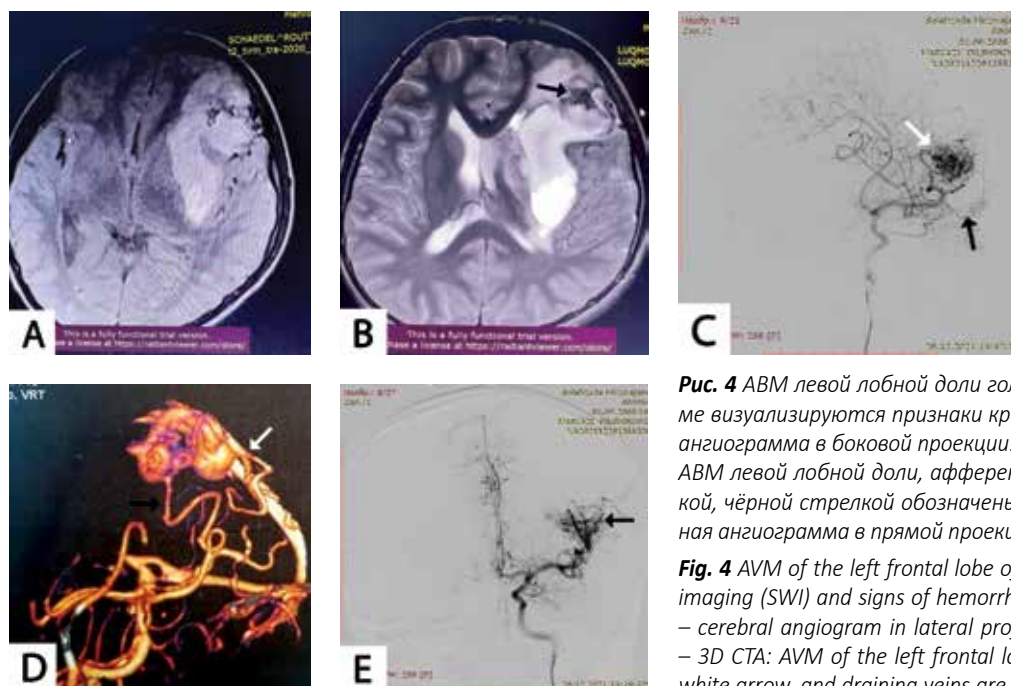
In addition to anatomical factors, hemodynamic features are also among the risk factors for AA rupture. To date, the question of the influence of the blood flow velocity on the possible rupture of the AA, the level of wall displacement, and the nature of the blood flow in the AA itself are widely discussed. Features of hemodynamics in the artery affected by aneurysm are examined using 4D-CTA and 4D-MRA. In many cases, such studies were pilot projects by nature. With the help of 4D-MRA, which, due to its novelty, is not yet widely used in clinical practice, it was possible to determine the type of hemodynamics in AA and differentiate aneurysms that are at high risk of rupture [8].

Until recently, DSA was considered the “gold standard” for diagnosing vascular malformations (Fig. 4C, E; 5F) [15]. This is especially true for evaluating the effectiveness of brain AA clipping [16], however, due to the invasiveness and high cost, this research method is not recommended today in all cases, since there is a more adequate alternative diagnostic method, such as CTA. At the same time, the sensitivity of the latter largely depends on various kinds of artifacts caused by the presence of metal clips. A number of authors note that performing CTA after applying clips to vascular aneurysms is uninformative in 28.6-34% of cases, primarily in the presence of the remaining functioning part up to 2 mm in size. It was found that the vast majority of artifacts found during CTA are observed in the case of the use of cobalt clips [17, 18]. Of great importance is the monitoring of the effectiveness of switching off AA after surgical interventions. According to a number of authors, inadequate clipping of brain AA occurs in 5.2-8.2% [19], and the presence of intracerebral hemorrhage is detected in 1-2% of cases [20, 21].

Due to the introduction of modern technologies, the quality of visualization with CTA after clipping has significantly improved. Thus, the number of artifacts has significantly decreased after the introduction of modern protocols and the procedure for conducting a scanning study (metal artifact reduction software, MARs) [22-24], when using dual-energy CT equipment [25], when performing 4D CTA [24]. It was found that the diagnostic value of the MRI study after clipping of vessels was lower than with CTA, since the use of clips made of titanium material preserves artifacts [24]. According to the classification of artifacts caused by clipping of vessels given in the literature, during CTA examination the most commonly obtained findings were without reference to vascular beds [23-25].

CT examination is considered the initial method of imaging diagnostics in the presence of clinical manifestations of vascular hemorrhage. This method allows for determining the fresh signs of hemorrhage, defined as a signal of increased intensity. The sensitivity of this method is 90% and higher [26]. Using a non-contrast CT scan, it is possible to determine such additional





**Рис. 4** АВМ левой лобной доли головного мозга: МРТ-SWI и в T2 режиме визуализируются признаки кровоизлияния (А, В). С – церебральная ангиограмма в боковой проекции: АВМ левой лобной доли. D – 3D КТА: АВМ левой лобной доли, афферентные сосуды указаны белой стрелкой, чёрной стрелкой обозначены дренирующие вены. Е – церебральная ангиограмма в прямой проекции: АВМ левой лобной доли

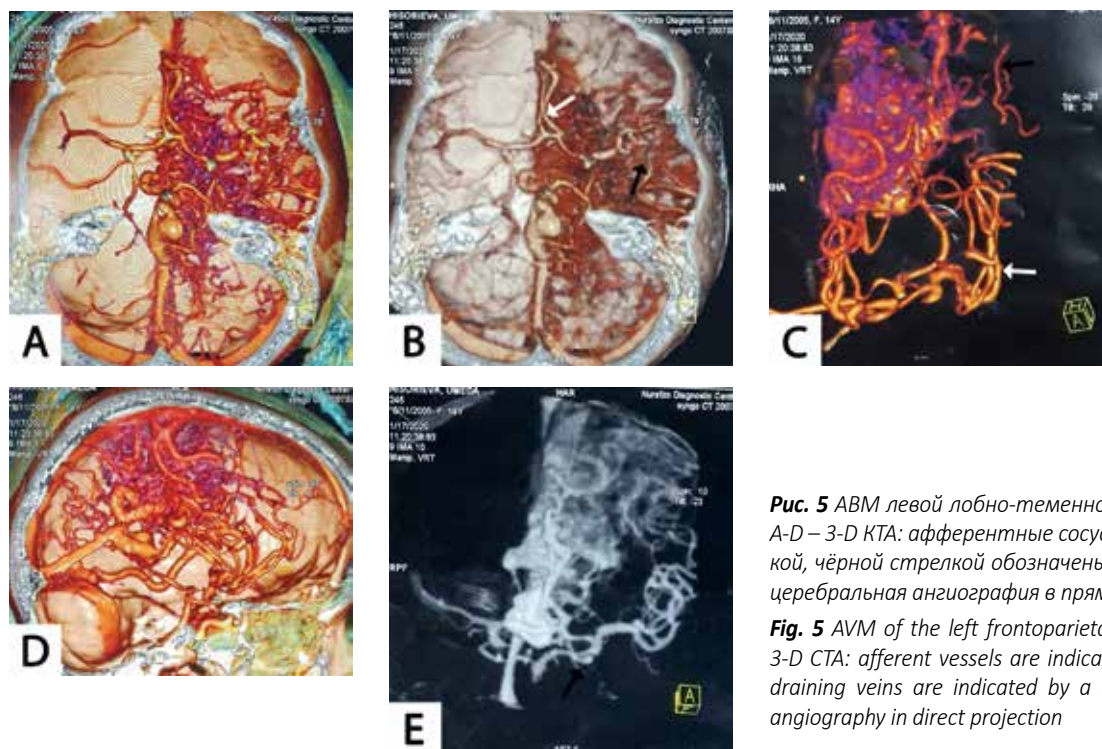
**Fig. 4** AVM of the left frontal lobe of the brain: MRI-susceptibility weighted imaging (SWI) and signs of hemorrhage are visualized in T2 mode (A, B). C – cerebral angiogram in lateral projection: AVM of the left frontal lobe. D – 3D CTA: AVM of the left frontal lobe, afferent vessels are indicated by a white arrow, and draining veins are indicated by a black arrow. E – cerebral angiogram in direct projection: AVM of the left frontal lobe

ния после клипирования сосудов оказалась ниже, чем при КТА, так как при применении клипс из титанового материала отмечается сохранение артефактов [24]. Согласно приведённой в литературных источниках классификации артефактов, обусловленных клипированием сосудов, при КТА исследовании чаще наблюдаются градации без привязки к сосудистым бассейнам [23-25].

КТ-исследование считается первоначальным методом визуализационной диагностики при наличии клинических проявлений сосудистого кровоизлияния. Данный метод позволяет определить свежие признаки кровоизлияния, определяемые в виде сигнала повышенной интенсивности. Чувствительность данного способа

signs of the presence of vascular malformations as dilation and calcification of the vessels located in the area of hemorrhage. In addition, the blood distribution pattern may be an indirect sign of the presence of vascular malformation. For example, in contrast to hemorrhagic stroke, which is characterized by a deeper location, hemorrhages from AVMs are characterized by superficial localization [27].

In the asymptomatic course of hemorrhage, in most cases, an MRI of the brain is initially performed. In the course of CT and MRI of the brain, AVMs are determined as volumetric formations with blurred contours within the boundaries of the cere-



**Рис. 5** АВМ левой лобно-теменной доли головного мозга. А-Д – 3-D КТА: афферентные сосуды указаны белой стрелкой, чёрной стрелкой обозначены дренирующие вены. Е – церебральная ангиография в прямой проекции

**Fig. 5** AVM of the left frontoparietal lobe of the brain. A-D – 3-D CTA: afferent vessels are indicated by a white arrow, and draining veins are indicated by a black arrow. E – cerebral angiography in direct projection

составляет 90% и выше [26]. С помощью бесконтрастного КТ-исследования можно определить такие дополнительные признаки наличия сосудистых мальформаций, как расширение и кальцинация сосудов, расположенных в зоне кровоизлияния. Помимо этого, косвенным признаком наличия сосудистой мальформации может являться характер распространения крови. Например, в отличие от геморрагического инсульта, характеризующегося более глубоким расположением, при кровоизлияниях из АВМ отмечается поверхностная их локализация [27].

При бессимптомном течении кровоизлияния в большинстве случаев первоначально выполняется МРТ головного мозга. В ходе проведения КТ и МРТ головного мозга АВМ определяются в виде объёмных образований, имеющих нечёткие контуры в границах мозговых полушарий. Визуализация АВМ на T1 и T2-ВИ МРТ представлено в виде сигнала низкой интенсивности, а в режиме Flair (режим с подавлением сигнала свободной воды) наблюдается наличие «пустоты» в локальных сосудах. С помощью МРТ можно полноценно изучить расположенную вокруг АВМ структуру мозговой паренхимы. С целью обнаружения мелких очагов кровоизлияния и определения экстрацеллюлярного гемосидерина, не визуализируемого при стандартных режимах МРТ, необходимо применение МРТ с высокоразрешающей способностью в режимах, обладающих чувствительностью к железу, каковыми являются T2-градиентное эхо (GRE) и SWI. Усиление сигнала, отмечаемого в режиме Flair, говорит о наличии глиоза [7, 8].

Таким образом, мы надеемся, что эта публикация может быть полезной для тех, кто интересуется АВМ и АА в целом, а также для клиницистов и учёных, которые, возможно, дополнят разнообразный арсенал описанных здесь методов диагностики и лечения АВМ и АА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более широкое использование современных и высокоинформативных методов визуализации увеличивает частоту выявления бессимптомных АВМ и АА. Это, в свою очередь, способствует проведению лечебных мероприятий в относительно безопасный период болезни, тем самым, снижая частоту летальных исходов и серьёзных осложнений.

bral hemispheres. Visualization of AVMs on T1 and T2-WI MRI is presented as a low-intensity signal, and in the FLAIR mode (fluid attenuated inversion recovery), the regional vessels look “empty”. With the help of MRI, it is possible to fully examine the structure of the brain parenchyma located around the AVM. In order to detect small foci of hemorrhage and to identify extracellular hemosiderin that is not visualized with standard MRI modes, it is necessary to use high-resolution MRI in iron-sensitive modes, which are T2-weighted gradient echo (GRE) and SWI. An increase in the signal observed in the FLAIR mode indicates the presence of gliosis [7, 8].

Thus, we hope that this publication may be useful for those interested in AVMs and AA in general, as well as for clinicians and scientists, who may add to the diverse arsenal of methods for diagnosing and treating AVMs and AA described here.

## CONCLUSION

Wider use of modern and highly informative imaging methods increases the frequency of detection of asymptomatic AVMs and AA. This, in turn, contributes to the implementation of treatment techniques in a relatively safe period of the disease, thereby reducing the incidence of deaths and serious complications.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов ВВ, Дашьян ВГ, Левченко ОВ, Природов АВ, Годков ИМ, Дмитриев АЮ, и др. Новые технологии в хирургии нетравматических внутримозговых кровоизлияний. *Неотложная медицинская помощь*. 2013;3:48-54.
2. Крылов ВВ (ред.) *Хирургия аневризм головного мозга. Т. 1*. Москва, РФ: ИП Т.А. Алексеева; 2011. 419 с.
3. Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract* 2013;3(2):99-108. <https://doi.org/10.1212/CPI.0b013e31828d9f6b>
4. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014;13(4):393-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
5. Rashad S, Hassan T, Aziz W, Marei A. Carotid artery occlusion for the treatment of symptomatic giant carotid aneurysms: A proposal of classification and surgical protocol. *Neurosurg Rev*. 2014;37(3):501-11.
6. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organization (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Stroke*. 2014;9(7):840-55. <https://doi.org/10.1111/ijis.12309>

## REFERENCES

1. Krylov VV, Dashyan VG, Levchenko OV, Prirodov AV, Godkov IM, Dmitriev AYU, i dr. Novye tekhnologii v khirurgii netravmaticheskikh vnutricherepnykh krovoizliyaniy [New technologies in surgery of nontraumatic intracranial hemorrhage]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2013;3:48-54.
2. Krylov VV (red.) *Khirurgiya anevrizm golovnogogo mozga. T. I [Surgery for cerebral aneurysms. Vol. I]*. Moscow, RF: IP T.A. Alekseeva; 2011. 419 p.
3. Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract* 2013;3(2):99-108. <https://doi.org/10.1212/CPI.0b013e31828d9f6b>
4. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014;13(4):393-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
5. Rashad S, Hassan T, Aziz W, Marei A. Carotid artery occlusion for the treatment of symptomatic giant carotid aneurysms: A proposal of classification and surgical protocol. *Neurosurg Rev*. 2014;37(3):501-11.
6. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organization (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Stroke*. 2014;9(7):840-55. <https://doi.org/10.1111/ijis.12309>



7. Gaab MR. Intracerebral hemorrhages from cerebral arteriovenous malformations: Prognostic grading. *World Neurosurgery*. 2016;93:471-3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.068>
8. Solomon RA, Connolly ES. Arteriovenous malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2017;376:1859-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607407>
9. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65(3):476-83. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.4.0476>
10. Mendelow AD, Gregson BA, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH II): A randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.
11. De Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2020;24(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2749-2>
12. Abia AA, Lawton MT. Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: An experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1364-77.
13. Hasegawa K, Fix ML, Wendell L, Schwab K, Ay H, Smith EE, et al. Ischemic-appearing electrocardiographic changes predict myocardial injury in patients with intracerebral hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2012;30:545-52.
14. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, et al. Cerecyte coil trial: Angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils. *Stroke*. 2012;43(10):2544-50.
15. Mossa-Basha M, Chen J, Gandhi D. Imaging of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2012;23(1):27-42.
16. Roach CJ, Russell CL, Hanson EH, Bluett B, Orrison WJ. Appearance and impact of post-operative intracranial clips and coils on whole-brain CT angiography and perfusion. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):960-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.118>
17. Uricchio M, Gupta S, Jakowenko N, Levito M, Vu N, Doucette J, et al. Computed tomography angiography versus digital subtraction angiography for postclipping aneurysm obliteration detection. *Stroke*. 2019;50(2):381-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023614>
18. Patino M, Prochowski A, Agrawal MD, Simeone FJ, Gupta R, Hahn PF, et al. Material separation using dual-energy CT: Current and emerging applications. *Radiographics*. 2016;36(4):1087-105.
19. Brown MA, Parish J, Guandique CF, Payner TD, Horner T, Leipzig T, et al. A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(3):819-24. <https://doi.org/10.3171/2016.2.JNS152059>
20. Gawlitza M, Januel AC, Tall P, Bonneville F, Cognard C. Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: A single-center series with special emphasis on covered cortical branches and perforating arteries. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:481-7.
21. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214)
22. Крылов ВВ, Григорьева ЕВ. *КТ-ангиография аневризм головного мозга*. Москва, РФ: Принт-Студио; 2020. 216 с.
23. Bier G, Bongers MN, Hempel JM, Orgel A, Hauser TK, Ernmann U, et al. Follow-up CT and CT angiography after intracranial aneurysm clipping and coiling-improved image quality by iterative metal artifact reduction. *Neuroradiology*. 2017;59(7):649-54. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1855-6>
24. Kimura Y, Mikami T, Miyata K, Suzuki H, Hirano T, Komatsu K, et al. Vascular assessment after clipping surgery using four-dimensional CT angiography. *Neurosurgical Review*. 2019;42(1):107-14. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0962-0>
25. Dunet V, Bernasconi M, Hajdu SD, Meuli RA, Daniel RT, Zerlauth JB. Impact of metal artifact reduction software on image quality of gemstone spectral imaging dual-energy cerebral CT angiography after intracranial aneurysm clipping. *Neuroradiology*. 2017;59(9):845-52. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1871-6>
26. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):444-51.
7. Gaab MR. Intracerebral hemorrhages from cerebral arteriovenous malformations: Prognostic grading. *World Neurosurgery*. 2016;93:471-3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.068>
8. Solomon RA, Connolly ES. Arteriovenous malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2017;376:1859-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607407>
9. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65(3):476-83. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.4.0476>
10. Mendelow AD, Gregson BA, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH II): A randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.
11. De Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2020;24(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2749-2>
12. Abia AA, Lawton MT. Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: An experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1364-77.
13. Hasegawa K, Fix ML, Wendell L, Schwab K, Ay H, Smith EE, et al. Ischemic-appearing electrocardiographic changes predict myocardial injury in patients with intracerebral hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2012;30:545-52.
14. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, et al. Cerecyte coil trial: Angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils. *Stroke*. 2012;43(10):2544-50.
15. Mossa-Basha M, Chen J, Gandhi D. Imaging of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2012;23(1):27-42.
16. Roach CJ, Russell CL, Hanson EH, Bluett B, Orrison WJ. Appearance and impact of post-operative intracranial clips and coils on whole-brain CT angiography and perfusion. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):960-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.118>
17. Uricchio M, Gupta S, Jakowenko N, Levito M, Vu N, Doucette J, et al. Computed tomography angiography versus digital subtraction angiography for postclipping aneurysm obliteration detection. *Stroke*. 2019;50(2):381-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023614>
18. Patino M, Prochowski A, Agrawal MD, Simeone FJ, Gupta R, Hahn PF, et al. Material separation using dual-energy CT: Current and emerging applications. *Radiographics*. 2016;36(4):1087-105.
19. Brown MA, Parish J, Guandique CF, Payner TD, Horner T, Leipzig T, et al. A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(3):819-24. <https://doi.org/10.3171/2016.2.JNS152059>
20. Gawlitza M, Januel AC, Tall P, Bonneville F, Cognard C. Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: A single-center series with special emphasis on covered cortical branches and perforating arteries. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:481-7.
21. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214)
22. Krylov VV, Grigorieva EV. *КТ-ангиография аневризм головного мозга [CT angiography of cerebral aneurysms]*. Moscow, RF: Print-Studio; 2020. 216 p.
23. Bier G, Bongers MN, Hempel JM, Orgel A, Hauser TK, Ernmann U, et al. Follow-up CT and CT angiography after intracranial aneurysm clipping and coiling-improved image quality by iterative metal artifact reduction. *Neuroradiology*. 2017;59(7):649-54. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1855-6>
24. Kimura Y, Mikami T, Miyata K, Suzuki H, Hirano T, Komatsu K, et al. Vascular assessment after clipping surgery using four-dimensional CT angiography. *Neurosurgical Review*. 2019;42(1):107-14. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0962-0>
25. Dunet V, Bernasconi M, Hajdu SD, Meuli RA, Daniel RT, Zerlauth JB. Impact of metal artifact reduction software on image quality of gemstone spectral imaging dual-energy cerebral CT angiography after intracranial aneurysm clipping. *Neuroradiology*. 2017;59(9):845-52. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1871-6>
26. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):444-51.

27. Palm F, Henschke N, Wolf J, Zimmer K, Safer A, Schröder RJ, et al. Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuSSt): Incidence, aetiology, functional outcome and mortality. *J Neurol.* 2013;260:2541-50. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7013-0>

27. Palm F, Henschke N, Wolf J, Zimmer K, Safer A, Schröder RJ, et al. Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuSSt): Incidence, aetiology, functional outcome and mortality. *J Neurol.* 2013;260:2541-50. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7013-0>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Рахимов Нарзулло Одинаевич**, кандидат медицинских наук, врач нейрохирург, Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш»

ORCID ID: 0000-0002-8471-1808

E-mail: narzullorahimov91@gmail.com

**Лукьянчиков Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ORCID ID: 0000-0003-4518-9874

E-mail: vik-luk@yandex.ru

**Рахмонов Хуршед Джамshedович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения нейрохирургии, Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш»; доцент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-6782-2979

E-mail: doc-Rahmonov@mail.ru

**Бердиев Рустам Намозович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-4804-1931

E-mail: namozoda@mail.ru

**Шоев Саъдулло Назуллоевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии, Комплекс здоровья «Истиклол»

ORCID ID: 0000-0002-6789-2777

E-mail: shoev76@mail.ru

**Давлатов Манучехр Валиевич**, ассистент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-5504-19388

E-mail: manuchehrd@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Рахимов Нарзулло Одинаевич**

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш»

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Сомони, 59

Тел.: +992 (918) 470304

E-mail: narzullorahimov91@gmail.com

## AUTHOR INFORMATION

**Rakhimov Narzullo Odinaevich**, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, National Medical Center of the Republic of Tajikistan «Shifobakhsh»

ORCID ID: 0000-0002-8471-1808

E-mail: narzullorahimov91@gmail.com

**Lukyanichikov Viktor Aleksandrovich**, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Urgent Neurosurgery, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Neurosurgery and Neuroresuscitation, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

ORCID ID: 0000-0003-4518-9874

E-mail: vik-luk@yandex.ru

**Rakhmonov Khurshed Dzhamsheodovich**, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, National Medical Center of the Republic of Tajikistan «Shifobakhsh»; Associate Professor of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-6782-2979

E-mail: doc-Rahmonov@mail.ru

**Berdiev Rustam Namozovich**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4804-1931

E-mail: namozoda@mail.ru

**Shoev Sadullo Nazulloevich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Neurosurgery, Health Complex «Istiklol»

ORCID ID: 0000-0002-6789-2777

E-mail: shoev76@mail.ru

**Davlatov Manuchekhr Valievich**, Assistant of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-5504-19388

E-mail: manuchehrd@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Rakhimov Narzullo Odinaevich**

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, National Medical Center of the Republic of Tajikistan «Shifobakhsh»

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Somoni Ave., 59

Tel.: +992 (918) 470304

E-mail: narzullorahimov91@gmail.com

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РНО, ЛВА  
Сбор материала: РХД, ШСН, ДМВ  
Статистическая обработка данных: БРН, ШСН, ДМВ  
Анализ полученных данных: РНО, ЛВА  
Подготовка текста: РНО, БРН  
Редактирование: ЛВА, РХД, БРН  
Общая ответственность: РНО

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RNO, LVA  
Data collection: RKhD, ShSN, DMV  
Statistical analysis: BRN, ShSN, DMV  
Analysis and interpretation: RNO, LVA  
Writing the article: RNO, BRN  
Critical revision of the article: LVA, RKhD, BRN  
Overall responsibility: RNO

Поступила 27.09.22  
Принята в печать 22.12.22

Submitted 27.09.22  
Accepted 22.12.22

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

## CASE REPORT

### Нейрохирургия

### Neurosurgery

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-553-561

# ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЁЛОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Д.В. ЛИТВИНЕНКО<sup>1</sup>, Е.И. ЗЯБЛОВА<sup>1,2</sup>, В.В. ТКАЧЁВ<sup>1,3</sup>, Г.Г. МУЗЛАЕВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кафедра неврологии и нейрохирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Около 40% пациентов с множественными церебральными аневризмами (МЦА) поступают в декомпенсированном состоянии. Для получения наилучших функциональных исходов каждый случай требует индивидуального подхода. Не решены вопросы тактики лечения МЦА в остром периоде кровоизлияния при локализации всех аневризм в зоне одного хирургического доступа.

В статье представлена 43-летняя пациентка с МЦА: разорвавшейся аневризмой передней соединительной артерии (ПСА) и интактными правой перикаллезной и правой средней мозговой артериями (СМА). Первый этап заключался в клипировании разорвавшейся аневризмы ПСА и декомпрессивной трепанации черепа. После стабилизации состояния пациентке выполнен второй этап лечения в объёме: клипирование аневризм правой перикаллезной, правой СМА и краниопластика дефекта черепа аутокожью. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Представленный случай демонстрирует необходимость гибкого индивидуального подхода к лечению МЦА в остром периоде кровоизлияния. Разделение по времени этапов хирургического лечения и проведение вторым этапом клипирования интактных аневризм с одномоментной ранней краниопластикой после компенсации состояния пациентки позволило достичь оптимального результата лечения.

**Ключевые слова:** множественные церебральные аневризмы, клипирование аневризм, декомпрессивная трепанация, этапное лечение, разрыв аневризмы сосудов головного мозга.

**Для цитирования:** Литвиненко ДВ, Зяблова ЕИ, Ткачёв ВВ, Музлаев ГГ. Особенности хирургического лечения множественных церебральных аневризм в остром периоде тяжёлого субарахноидального кровоизлияния. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):553-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-553-561>

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE INTRACRANIAL ANEURYSMS AND ACUTE SEVERE SUBARACHNOID HEMORRHAGE

D.V. LITVINENKO<sup>1</sup>, E.I. ZYABLOVA<sup>1,2</sup>, V.V. TKACHYOV<sup>1,3</sup>, G.G. MUZLAEV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Radiodiagnostics № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

About 40% of patients with multiple intracranial aneurysms (MIAs) are admitted with poor-grade subarachnoid haemorrhage (Hunt & Hess Grades IV-V). Therefore, an approach to identify the most appropriate strategy for an individual patient should be applied to obtain the best functional outcomes. However, there is still no consensus on selecting proper MIAs treatment in patients with acute subarachnoid haemorrhage with localization of all aneurysms in the surgical intervention area.

The article presents a case of a 43-year-old patient with MIAs: a ruptured aneurysm of the anterior communicating artery (ACA) and intact right pericallosal and right middle cerebral arteries (MCA). The first stage included clipping the ruptured ACA aneurysm and decompressive craniectomy. After stabilization of the patient's condition, the second stage of treatment was performed: clipping the aneurysms of the right pericallosal and right MCA and autologous cranioplasty. The patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

The presented case demonstrates the need for a flexible individual approach to treating patients with MIAs and acute subarachnoid bleeding. Staged surgical treatment and performing as the second stage clipping of intact aneurysms with simultaneous early cranioplasty after compensating the patient's condition allowed for good treatment outcomes.

**Keywords:** Multiple intracranial aneurysms, aneurysm clipping, decompressive craniectomy, staged surgical treatment, cerebral aneurysm rupture.

**For citation:** Litvinenko DV, Zyablova EI, Tkachyov VV, Muzlaev GG. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya mnozhestvennykh tserebral'nykh anevrizm v ostrom periode tyazhyologo subarakhnoidal'nogo krovoizliyaniya [Surgical treatment of patients with multiple intracranial aneurysms and acute severe subarachnoid hemorrhage]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):553-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-553-561>



## ВВЕДЕНИЕ

По данным популяционных исследований МЦА встречаются в среднем у 20% (от 2% до 44,9%) пациентов с выявленными церебральными аневризмами [1]. В большинстве исследований МЦА рассматриваются как дополнительный фактор, осложняющий лечение данной категории пациентов [2]. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) у пациентов с МЦА чаще приводит к тяжёлому состоянию, в 43% это IV-V по Hunt & Hess Grades [3]. Необходимость выключения из кровотока разорвавшейся аневризмы не вызывает сомнения и подтверждена рекомендательными протоколами Ассоциации нейрохирургов России (АНР) и Европейским рекомендательным протоколом (EuGmlASAH), так же указывается о возможности оперативного лечения пациентов в тяжёлом состоянии V по Hunt & Hess Grade без подробного обоснования применения того или иного метода лечения, сроков проведения оперативного лечения, в том числе и этапности лечения у пациентов с МЦА [4, 5]. Остаётся открытым вопрос о целесообразности выключения из кровотока «холодных» аневризм, расположенных по ходу хирургического доступа к разорвавшейся аневризме [6, 7].

Представляем успешный случай преднамеренного двухэтапного лечения пациентки с МЦА одного сосудистого бассейна в остром периоде кровоизлияния, поступившей в крайне тяжёлом состоянии – V по Hunt & Hess Grade.

### Клинический пример

Больная С., 43 года, поступила в клинику 9.09.2021 г. Анамнез: страдает поликистозной болезнью почек, заболела остро на работе, когда без видимой причины появилась слабость, затем потеряла сознание. Бригадой скорой помощи доставлена в клинику с предварительным диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)». При поступлении состояние тяжёлое, переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), сознание отсутствует – кома 1, по шкале ком Глазго (ШКГ) – 8 баллов. Отмечалась преходящая анизокория S>D, зрачковые фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены, левосторонняя пирамидная недостаточность. По шкале Hunt & Hess – V, что в сочетании с осложнённым течением гипертонической болезни усугубляло состояние, Fisher 4, Graeb 5. При КТ головного мозга выявлено массивное базальное субарахноидально-вентрикулярно-перифиссуральное кровоизлияние, отёк правой гемисферы головного мозга, КТ ангиография выявила интактные аневризмы развилки правой СМА размерами 3×3 мм без выраженной шейки (индекс купол-шейка 1,0) и правой перикаллезной артерии размерами 2,3×1,4 мм без выраженной шейки (индекс купол-шейка 1,0), разорвавшуюся аневризму передней соединительной-передней мозговой артерий слева (ПСА-ПМА) размерами 3×1,5 мм без выраженной шейки (индекс купол-шейка 1,0), купол направлен казади и вправо (рис. 1а, б).

После проведённой непродолжительной инфузионной терапии уровень сознания восстановился до сопора. Учитывая массивное кровоизлияние, отёк правого полушария головного мозга, очаговую неврологическую симптоматику, необходимость санации базальных ликворных цистерн, принято решение об открытом оперативном вмешательстве. Выполнена операция – декомпрессивная трепанация черепа справа с имплантацией костного лоскута под кожу правого бедра, клипирование разорвавшейся аневризмы ПМА-ПСА контрлатеральным доступом справа (доступ выбран исходя из заднего расположения купола аневризмы, тяжести состояния, необходимости декомпрессии правого полушария головного мозга, в связи с наличием отёка, высокого риска появления в послеоперационном периоде аксиальной дислокации).

## INTRODUCTION

According to population studies, MIAs occur on average in 20% (from 2% to 44.9%) of patients with identified cerebral aneurysms [1]. In most studies, MIAs are considered an additional factor making it challenging to treat this group of patients [2]. Subarachnoid haemorrhage (SAH) in patients with MIAs often leads to a poor patient condition; in 43%, it is Hunt & Hess Grades IV-V [3]. The need to exclude the source of bleeding from the circulation is beyond doubt and recommended by the Association of Neurosurgeons of Russia and the European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. It also indicates surgical treatment of patients in poor condition (Hunt & Hess Grade V) without full treatment method validation, surgical treatment timing, and treatment stages in patients with MIAs [4, 5]. However, there is still no consensus on the issue of the exclusion of unruptured aneurysms from the circulation located along the surgical access to a ruptured aneurysm [6, 7].

We present a case of successful intentional two-stage treatment of a patient with MIAs at a single vascular bed with poor-grade subarachnoid haemorrhage (Hunt & Hess Grades IV-V).

### Patient information and clinical findings

A 43-year-old female was admitted to the hospital on September 9, 2021, presumptively diagnosed with a cerebrovascular accident (CVA). The patient has a history of polycystic kidney disease; she suddenly felt sick at work when weakness appeared for no apparent reason, and then she lost consciousness. Upon admission, the patient was in a severe condition; therefore, she was put on mechanical ventilation. The patient was unconscious with A Glasgow Coma Scale (GCS) score of 8. In addition, transient left anisocoria, photopupillary and corneal reflexes were preserved, and left-sided pyramidal insufficiency were noted. The patient presented with poor-grade SAH (Hunt & Hess Grade V), which, combined with the complicated course of hypertension, aggravated the condition. Fisher and Graeb's scores were 4 and 5, respectively. A head CT scan revealed massive basal subarachnoid-ventricular-perisylvian haemorrhage and swelling of the brain's right hemisphere. CT angiography revealed unruptured junction aneurysms of right MCA and right pericallosal artery aneurysm of 3×3 mm and 2.3×1.4 mm in size, respectively. The aneurysms were of wide neck type with a dome-to-neck ratio of 1. In addition, a ruptured aneurysm at the junction between the left anterior cerebral and ACA measuring 3×1.5 mm was detected. The aneurysm also was of wide-neck type (a dome-to-neck ratio of 1), with the dome posteriorly directed posteriorly and laterally to the right (Fig. 1a, b).

After a short intravenous fluid therapy, the level of consciousness progressed to a stupor. Considering the massive subarachnoid bleeding, oedema of the brain's right hemisphere, focal neurological deficits, and the need for basal cisterns clearance, a decision was made to perform open surgery. Right decompressive craniectomy with bone flap removal and placement in the subcutaneous pouch of the right thigh and clipping of the ruptured MCA-ACA aneurysm via the right contralateral approach were performed. The surgical technique was used given the posterior location of the aneurysm dome, the severity of the condition, the need for right hemisphere decompression, oedema, and the high risk of brain herniation in the postoperative period.

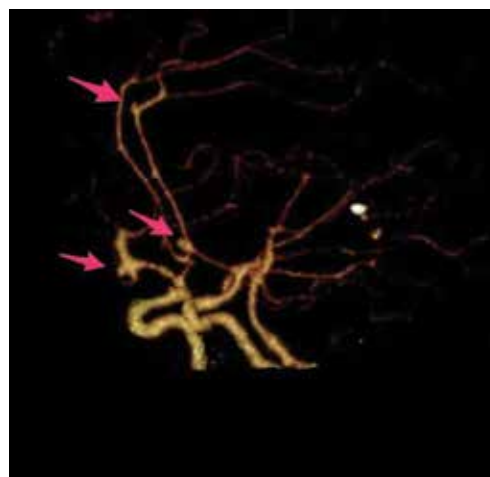


**Рис. 1а** КТ головного мозга пациентки С. при поступлении. Стрелками указана кровь в арахноидальном пространстве

**Fig. 1a** Preoperative CT scan of the head of the patient. Arrows indicate blood in the subarachnoid space

От одномоментного клипирования интактных аневризм развилки правой СМА и правой перикаллёзной артерии, что технически было выполнимо из имеющегося оперативного доступа, решено было воздержаться, так как это неоправданно увеличивало тяжесть операционной травмы и риск развития вазоспазма, а, вследствие диссекции и препаровки сосудов, увеличивалось время оперативного вмешательства. КТ-контроль после операции удовлетворительный, визуализируются клипсы на аневризме ПМА-ПСА, базальные ликворные пространства санированы (рис. 2а, б).

В связи с продлённой ИВЛ, наложена трахеостома. В течение 20 суток отмечена положительная динамика, пациентка переведена на самостоятельное дыхание через трахеостомическую канюлю, восстановилось сознание до уровня лёгкого оглушения (ШКГ 13 баллов), менингеальный синдром регрессировал, сохранялся левосторонний гемипарез до 4 баллов, раны головы и правого бедра зажили первичным натяжением, по КТ отёк головного мозга регрессировал. Было принято решение выполнить второй этап хирургического лечения – клипирование оставшихся анев-



**Рис. 1б** КТ-ангиограммы головного мозга пациентки С. при поступлении. Стрелками указаны аневризмы правых СМА, ПСА и перикаллёзной артерии

**Fig. 1b** Preoperative CT angiography of the cerebral arteries of the patient. Arrows indicate aneurysms of the right MCA, ACA, and pericallosal artery

It was decided not to perform a simultaneous clipping of unruptured junction aneurysms of the right MCA and the right pericallosal artery. Although it was technically feasible with the available surgical access, it would unreasonably increase the severity of the surgical trauma and the risk of vasospasm. In addition, the preparation and dissection of the vessels would prolong operating time. However, postoperative CT control yielded satisfactory results, clips on the MCA-ACA aneurysm were visualized, and the basal cisterns clearance was observed (Fig. 2a, b).

Due to the prolonged mechanical ventilation, a tracheostomy was performed. Clinical improvements were noted within the next 20 days; the patient was weaned from the ventilator to breathe spontaneously through the tracheostomy cannula. In addition, the level of consciousness progressed to mild stunning (GCS scale 13 points), and meningismus was not observed. Also,



**Рис. 2а, б** КТ головного мозга пациентки С. 1 сутки после операции: стрелками указаны клипсы на аневризме ПСА, санированные базальные цистерны

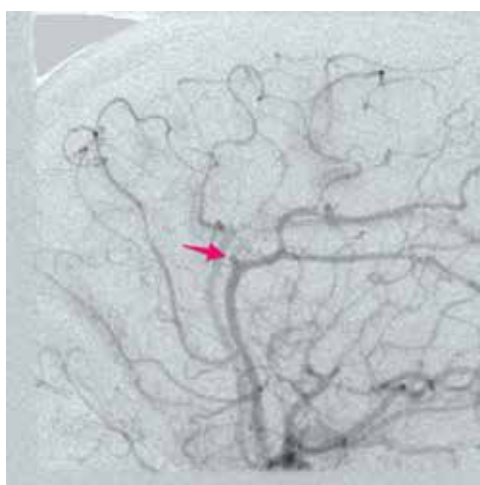
**Fig. 2a, b** Postoperative CT scan of the head of the patient on day one after surgery: arrows indicate clips on the ACA aneurysm and clearance of basal cisterns



ризм и краниопластика дефекта костей черепа сохранённой ауто-костью. Предварительно выполнена церебральная ангиография для исключения ранее не выявленных аневризм в остром периоде кровоизлияния на фоне вазоспазма (рис. 3а, б).

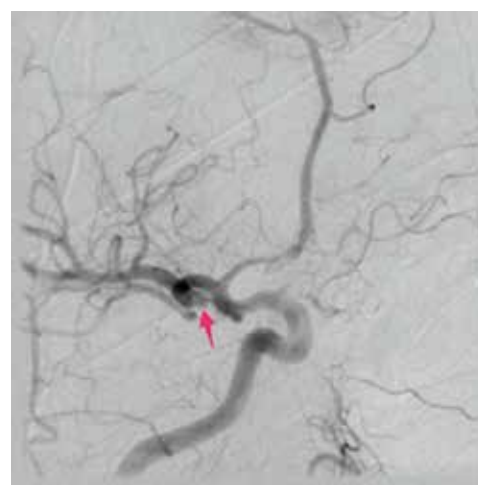
Второй этап оперативного лечения прошёл без осложнений (рис. 4а, б).

В течение последующих 22 суток (42 сутки заболевания) также отмечена положительная динамика: пациентка была деканюлирована, дыхание самостоятельное через верхние дыхательные пути, гемипарез и менингеальный синдром регрессировали, сохранялись лёгкие когнитивные расстройства. Присоединился синдром системного воспалительного ответа, который был купирован антибиотикотерапией. На этом фоне развились окклюзивные тромбозы вен нижних конечностей, не окклюзивный тромбоз обеих внутренних яремных вен, что потребовало назначения антикоагулянтной терапии.



**Рис. 3а** Церебральная ангиография пациентки С. Стрелкой указана аневризма правой перикаллезной артерии

**Fig. 3a** Preoperative cerebral angiography of the patient. The arrow indicates the aneurysm of the right pericallosal artery



**Рис. 3б** Церебральная ангиография пациентки С. Стрелкой указана аневризма правой СМА

**Fig. 3b** Preoperative cerebral angiography of the patient. The arrow indicates an aneurysm of the right MCA



**Рис. 4а** КТ головного мозга пациентки С. 1 сутки после повторной операции. Стрелками указаны зона кровоизлияния в базальных отделах правой лобной доли и клипсы на аневризмах ПСА и СМА

**Fig. 4a** Postoperative CT scan of the head of the patient on day 1 after reoperation. The arrows indicate right inferior frontal lobe hematomas and clips on the ACA and MCA aneurysms



**Рис. 4 б** КТ головного мозга пациентки С. 1 сутки после повторной операции. Стрелкой указана клипса на аневризме правой перикаллезной артерии

**Fig. 4b** Postoperative CT scan of the head of the patient on day 1 after reoperation. The arrow indicates the clip on the aneurysm of the right pericallosal artery





**Рис. 5а** КТ головного мозга пациентки С. перед выпиской. Стрелками указаны зона постоперационных изменений в базальных отделах лобных долей, клипсы на аневризмах ПСА и СМА

**Fig. 5a** Postoperative CT scan of the head of the patient before discharge. The arrows indicate the zone of postoperative changes in inferior frontal lobes and clips on the aneurysms of the ACA and MCA

Больная была выписана на амбулаторное лечение и проведение реабилитации под наблюдением невролога по месту жительства. По данным КТ головного мозга перед выпиской (рис. 5а, б) арахноидальные пространства и желудочки мозга санированы. Рекомендован осмотр нейрохирурга через 3 мес.

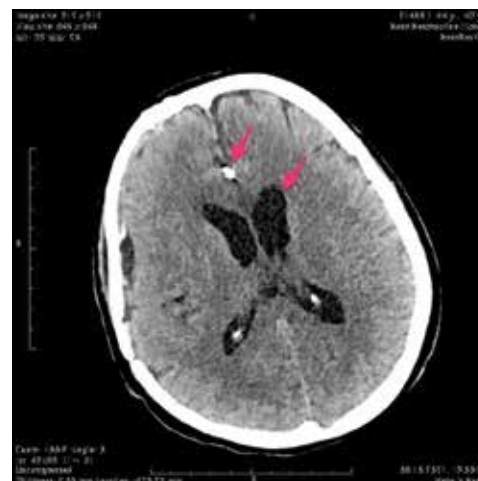
## ОБСУЖДЕНИЕ

Подходы к лечению больных с МЦА в остром периоде кровоизлияния неоднозначны. Не вызывает сомнений необходимость выключения из кровотока разорвавшейся аневризмы, и как средство неотложной помощи – остановка кровотечения. При этом метод, этапность и последовательность хирургического лечения остаются предметом дискуссии [8, 9].

Таким образом, выявление источника кровоизлияния является основополагающим моментом в выборе метода и этапности лечения данных пациентов [10]. В остром периоде кровоизлияния для верификации источника кровоизлияния в большинстве случаев достаточно КТ в нативном виде и КТ-ангиографии [11, 12]. Оценивается асимметрия скопления крови в арахноидальных пространствах, наличие сгустков в местах расположения разорвавшихся аневризм, форма, размер, наличие дивертикулов, наличие спазма несущей артерии.

Сочетание церебральных аневризм одного каротидного бассейна с аневризмой ПСА-ПМА – II тип по используемой нами классификации [13] – относится к наиболее часто встречающимся типам МЦА.

Предложены определённые принципы сочетания модальности и этапности лечения пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии (Hunt & Hess Grades III-IV) [14]. Не определены принципы и этапность, возможность хирургического лечения, как такового, для пациентов, находящихся в крайне тяжёлом состоянии (Hunt & Hess Grades IV-V) [15]. Это связано как с немногочисленностью пациентов, доставленных в ранние сроки кровоизлияния до развития обширных необратимых повреждений мозговой ткани в специализированный стационар, так и необходимостью подобрать индивидуальный формат лечения с учётом многих факторов (возраст; сопутствующая патология; размер, форма, комбинация



**Рис. 5б** КТ головного мозга пациентки С. перед выпиской. Стрелками указаны клипса на аневризме правой перикаллезной артерии и санированные боковые желудочки

**Fig. 5b** Postoperative CT scan of the head of the patient before discharge. The arrow indicates the clip on the aneurysm of the right pericallosal artery and the clot clearance of the lateral ventricles

cognitive impairment persisted. In addition, superimposed systemic inflammatory response syndrome was controlled by antibiotic therapy. In these settings, occlusive lower extremities venous and non-occlusive bilateral internal jugular veins thromboses developed, requiring anticoagulant therapy administration.

The patient was discharged and referred for a local outpatient neurologist's follow-up treatment and rehabilitation. The CT scan of the head before discharge (Fig. 5a, b) showed clot clearance of the arachnoid spaces and the ventricles. A follow-up neurosurgical evaluation was recommended after three months.

## DISCUSSION

Approaches to treating patients with MIAs and acute subarachnoid bleeding are a matter of debate. Nevertheless, excluding the source of bleeding from the circulation is a safety measure beyond a reasonable doubt. At the same time, the techniques, stages, timing and sequence of surgical treatment are still the subject of discussion [8, 9].

Thus, identifying the source of bleeding is a fundamental point affecting the selection of methods and stages of treatment for these patients [10]. In the acute period of bleeding, in most cases, non-contrast head CT and CT angiography of the cerebral arteries are sufficient to verify the source of bleeding [11, 12]. In addition, the asymmetry of blood accumulation in the arachnoid spaces, clots at the locations of ruptured aneurysms, the shape and size of the aneurysmal diverticula, and the spasm of the afferent artery are assessed.

The combination of cerebral aneurysms in the carotid basin with the MCA-ACA aneurysm, type II, according to our classification [13], is one of the most common MIAs.

Certain principles have been proposed for combining the treatment modality and stages of patients in severe conditions (Hunt & Hess Grades III-IV) [14]. However, the codes and assessment criteria for the operability and surgical sequence for patients in poor condition (Hunt & Hess Grades IV-V) are not defined [15]. This lack is due both to the sparse number of patients deliv-



и локализация аневризм; локализация и массивность САК; наличие гематом и признаков компрессии мозга; наличие вазоспазма и т.д.). Тяжесть и «бесперспективность» обуславливают сдержанное отношение к лечению таких пациентов в ряде клиник.

Превентивное выполнение декомпрессивной краниотомии у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии по Hunt & Hess Grade V, до развития неконтролируемой внутричерепной гипертензии в условиях церебрального вазоспазма и латеральной дислокации срединных структур мозга позволяет снизить летальность и увеличить количество удовлетворительных и хороших исходов (по шкале исходов Глазго) [16, 17].

В остром периоде кровоизлияния вопрос об использовании эндovasкулярного или открытого микрохирургического вмешательства следует решать, исходя из особенностей течения заболевания у каждого конкретного пациента. Если имеется только САК, нет признаков дислокации и отёка мозга, уровень сознания по ШКГ 9 и более, то наиболее подходящим будет внутрисосудистое вмешательство. При компенсированном состоянии пациентов возможна эмболизация всех имеющихся аневризм в разных сосудистых бассейнах [18].

Нет единого мнения по поводу выключения интактных аневризм одного сосудистого бассейна с разорвавшейся аневризмой и доступных из одного хирургического доступа. Мы разделяем принцип многоэтапности при выключении из кровотока множественных аневризм, клипировав только разорвавшуюся аневризму, как средство остановки кровотечения. Дополнительные манипуляции и арахноидальная диссекция усугубляют травму мозгового вещества и провоцируют сосудистые нарушения зон кровоснабжения артерий с интактными аневризмами в остром периоде тяжёлого САК.

Выключение «холодных» аневризм считаем целесообразным проводить в отсроченном порядке, избегая дополнительных манипуляций на сосудах в условиях уже имеющегося вазоспазма.

В литературе имеются публикации о применении симультанного хирургического лечения МЦА у пациентов в компенсированном состоянии без точно верифицированного источника кровоизлияния [19]. Использование такого объёма хирургического лечения у крайне тяжёлых пациентов в нашей клинике не встречалось, так как не оправдано увеличивается риск вазоспазма в зоне хирургических манипуляций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клипирование только разорвавшейся аневризмы с декомпрессивной трепанацией черепа у пациентов с множественными аневризмами и дислокацией головного мозга относится к предпочтительному объёму хирургического лечения. Использование тактики преднамеренного многоэтапного хирургического лечения с первоначальным выключением только разорвавшейся аневризмы позволяет уменьшить операционную травму и минимизировать риск возникновения сосудистых нарушений в зонах кровоснабжения артерий, несущих интактные аневризмы. Малое количество наблюдений этой категории больных требует дальнейшего изучения для обоснования рациональной хирургической тактики.

ered to a specialized hospital in the early stages of bleeding before the extensive irreversible brain tissue damage and the need to develop an individualized treatment plan format considering many factors, including age; comorbidities; size, shape, combination and localization of aneurysms; localization and massiveness of the SAH, the presence of hematomas and signs of brain compression, vasospasm, etc.). The severity and medical futility cause a reserved attitude towards treating such patients in many clinics.

Decompressive craniectomy in patients with poor Hunt & Hess Grade (Grade V) before the development of uncontrolled intracranial hypertension in the settings of cerebral vasospasm and midline shift can reduce mortality and increase the likelihood of favourable outcomes according to the Glasgow Outcome Score (GOS) [16, 17].

In acute bleeding, endovascular or open microsurgical treatment selection should depend on the individual patient's disease course. For example, suppose only SAH is present, there are no signs of dislocation of the brain and cerebral oedema, and the GCS is nine or more. In that case, the endovascular intervention will be most appropriate. Furthermore, in the patient's stable state, endovascular embolization of all existing aneurysms in various vascular territories is possible [18].

There is no consensus on the issue of eliminating unruptured aneurysms and ruptured aneurysms of single vascular beds accessible from the same surgical approach. We stick to the principle of a multi-stage treatment of multiple aneurysms, clipping only a ruptured aneurysm to stop bleeding. In the acute severe SAH, additional manipulations and arachnoid dissection exacerbate trauma to the medulla and cause vascular disturbances in the areas that receive blood supply from the artery where the unruptured aneurysms are located.

It is reasonable to eliminate unruptured aneurysms in stages, avoiding additional manipulations on the vessels in already existing vasospasm.

There are publications on the simultaneous surgical treatment of MIAs in patients in a stable state without an accurately identified source of bleeding [19]. However, the extent of surgery in extremely severe patients is not considered appropriate in our clinic because the risk of vasospasm in the area of surgical procedures is not justified.

## CONCLUSION

Clipping of only ruptured aneurysms with decompressive craniotomy in patients with MIAs and brain dislocation is the preferred extent of surgical treatment. Using intentional multi-stage surgical treatment can reduce surgical trauma and minimize the risk of vascular disturbances in the areas that receive blood supply from the artery where the unruptured aneurysms are located. However, this category's sparse number of patients requires further study to substantiate the selection of appropriate surgical tactics.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, et al. Risk factors for and clinical consequences of multiple intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(4):848-55. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020342>
- Guan J, Karsy M, Couldwell WT, Schmidt RH, Taussky P, MacDonald JD, et al. Factors influencing management of unruptured intracranial aneurysms: An analysis of 424 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2017;127:96-101.
- Yrysov K, Tursunov D, Reyser JA, Yamamoto E, Yrysova M, Hamajima N. Multiple ruptured cerebral aneurysms at the National Hospital of the Kyrgyz Republic between 2008 and 2014: A departmental summary. *Nagoya J Med Sci*. 2019;81(3):511-8. <https://doi.org/10.18999/nagjms.81.3.511>
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
- Коновалов АН, Крылов ВВ, Филатов ВВ, Элиава ШШ, Белоусова ОБ, Ткачёв ВВ, и др. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2006;3:3-10.
- Shen X, Xu T, Ding X, Qin H. Multiple intracranial aneurysms: Endovascular treatment and complications. *Interv Neuroradiol*. 2014;20(4):442-7.
- Choudhri O, Mukerji N, Steinberg GK. Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Front Neurol*. 2013;4:108.
- James Ling A, D'Urso PS, Madan A. Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2006;13(7):784-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.09.009>
- Guo S, Xing Y. Surgical treatment of multiple intracranial aneurysms. *Turk Neurosurg*. 2014;24(2):208-13. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8110-13.1>
- Хейреддин АС, Пронин ИН, Корниенко ВН, Белоусова ОБ. Диагностика источника кровоизлияния при множественных церебральных аневризмах с применением магнитно-резонансной томографии в режиме изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012;4:4-9.
- Enaba MM, Brahim D, Aboalnasr E. Multislice CT angiography of cerebral aneurysms in nontraumatic subarachnoid and intraparenchymal haemorrhage. *Med J Cairo Univ*. 2012;80(2):173-8.
- Крылов ВВ, Григорьева ЕВ. *КТ-ангиография аневризм головного мозга*. Москва, РФ: Принт-Студио; 2020. 216 с.
- Ткачёв ВВ, Музлаев ГГ, Порханов ВА. Микрохирургия церебральных аневризм. *Опыт регионального здравоохранения*. Санкт-Петербург, РФ: ГРЕЙТ ПРИНТ; 2019. с. 140-5.
- Элиава ШШ, Яковлев СБ, Белоусова ОБ, Пилипенко ЮВ, Хейреддин АС, Шехтман ОД, и др. Принципы выбора метода хирургического лечения больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016;80(5):15-21. <https://doi.org/10.17116/neiro201680515-21>
- Хейреддин АС, Филатов ЮМ, Яковлев СБ, Белоусова ОБ. Современные принципы хирургического лечения множественных аневризм головного мозга. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(3):19-25.
- Пилипенко ЮВ, Коновалов АН, Белоусова ОБ, Элиава ШШ, Окишев ДН, Сазонов ИА, и др. Определение оправданности и эффективности декомпрессивной трепанации черепа у больных с субарахноидальным кровоизлиянием после микрохирургического выключения аневризм. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2018;82(1):49.
- Крылов ВВ, Дашьян ВГ, Шатохин ТА, Шарифуллин ФА, Солодов АА, Природов АВ, и др. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложнённых массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher 3). *Нейрохирургия*. 2015;3:11-20.
- Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, et al. Risk factors for and clinical consequences of multiple intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(4):848-55. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020342>
- Guan J, Karsy M, Couldwell WT, Schmidt RH, Taussky P, MacDonald JD, et al. Factors influencing management of unruptured intracranial aneurysms: An analysis of 424 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2017;127:96-101.
- Yrysov K, Tursunov D, Reyser JA, Yamamoto E, Yrysova M, Hamajima N. Multiple ruptured cerebral aneurysms at the National Hospital of the Kyrgyz Republic between 2008 and 2014: A departmental summary. *Nagoya J Med Sci*. 2019;81(3):511-8. <https://doi.org/10.18999/nagjms.81.3.511>
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
- Kononov AN, Krylov VV, Filatov VV, Eliava ShSh, Belousova OB, Tkachyov VV, i dr. Rekomendatel'nyy protokol vedeniya bol'nykh s subarakhnoidal'nym krovoizliyaniem vsledstvie razryva anevrizm sosudov golovnogogo mozga [Advisable management protocol for patients with subarachnoidal hemorrhage resulting from cerebral vascular aneurysmal rupture]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2006;3:3-10.
- Shen X, Xu T, Ding X, Qin H. Multiple intracranial aneurysms: Endovascular treatment and complications. *Interv Neuroradiol*. 2014;20(4):442-7.
- Choudhri O, Mukerji N, Steinberg GK. Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Front Neurol*. 2013;4:108.
- James Ling A, D'Urso PS, Madan A. Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2006;13(7):784-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.09.009>
- Guo S, Xing Y. Surgical treatment of multiple intracranial aneurysms. *Turk Neurosurg*. 2014;24(2):208-13. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8110-13.1>
- Kheyreddin AS, Pronin IN, Kornienko VN, Belousova OB. Diagnostika istochnika krovoizliyaniya pri mnozhestvennykh tserebral'nykh anevrizmakh s primeneni- em magnitno-rezonansnoy tomografii v rezhime izobrazheniy, vzheshennykh po neodnorodnosti magnitnogo polya [Diagnosis of the source of bleeding in multiple cerebral aneurysms by susceptibility-weighted imaging]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2012;4:4-9.
- Enaba MM, Brahim D, Aboalnasr E. Multislice CT angiography of cerebral aneurysms in nontraumatic subarachnoid and intraparenchymal haemorrhage. *Med J Cairo Univ*. 2012;80(2):173-8.
- Krylov VV, Grigorieva EV. *КТ-ангиография аневризм головного мозга [CT-angiography of brain aneurysms]*. Moscow, RF: Print-Studio; 2020. 216 p.
- Tkachyov VV, Muzlaev GG, Porkhanov VA. *Микрохирургия tserebral'nykh anevrizm. Opyt regional'nogo zdoravookhraneniya [Microsurgery of cerebral aneurysms. Experience of regional healthcare]*. Saint-Petersburg, RF: GREY T PRINT; 2019. p. 140-5.
- Eliava ShSh, Yakovlev SB, Belousova OB, Pilipenko YuV, Kheyreddin AS, Shekhtman OD, i dr. Printsipy vybora metoda khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh v ostrom periode razryva tserebral'nykh anevrizm [Principles of choosing the method of surgical treatment of patients in the acute period of rupture of cerebral aneurysms]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2016;80(5):15-21. <https://doi.org/10.17116/neiro201680515-21>
- Kheyreddin AS, Filatov YuM, Yakovlev SB, Belousova OB. Sovremennyye printsipy khirurgicheskogo lecheniya mnozhestvennykh anevrizm golovnogogo mozga [Modern principles of surgical treatment of multiple brain aneurysms]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2012;16(3):19-25.
- Pilipenko YuV, Kononov AN, Belousova OB, Eliava ShSh, Okishev DN, Sazonov IA, i dr. Opredelenie opravdannosti i effektivnosti dekompressivnoy trepanatsii cherepa u bol'nykh s subarakhnoidal'nym krovoizliyaniem posle mikrokhirurgicheskogo vyklyucheniya anevrizm [Determination of the justification and effectiveness of decompressive skull trepanation in patients with subarachnoid hemorrhage after microsurgical shutdown of aneurysms]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2018;82(1):49.
- Krylov VV, Dashyan VG, Shatokhin TA, Sharifullin FA, Solodov AA, Prirodov AV, i dr. Vyb or srokov otkrytogo khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s razryvom tserebral'nykh anevrizm, oslozhnyonnykh massivnym bazal'nym subarakhnoidal'nym krovoizliyaniem (Fisher 3) [The timing of open surgical treatment of patients with rupture of cerebral aneurysms complicated by massive basal subarachnoid hemorrhage (Fisher 3)]. *Neyrokhirurgiya*. 2015;3:11-20.

18. Cho YD, Ahn JH, Jung SC, Kim CH, Cho WS, Kang HS, et al. Single-stage coil embolization of multiple intracranial aneurysms: Technical feasibility and clinical outcomes. *Clin Neuroradiol.* 2016;26(3):285-90. <https://doi:10.1007/s00062-014-0367-6>
19. James Ling A, D'Urso PS, Madan A. Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2006;13(7):784-8. <https://doi:10.1016/j.jocn.2005.09.009>
18. Cho YD, Ahn JH, Jung SC, Kim CH, Cho WS, Kang HS, et al. Single-stage coil embolization of multiple intracranial aneurysms: Technical feasibility and clinical outcomes. *Clin Neuroradiol.* 2016;26(3):285-90. <https://doi:10.1007/s00062-014-0367-6>
19. James Ling A, D'Urso PS, Madan A. Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2006;13(7):784-8. <https://doi:10.1016/j.jocn.2005.09.009>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Литвиненко Дмитрий Викторович**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского  
 Researcher ID: AHD-0975-2022  
 ORCID ID: 0000-0002-4831-1874  
 SPIN-код: 7737-9484  
 Author ID: - 1149006  
 E-mail: dmalit73@gmail.com

**Зяблова Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, заведующая рентгеновским отделением, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет  
 ORCID ID: 0000-0002-6845-5613  
 SPIN-код: 1618-0141  
 Author ID: 1075691  
 E-mail: Elenazyablova@inbox.ru

**Ткачёв Вячеслав Валерьевич**, доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Кубанский государственный медицинский университет  
 Researcher ID: AHD-4631-2022  
 Scopus ID: 23499756100  
 ORCID ID: 0000-0002-5600-329X  
 SPIN-код: 8060-6844  
 Author ID: - 672138  
 E-mail: tkachovvv@yandex.ru

**Музлаев Герасим Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Кубанский государственный медицинский университет  
 ORCID ID: 0000-0001-9258-5330  
 SPIN-код: 5671-7076  
 Author ID: 389171  
 E-mail: muzlaev@kubannet.ru

## Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Литвиненко Дмитрий Викторович**

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского

350086, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167  
 Тел.: +7 (928) 2178634  
 E-mail: dmalit73@gmail.com

## AUTHOR INFORMATION

**Litvinenko Dmitry Viktorovich**, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery № 2, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1  
 Researcher ID: AHD-0975-2022  
 ORCID ID: 0000-0002-4831-1874  
 SPIN: 7737-9484  
 Author ID: 1149006  
 E-mail: dmalit73@gmail.com

**Zyablova Elena Igorevna**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiology Department, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1; Head of the Department of Radiodiagnostics № 2, Kuban State Medical University  
 ORCID ID: 0000-0002-6845-5613  
 SPIN: 1618-0141  
 Author ID: 1075691  
 E-mail: Elenazyablova@inbox.ru

**Tkachyov Vyacheslav Valerievich**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurosurgery № 2, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1; Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University  
 Researcher ID: AHD-4631-2022  
 Scopus ID: 23499756100  
 ORCID ID: 0000-0002-5600-329X  
 SPIN: 8060-6844  
 Author ID: 672138  
 E-mail: tkachovvv@yandex.ru

**Muzlaev Gerasim Grigorievich**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University  
 ORCID ID: 0000-0001-9258-5330  
 SPIN: 5671-7076  
 Author ID: 389171  
 E-mail: muzlaev@kubannet.ru

## Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Litvinenko Dmitry Viktorovich**

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery № 2, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1

350086, Russian Federation, Krasnodar, 1 May str., 167  
 Tel.: +7 (928) 2178634  
 E-mail: dmalit73@gmail.com

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ТВВ  
Сбор материала: ЛДВ, ЗЕИ  
Анализ полученных данных: ЛДВ, ЗЕИ, МГГ  
Подготовка текста: ЛДВ  
Редактирование: ТВВ, МГГ  
Общая ответственность: ЛДВ

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: TVV  
Data collection: LDV, ZEI  
Analysis and interpretation: LDV, ZEI, MGG  
Writing the article: LDV  
Critical revision of the article: TVV, MGG  
Overall responsibility: LDV

Поступила 26.09.22  
Принята в печать 22.12.22

Submitted 26.09.22  
Accepted 22.12.22



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

## CASE REPORT

### Эндокринология

### Endocrinology

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568

# РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА В ТОЛУКЕ, МЕХИКО

ЛУИС ЭДГАР КОНСЕПСЬОН КАРРИЛЬО<sup>1</sup>, МИРИАМ ДЕЯНИРА РОДРИГЕС ПИНА<sup>1</sup>, МАРИАНА ГУАДАЛУПЕ  
ПИНЕДА ГОНСАЛЕС<sup>1</sup>, ФАТИМА ГАРСИЯ ОКАМПО<sup>1</sup>, УГО МЕНДЬЕТА ЗЕРОН<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

<sup>2</sup> Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Тoluка, Мексика

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой эндокринопатии, основной характеристикой которых является утрата иммунной толерантности.

**Цель:** сообщить о распространённости АПС в службе внутренних болезней Тoluки, Мексика.

**Материал и методы:** настоящее исследование является описательным и ретроспективным. Были проанализированы медицинские файлы из службы внутренней медицины Ciprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Тoluка, штат Мехико, за 11 лет. Распространённость АПС была получена с учётом всех наблюдаемых в указанный период пациентов и, в частности, с учётом только следующих заболеваний: сахарного диабета, тиреоидита и болезни Аддисона.

**Результаты:** из 2000 клинических карт представлены пять случаев (0,25%) по критериям и клиническим проявлениям. Выявление АПС среди больных, лечившихся по поводу эндокринной патологии (сахарный диабет = 807, тиреоидит = 473, гипокортицизм = 5), составило 5 из 1285 (0,38%).

**Заключение:** АПС-2 является наиболее распространённым типом АПС в структуре внутренних болезней Тoluки, штат Мехико.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полиглангулярный синдром, гипотиреоз, сахарный диабет I типа.

**Для цитирования:** Консепсьон Каррильо ЛЭ, Родригес Пина МД, Пинеда Гонсалес МГ, Гарсия Окампо Ф, Мендьета Зерон У. Распространённость аутоиммунного полиглангулярного синдрома в Тoluке, Мехико. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):562-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568>

## AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME PREVALENCE IN TOLUCA, MEXICO

CONCEPCIÓN CARRILLO LE<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ PIÑA MD<sup>1</sup>, PINEDA GONZÁLEZ MG<sup>1</sup>, GARCÍA OCAMPO F<sup>1</sup>, MENDIETA ZERÓN H<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

<sup>2</sup> Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz», Toluca, Mexico

**Background/aims:** Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are endocrinopathies whose main characteristic is the loss of immune tolerance. The objective of this work was to report the APS prevalence in an Internal Medicine Service from Toluca, Mexico.

**Methods:** This was a descriptive and retrospective study. Medical files from the service of Internal Medicine at Ciprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Toluca, Mexico, in a period of 11 years were analyzed. The prevalence of APS was obtained taking into account all the patients seen in the mentioned period and in particular considering only the following diseases: diabetes mellitus, thyroiditis and Addison's disease.

**Results:** From 2000 clinical files, five cases (0.25%) are presented according to the criteria and clinical manifestations. APS detection among patients who were treated for endocrine pathology (diabetes mellitus = 807, thyroiditis = 473, and hypocortisolism = 5) were 5 in 1285 (0.38%).

**Conclusion:** APS-2 is the most common type of APS in a common Internal Medicine service in Toluca, Mexico.

**Keywords:** Autoimmune polyglandular syndrome, hypothyroidism, type 1 diabetes mellitus.

**For citation:** Concepción Carrillo LE, Rodríguez Piña MD, Pineda González MG, García Ocampo F, Mendieta Zerón H. Autoimmune polyglandular syndrome prevalence in Toluca, Mexico. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):562-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568>

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой эндокринопатии, вызванные утратой иммунной толерантности, которые поражают, как минимум, две эндокринные железы и проявляются специфическими признаками, та-

## INTRODUCTION

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are endocrinopathies caused by a loss of immune tolerance that affects at least two glands and occurs in specific patterns, such as lymphocyte infiltration in glands such as adrenals, thyroid or pan-

кими как начавшаяся в детстве лимфоцитарная инфильтрация надпочечников, щитовидной или поджелудочной желёз [1], что в конечном итоге приводит к развитию органной недостаточности и неэндокринных аутоиммунных заболеваний. Кроме того, эти синдромы охватывают большое разнообразие клинических состояний, сопровождающихся появлением циркулирующих аутоантител [2].

АПС являются редкими заболеваниями в популяции, и они могут возникать в любом возрасте, при этом АПС-1 чаще выявляются в детстве, а АПС-2 – у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет [3]. В 1980 г. Neufeld и Blizzard классифицировали четыре типа АПС в зависимости от поражённости органов [4].

АПС-1 определяется как сочетание, как минимум, двух из трёх его основных компонентов: аутоиммунной полиэндокринопатии, хронического кожно-слизистого кандидоза и эктодермальной дистрофии/дисплазии, иногда с добавлением первичного гипопаратиреоза и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности [5].

Этот моногенетический синдром, связанный с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет распространённость приблизительно 1:80000 жителей, с более высокой заболеваемостью в Финляндии (1:25000), а также в Сардинии (1:14000) и среди персидских евреев, проживающих в Израиле. Общеизвестно, что в популяциях с высокой степенью кровного родства отмечается более высокая заболеваемость [6], соотношение женщин и мужчин составляет от 0,8:1 до 2,4:1.

При АПС-1 имеет место мутация гена аутоиммунного регулятора (AIRE), фактора транскрипции, расположенного на хромосоме 21q22.3, экспрессируемого преимущественно эпителиальными клетками мозгового вещества тимуса [7]. Следовательно, при данном заболевании утрачивается толерантность центральной иммунной системы, и начинается поражение слизисто-кожной и железистой тканей [8].

Этот синдром обычно проявляется у младенцев, имея хроническую последовательность, которая начинается с хронического кандидоза, обычно в возрасте до пяти или даже одного месяца, гипопаратиреоза в возрасте до десяти лет и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности по достижении примерно 15 лет. В дополнение к основным проявлениям могут появляться, помимо прочих, такие, как алопеция, аутоиммунный гепатит, гипогонадизм, кератит и витилиго.

АПС-2 характеризуется недостаточностью, по меньшей мере, двух эндокринных желёз: с поражением надпочечников и щитовидной железы он известен как синдром Шмидта; другой вариант, поражающий надпочечники и поджелудочную железу, называется синдромом Карпентера. Начало Аддисоновой болезни также наблюдается до или после начала развития сахарного диабета I типа (СДI) или аутоиммунного тиреоидита с пиком развития в третьем десятилетии жизни [9].

АПС-2, несмотря на то что он остаётся редким заболеванием, является наиболее распространённым АПС с частотой встречаемости 1,4-2 случая на 100000 жителей. Обычно чаще встречается у женщин среднего возраста и очень редко в детском возрасте [10]. При этом синдроме развивается сложное генетическое нарушение, связанное с HLA гаплотипом, которое имеет множественные связи с аутоиммунными заболеваниями. Предрасположенность к Аддисоновой болезни обусловлена кодированием генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II, при этом обнаруживается сильная связь с гаплотипами HLA-DR3: DQA1 \* 0501, DQB1 \* 0201 и связь с развитием СДI и целиакии. Другими редкими проявлениями являются тиреоидит Хашимото и витилиго, связанные с гаплотипами DR3/DQ2, DR4/DQ8 и B8 [11].

creas since childhood [1], eventually leading to organ failure and non-endocrinological autoimmune diseases. Furthermore, these syndromes encompass a great variety of clinical conditions, characterized by an insidious presentation of circulating autoantibodies [2].

APS are rare diseases in the population, but they can occur at any age, with APS-1 being more frequently found during childhood and APS-2 in patients between 20 and 40 years of age [3]. In 1980, Neufeld and Blizzard classified the APS into four types, according to the affected organs [4].

APS-1 is defined as the association of at least two of its three main components: autoimmune polyendocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis, and ectodermal dystrophy/dysplasia (APECED), sometimes adding primary hypoparathyroidism and autoimmune adrenal insufficiency [5].

This monogenetic syndrome associated with an autosomal recessive inheritance pattern has an approximate prevalence of 1:80,000 inhabitants, with a higher incidence in Finland (1:25,000), Sardinia (1:14,000), and among Persian Jews living in Israel. It is well known that there is a higher prevalence in populations with a high degree of consanguinity [6], being a female-male ratio of 0.8:1 to 2.4:1.

In APS-1, there is a mutation of the autoimmunity regulator gene (AIRE), a transcriptional coding regulatory gene located in the chromosomal region 21q22.3, expressed mainly in the medullary epithelial cells of the thymus (mTEC) [7]. Therefore, the central tolerance of the immune system is lost and damage to mucocutaneous and glandular tissues begins [8].

This syndrome characteristically presents in infants, having a chronological sequence that begins with chronic candidiasis, usually before the age of five or even one month, hypoparathyroidism before the age of ten, and autoimmune adrenal insufficiency around 15 years. In addition to the main components, minor components such as alopecia, autoimmune hepatitis, hypogonadism, keratitis, and vitiligo, among others, may be present.

APS-2 is characterized by at least two deficiencies with involvement of the adrenal and thyroid glands, also known as Schmidt syndrome; another variant that affects the adrenal gland and pancreas is called Carpenter syndrome. The onset of Addison's disease has also been observed prior to or following the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) or autoimmune thyroid disease, with a peak onset in the third decade of life [9].

APS-2, despite remaining a rare condition, is the most common APS, with a prevalence of 1.4-2 per 100,000 inhabitants. It usually occurs more frequently in women in their middle age of life, and it is very rare in childhood [10]. In this syndrome, a complex genetic disorder related to the HLA haplotype develops, which has multiple relationships with autoimmune diseases. The susceptibility to acquire Addison's disease is conferred by the coding of the MHC II genes, finding a strong association with the HLA-DR3 haplotypes DQA1 \* 0501, DQB1 \* 0201 and are associated with the development of T1DM and celiac disease. Another rare presentation is Hashimoto's thyroiditis and vitiligo associated with the DR3/DQ2, DR4/DQ8, and B8 haplotypes [11].

APS-3 is defined as the association between thyroid autoimmune disease and another autoimmune disease excluding Addison's disease. This syndrome is subdivided into 4 types according to the minor components it presents, being subtype A that which occurs with other endocrine diseases; subtype B presenting with

АПС-3 определяется как связь аутоиммунного тиреоидита и какого-то другого аутоиммунного заболевания, за исключением Аддисоновой болезни. Этот синдром подразделяется на 4 подтипа в соответствии с второстепенными проявлениями: так, подтип А предполагает развитие других эндокринных заболеваний; подтип В проявляется аутоиммунным поражением желудочно-кишечного тракта и печени; подтип С характеризуется развитием нервно-мышечной патологии или аутоиммунного заболевания кожи; подтип D проявляется коллагеновыми, сосудистыми или гематологическими заболеваниями аутоиммунного происхождения [12].

АПС-3, как и тип 2, связан с вовлечением генов HLA. Этот дефект может быть связан с дисбалансом продукции цитокинов Т-клетками. Однако при этом типе в патологический процесс не вовлекаются надпочечники. Реакция типа Th2 связана с болезнью Гревса, а Th1 – с СД1 [13].

АПС-4 – наименее распространенный из четырех классических типов. Он состоит из комбинации двух или более аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие категории, вместе с его вторичными проявлениями, общими с АПС-1 [2]. Этот АПС, как и типы 2 и 3, связан с изменениями в генах HLA. Патопатология у этих типов такая же, но поскольку к ним добавляются аутоиммунные проявления, их нельзя классифицировать как АПС-1 или АПС-2 [6].

В дополнение к четырем основным типам АПС существует X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), который обычно возникает в неонатальном периоде; больные этой нозологией, как правило, умирают в раннем возрасте. Клиническими проявлениями этого синдрома являются хроническая диарея, дерматит, задержка роста, кишечная мальабсорбция, СД1 и другие аутоиммунные заболевания. Помимо этого, серьезные нарушения питания и рецидивирующие инфекции также осложняют течение заболевания, приводя к быстрому летальному исходу [13].

Неспособность фактора транскрипции FOXP3 связывать ДНК, регулируя активность Т-клеток, приводит к нарушению их иммуносупрессивной функции, что вызывает усиление аутоиммунного ответа. В экспериментах на животных было показано, что у мышей с мутацией гена, гомологичного человеческому FOXP3, развивается заболевание, сходное с синдромом IPEX, что позволяет понять лучше патогенез заболевания [14].

В 2004 г. Eisenbarth и Gottlieb инициировали дискуссию относительно классификации АПС, рекомендуя оставить только два типа: тип 1 и 2. Однако из-за разнообразия клинических проявлений всё ещё применяется первоначальная классификация [15]. Целью этой работы является оценка распространенности АПС по данным службы внутренних болезней города Тoluка, штат Мехико.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено описательное ретроспективное исследование. Были проанализированы медицинские данные службы внутренних болезней Cíprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Тoluка, штат Мехико, за 11 лет. Научный комитет CGM одобрил проведение исследования и отменил необходимость проведения этической экспертизы для этой рукописи. Документация была рассмотрена ретроспективно, и все субъекты исследования были деидентифицированы. Распространенность АПС была оценена на основании данных о пациентах, обследованных в обозначенный период, имеющих следующие заболевания: сахарный диабет, тиреоидит и Аддисонову болезнь.

autoimmune gastrointestinal liver disease; subtype C consisting of neuromuscular or autoimmune skin disease; and subtype D presenting with collagen, vascular or hematological diseases of autoimmune origin [12].

APS-3, like type 2, originates from the HLA genes. This defect may be associated with an imbalance in the production of cytokines by T cells. However, in this type, there is no involvement of the adrenal glands. A Th2 type response is associated with Graves' disease and a Th1 with T1DM [13].

APS-4 is the least frequent of the four classic types. It consists of the combination of two or more autoimmune diseases that are not included in the previous categories, together with its minor components, which it shares with APS-1 [2]. This APS, like types 2 and 3, is caused by alterations in the HLA genes. The pathophysiology is the same, but as they have added autoimmune symptoms, they cannot be classified as APS-1 or APS-2 [6].

In addition to the four main types of autoimmune polyglandular syndrome, there is the immuno-dysregulation-polyendocrinopathy-X-linked enteropathy (IPEX) syndrome, which generally occurs in the neonatal period; those affected tend to die during both early life. The clinical manifestations that are part of this syndrome are chronic diarrhea, dermatitis, growth retardation, intestinal malabsorption, T1DM, and other autoimmune disorders. Likewise, severe malnutrition and recurrent infections are part of the complications that present a rapid and serious outcome [13].

The inability of FOXP3 factor transcription to bind DNA in a regulatory manner on T cells fails in their immunosuppressive function, leading to increased autoimmune response. In animal models, mice with a mutation of the gene homologous to the human FOXP3 develop a disease similar to the IPEX syndrome, which allows us to understand the pathogenesis of the disease [14].

In 2004, Eisenbarth and Gottlieb opened a debate regarding APS classification, recommending the denomination of only two types, 1 and 2. However, due to differences in clinical presentations, the original classification is still in use [15]. The objective of this work was to report the APS prevalence in an Internal Medicine Service from Toluca, Mexico.

## METHODS

This was a descriptive and retrospective study. Medical files from the service of Internal Medicine at Cíprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Toluca, Mexico, in a period of 11 years were analyzed. Institutional approval was granted and ethics requirements were waived for this manuscript by the Research Committee of CGM. The files were reviewed retrospectively and all subjects were deidentified.

The prevalence of APS was obtained taking into account all the patients seen in the mentioned period and in particular considering only the following diseases: diabetes mellitus, thyroiditis and Addison's disease.

## RESULTS

In summary, five patients with APS criteria, have been presented in a period of 11 years in an Internal Medicine service that has attended 2,000 patients, giving a prevalence of 0.25% in this course of time. Table shows the demographic indicators and main

**Таблица** Демографические данные и основные заболевания у пациентов**Table** Demographic characteristics and main diseases of the patients

| Параметр / Variable                                                           | Мужчины / Men<br>(n=750) | Женщины / Women<br>(n=1250) |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Возраст, лет / Age (years)                                                    | 47.5 (18-92)             | 42.3 (18-99)                |
| <b>Основные заболевания, Абс. (%) / Main diseases (frequency, percentage)</b> |                          |                             |
| Ожирение / Obesity                                                            | 412 (54.93)              | 700 (56.00)                 |
| Дислипидемия / Dyslipidemia                                                   | 468 (62.40)              | 585 (46.80)                 |
| Сахарный диабет II типа / Type 2 diabetes mellitus                            | 350 (46.67)              | 457 (36.56)                 |
| Системная гипертензия / Systemic hypertension                                 | 287 (38.27)              | 399 (31.92)                 |
| Гипотиреоз / Hypothyroidism                                                   | 87 (11.60)               | 292 (23.36)                 |
| Гипертиреоз / Hyperthyroidism                                                 | 28 (3.73)                | 66 (5.28)                   |
| Депрессия / Depression                                                        | 87 (11.60)               | 279 (22.32)                 |
| Тревога / Anxiety                                                             | 75 (10.00)               | 176 (14.08)                 |
| Анемия / Anemia                                                               | 66 (8.80)                | 274 (21.92)                 |
| Аутоиммунные болезни* / Autoimmune diseases*                                  | 76 (10.13)               | 187 (14.96)                 |
| Гиперпролактинемия / Hyperprolactinemia                                       | 1 (0.13)                 | 188 (15.04)                 |
| Синдром поликистозных яичников / Polycystic ovarian syndrome                  | 0 (0)                    | 80 (6.40)                   |

Примечание: \* – аутоиммунный васкулит, болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, пернициозная анемия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, сахарный диабет I типа

Note: \* – autoimmune vasculitis, Addison's disease, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, pernicious anemia, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, T1DM

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности, пять пациентов с критериями, удовлетворяющими диагнозу АПС, были идентифицированы в течение 11 лет службой внутренних болезней, через которую за это время прошло 2000 пациентов, что позволяет определить заболеваемость в 0,25% за данный период времени. Демографические данные и основные заболевания пациентов представлены в табл. АПС был диагностирован у 5 пациентов из 1285 (0,38%), получавших лечение от эндокринных заболеваний (сахарный диабет = 807, тиреоидит = 473, гипокортицизм = 5).

Пациентка N1, 26 лет, с отягощённым семейным анамнезом (рак желудка, лейкоemia и сахарный диабет); имеет в своем анамнезе анемию, диагностированную в 2003 году (Hb: 6 г/дл, нормальные значения 12-15 г/дл). Лабораторный анализ от 22.09.2010 показал наличие у пациентки гипохромной микроцитарной анемии и увеличения ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW). Гипертиреоз был диагностирован 10.06.2010 по данным сканирования щитовидной железы, после чего больная получала лечение радиоактивным йодом. Исследования от 12.11.2020 показали наличие анизотоза, гипохромии, микроцитоза и пойкилоцитоза. Электрофорез Hb от 27.01.2021 показал наличие A1 98% и A2 1,6%; паратиреоидный гормон 99,5 пг/мл (максимально нормальный уровень до 67 пг/мл) и Hb 10,2 г/дл; уровень кортизола в сыворотке был нормальным (12 мкг/дл, нормальные значения 5-25 мкг/дл). Анализы от 02.04.2021 показали аномальные значения антител к двухспиральной ДНК (ds ДНК) и антинуклеарных антител (АНА) 2:1. На последней врачебной консультации была диагностирована дерматопатия.

Пациент N2, мужчина, 41 год, с продолжительной историей гипотиреоза. 28 июля 2020 года был впервые выявлен диабетический кетоацидоз (глюкоза: 310 мг/дл, артериальное pH: 7.25 и присутствие кетонов в моче и сыворотке). При поступлении в отделение неотложной помощи жаловался на боли в животе, но аддисоновский криз был исключён соответствующими исследованиями (кортизол: 10 мг/дл).

Пациентка N3, женщина 62 лет с остеоартрозом, грыжей межпозвоночного диска, болью в пояснице в анамнезе. Её род-

diseases of the patients. APS detection among patients who were treated for endocrine pathology (diabetes mellitus = 807, thyroiditis = 473, and hypocortisolism = 5) were 5 in 1285 (0.38%). Briefly, the cases are described below.

Patient 1 was a 26-year-old female patient with a significant family history of gastric cancer, leukemia, and diabetes; pathological personal history of anemia diagnosed since 2003 (Hb: 6 g/dL, normal range 12-15 g/dL). The laboratories of 22/09/2010 with hypochromic microcytic anemia and elevated Red Cell Distribution Width (RDW). Hyperthyroidism was diagnosed on 06/10/2010 with a thyroid scan, after which she received radioactive iodine as treatment. The studies from 11/12/2020 showed anisocytosis, hypochromia, microcytosis, and poikilocytosis. The Hb electrophoresis of 27/01/2021 with A1 98% and A2 1.6%, parathyroid hormone 99.5 pg/mL (maximum normal reference up to 67 pg/mL), and Hb 10.2 g/dL, normal serum cortisol (12 µg/dL, normal range 5-25 µg/dL). The tests from 04/02/2021 with abnormal anti-dsDNA antibodies values and antinuclear antibodies (ANA) 2:1. In the last medical consultation she referred dermatopathy.

Patient 2 was a 41-year-old male patient who was known for long-standing hypothyroidism and debuted with diabetic ketoacidosis on July 28, 2020 (glucose 310 mg/dL, arterial pH: 7.25 and positive ketones in urine serum). When he arrived at the emergency department, he presented abdominal pain, but an Addisonian crisis was ruled out with the respective studies (cortisol: 10 µg/dL).

Patient 3 was a 62-year-old female patient with a history of osteoarthritis, herniated disc, and low back pain, a second-degree relative with probable Addison's disease who died in adolescence. She was consulted on 06/06/2020 for 6-month weight loss, anorexia, arthralgia, nausea, and sleep. The ultrasound of 14/06/2020 reported a multinodular goiter. Studies on 16/06/2020 showed ACTH at 1474 pg/mL (normal range up to 46 pg/mL) and serum cortisol at 2 µg/dL (normal range 5-25 µg/dL). She was prescribed with prednisone 25 mg PO every 12 h. On August 8, 2020, laboratories found thyroglobulin 3.06 µg/L, glucose



стенница второй степени родства, вероятно, страдала Аддисоновой болезнью и умерла в подростковом возрасте. Консультирована 06.06.2020 по поводу резкого снижения веса в течение 6 месяцев, анорексии, артралгии, тошноты, нарушения сна. На УЗИ от 06.14.2020 выявлен многоузловой зоб. Исследования от 16.06.2020 показали уровень АКТГ 1474 пг/мл (в норме до 46 пг/мл), кортизола в сыворотке – 2 мкг/дл (в норме 5-25 мкг/дл). Ей был назначен преднизон по 25 мг перорально каждые 12 часов. По лабораторным данным от 8 августа 2020 года: тиреоглобулин 3,06 мкг/л, глюкоза 84 мг/дл, кортизол в моче 10,84 мкг/24 ч (в норме 12,9-25,3 мкг/24 ч), Т3 – 75,8 нг/дл (в норме 76,3-220,8 нг/дл), и ТТГ – 9,98 мМЕ/мл (в норме 0,4-3,6 мМЕ/мл).

Пациент N4, 41-летний мужчина, страдал астмой с 15 лет и гипертиреозом с того же возраста, лечился радиоактивным йодом. С 30 лет у него диагностировали СД1, лечили инсулиновой помпой; с недавнего времени получал лечение от лимфопении, состояние улучшилось после приёма витамина D.

Пациент N5, 42-летний мужчина с Аддисоновой болезнью в анамнезе с 2015 года и гипотиреозом с 2019 года, продолжающий лечение преднизолом и левотироксином. В последнее время у него появились симптомы гастрита и колита.

## ОБСУЖДЕНИЕ

АПС представляют собой группу заболеваний, возникающих вследствие аутоиммунной реакции. Пациентка N1, из-за заболевания щитовидной железы, других эндокринологических нарушений (гипертиреоз), гематологических и дерматологических проявлений может быть отнесена к типу АПС-3. Следует подчеркнуть, что не все существующие тесты на антитела [4] были применены у данной больной, но она была направлена к соответствующим специалистам (дерматологу, гематологу и ревматологу).

Относительно пациента N2, страдающего гипотиреозом, вероятно, аутоиммунной этиологии и с впервые выявленным СД1, его отнесли к подтипу АПС-2. Больной продолжает находиться под постоянным наблюдением в связи с предрасположенностью к аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в соответствии с анамнезом заболевания [16]. Поэтому было решено наладить своевременную неотложную терапию гидрокортизоном и длительное лечение флудрокортизоном или преднизолом.

Пациентка N3 была отнесена к типу АПС-2 из-за выраженной надпочечниковой недостаточности и заболевания щитовидной железы. Пациентка постоянно мониторируется с применением контрольной терапевтической схемы, и её состояние значительно улучшилось после начала приёма стероидов, как это и описано в литературе [17].

Пациент N4, из-за сочетания заболевания щитовидной железы и СД1, мог быть отнесён к типу АПС-2. Однако, если учитывать гематологические проявления (лимфопению), то его можно было бы отнести к типу АПС-3, или даже АПС-4, если принять во внимание, что у него впервые появились симптомы астмы. Он находится под наблюдением на случай развития надпочечниковой недостаточности, хотя, поскольку он периодически принимает стероиды для контроля приступов астмы, это могло нивелировать надпочечниковую недостаточность.

Наконец, пациент N5, по-видимому, также относится к типу АПС-2.

То обстоятельство, что в данном исследовании у четырёх больных из пяти был выявлен АПС-2, согласуется с тем фактом, что это наиболее распространённый тип данного синдрома. Говоря более конкретно, для города Толука с населением 910608

84 mg/dL, urinary cortisol 10.84 µg/24 h (normal range 12.9-25.3 µg/24 h), T3 75.8 ng/dL (normal range 76.3-220.8 ng/dL), and TSH 9.98 mIU/mL (normal range 0.4-3.6 mIU/mL).

Patient 4 was a 41-year-old male, with a history of asthma since the age of 15, and hyperthyroidism at the same age treated with radioactive iodine. He was diagnosed with T1DM since the age of 30, treated with an insulin pump and recently with lymphopenia that improved with vitamin D.

Patient 5 was a 42-year-old male, with a history of Addison's disease since 2015 and hypothyroidism since 2019, keeping on a treatment with prednisone and levothyroxine. Recently, he has been experiencing gastritis and colitis symptomatology.

## DISCUSSION

APS are a group of diseases that occur due to an autoimmune reaction. Patient 1, due to thyroid disease, other endocrinological disorders (hyperthyroidism), hematological and dermatological disorders, could be classified as an APS-3. It should be emphasized that not all existing antibody tests [4], were applied, but she was referred to other subspecialties (dermatology, hematology, and rheumatology).

Regarding patient 2, known for hypothyroidism with a probability of autoimmune etiology and debuting with T1DM, it was considered as APS-2. The patient continues under constant follow-up due to a predisposition to autoimmune adrenal failure according to the natural history of the disease [16]. Therefore, it was decided to set up timely rescue management with hydrocortisone and long-term with fludrocortisone or prednisone.

Patient 3 was considered an APS-2 due to frank adrenal insufficiency and thyroid disease. The patient is constantly monitored with a control therapeutic scheme and she improved dramatically when starting steroids as described in the literature [17].

Patient 4, due to the combination of thyroid disease and T1DM, could be an APS-2. However, if we consider the hematological alteration (lymphopenia), it could be an APS-3, but it could also be an APS-4 if we take into account that it debuted with asthma. He is kept under follow-up if adrenal insufficiency is added, although since he takes intermittent steroids to control his asthmatic attacks, the adrenal insufficiency could be masked.

Finally, patient number 5 seems to be compatible also with APS-2.

The fact that four potential cases of APS-2 were identified out of five in this search is consistent with the fact it is the most common of these syndromes. Being more specific, for the city of Toluca, with a population of 910,608 inhabitants [18], between 12.7 and 18.2 cases would be expected, and if we add the conurbation municipalities of Metepec, Zinacantepec, and San Mateo Atenco (242,307; 203,872 and 97,418 inhabitants, respectively), a total population of 1,454,205 people is reached, and therefore it would be expected to have between 20.3 and 29.0 cases of this syndrome.

As we know, the success of the control of patients with APS lies in detecting and providing early treatment to limit the morbidity and mortality. It is important to emphasize that all APS variants require monitoring by a multidisciplinary team. Singh et al., by means of a biannual follow-up with blood tests (functional screening, with specific organ and molecular antibodies), to avoid excessive or insufficient treatments, stated that Addison's disease

жителей [18] можно было бы ожидать от 12,7 до 18,2 случаев, а если добавить муниципалитеты-агломерации Метепек, Зинакан-тепек и Сан-Матео-Атенко (242307; 203872 и 97418 жителей соответственно), общая численность населения составляет 1454205 человек, и, следовательно, можно ожидать от 20,3 до 29,0 случаев этого синдрома.

Как известно, успех контроля пациентов с АПС заключается в выявлении и проведении раннего лечения для снижения заболеваемости и смертности. Важно подчеркнуть, что все варианты АПС требуют наблюдения со стороны междисциплинарной группы. Singh G et al (2022), проводя обследование больных 2 раза в год с анализами крови (функциональный скрининг с определением органических и молекулярных антител), чтобы избежать избыточного или недостаточного лечения, пришли к выводу, что Аддисонова болезнь должна быть исключена до начала заместительной терапии при гипотиреозе, так как лечение левотироксином может спровоцировать Аддисонов криз [19].

В заключение, в различных случаях АПС могут быть выявлены разные комбинации аутоиммунных состояний, однако своевременная диагностика у пациентов с АПС с различными клиническими проявлениями имеет решающее значение для совершенствования оказываемой им медицинской помощи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным службы внутренних болезней города Толука, штат Мехико, АПС-2 является наиболее распространённым типом АПС; адекватная интерпретация лабораторных исследований и совершенствование клинической практики способны обеспечить достоверную раннюю диагностику и лечение. Получение более полных данных об эпидемиологии АПС и их постоянное обновление имеет большое значение, особенно для штата Мехико, поскольку в настоящее время число проводимых на национальном уровне эпидемиологических исследований является недостаточным.

must be ruled out before starting thyroid replacement therapy in hypothyroidism, since levothyroxine therapy can precipitate an Addisonian crisis [19].

A last comment is that among the cases, different combinations of autoimmune conditions exist but the purpose of having a timely diagnosis in patients with different clinical manifestations is critical to improving the clinical evolution.

## CONCLUSION

APS-2 is the most common type of APS in a common Internal Medicine service in Toluca, Mexico, and an adequate interpretation of the studies and clinic skills will help to ensure certainty, early diagnosis, and treatment. It is necessary to have more precise and current data about APS epidemiology, mainly in Mexico, because nowadays there are few epidemiological studies at the national level.

## ЛИТЕРАТУРА

- Letelier BMC. Síndromes endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG). *Rev Med Clin Conde*. 2013;24(5):784-9.
- Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-41.
- Zirilli G, Santucci S, Cuzzupò C, Corica D, Pitrolo E, Salzano G. Peculiarities of autoimmune polyglandular syndromes in children and adolescents. *Acta Biomed*. 2017;88(3):271-5.
- Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric Annals*. 1980;9(4):154-62.
- Suknuntha K, Yu Q, Weisman PS, Corliss RF. Fatal adrenal crisis due to Addison's disease arising in the context of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020;16(1):166-70.
- Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2013;76(3):143-52.
- Zhao B, Chang L, Fu H, Sun G, Yang W. The role of autoimmune regulator (AIRE) in peripheral tolerance. *J Immunol Res*. 2018;2018:3930750.
- Sajjadi-Jazi SM, Soltani A, Enayati S, Kakavand Hamidi A, Amoli MM. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):1-7.
- Manso J, Censi S, Iacobone M, Galuppini F, Pennelli G, Betterle C, et al. First proof of association between autoimmune polyglandular syndrome and multiple endocrine neoplasia in humans. *Endocr J*. 2020;67(9):929-34.
- Resende E, Gómez GN, Nascimento M, Loidi L, Saborido Fiaño R, Cabanas Rodríguez P, et al. Precocious presentation of autoimmune polyglandular

## REFERENCES

- syndrome type 2 associated with an AIRE mutation. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):312-6.
- Kraus AU, Penna-Martinez M, Shoghi F, Meyer G, Badenhop K. Monocytic cytokines in autoimmune polyglandular syndrome type 2 are modulated by vitamin D and HLA-DQ. *Front Immunol*. 2020;11:583709.
- Solis Cartas U, García González V, Hernández Yane A. Síndrome poliglandular tipo III. A propósito de un caso. *Rev Cuba Reumatol*. 2014;16(3 Suppl. 1):400-3.
- Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101344.
- Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270-7.
- Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 2004;552:204-18.
- Lakhotia M, Pahadia HR, Kumar H, Singh J, Tak S. A case of autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease – A rare combination. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):OD01-3.
- Perniola R, Fierabracci A, Falorni A. Autoimmune Addison's disease as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1: Historical overview and current evidence. *Front Immunol*. 2021;12:606860.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/mex/poblacion/>
- Singh G, Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Луис Эдгар Консепсьон Каррильо**, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика

ORCID ID: 0000-0002-2195-022X

E-mail: luisedgarcoca@gmail.com

**Мириам Деянира Родригес Пина**, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика

ORCID ID: 0000-0003-1882-2814

E-mail: miriam\_drp@hotmail.com

**Мариана Гуадалупе Пинеда Гонсалес**, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика

ORCID ID: 0000-0003-1013-9500

E-mail: mariana.pineda2910@gmail.com

**Фатима Гарсия Окампо**, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика

ORCID ID: 0000-0002-7034-8673

E-mail: faty.2000.14@gmail.com

**Уго Мендьета Зерон**, PhD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика; Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Толука, Мексика

ORCID ID: 0000-0003-3492-8950

E-mail: hmendietaz@gmail.com

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Уго Мендьета Зерон**, PhD

Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Толука, Мексика; Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Толука, Мексика

Paseo Tollocan Poniente 201, Universidad, 50010, Toluca, Mexico

E-mail: hmendietaz@gmail.com

### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УМЗ

Сбор материала: ЛЭКК, МДРП, МГПГ, ФГО

Анализ полученных данных: ЛЭКК, УМЗ

Подготовка текста: ЛЭКК, МДРП, МГПГ, ФГО, УМЗ

Редактирование: ЛЭКК, УМЗ

Общая ответственность: УМЗ

Поступила

29.09.22

Принята в печать

22.12.22

### Благодарность

Авторы благодарят студенческую команду Латиноамериканской научной ассоциации (ASCILA) за идеи по улучшению рукописи

## AUTHOR INFORMATION

**Luis Edgar Concepción Carrillo**, MD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0002-2195-022X

E-mail: luisedgarcoca@gmail.com

**Miriam Deyanira Rodríguez Piña**, MD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0003-1882-2814

E-mail: miriam\_drp@hotmail.com

**Mariana Guadalupe Pineda González**, MD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0003-1013-9500

E-mail: mariana.pineda2910@gmail.com

**Fátima García Ocampo**, MD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0002-7034-8673

E-mail: faty.2000.14@gmail.com

**Hugo Mendieta Zerón**, PhD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico, and Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz»

ORCID ID: 0000-0003-3492-8950

E-mail: hmendietaz@gmail.com

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Hugo Mendieta Zerón**, PhD

Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico, and Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz»

Paseo Tollocan Poniente 201, Universidad, 50010, Toluca, Mexico

E-mail: hmendietaz@gmail.com

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: HMZ

Data collection: LECC, MDRP, MGPG, FGO

Analysis and interpretation: LECC, HMZ

Writing the article: LECC, MDRP, MGPG, FGO, HMZ

Critical revision of the article: LECC, HMZ

Overall responsibility: HMZ

Submitted

29.09.22

Accepted

22.12.22

### Acknowledgements

Authors thank the participation of the students' team of the Latin American Scientific Association (ASCILA) for the ideas to improve the manuscript



## ГУМЕРОВ АИТБАЙ АХМЕТОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор

80 лет со дня рождения

Аитбай Ахметович Гумеров родился 26 ноября 1942 года в деревне Сындавлетово Баймакского района Башкирской АССР в семье крестьянина.

После окончания в 1967 году лечебного факультета Башкирского государственного медицинского института в течение 6 лет работал хирургом Баймакской ЦРБ. В 1973 году поступил в аспирантуру на кафедру детской хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ). Под руководством член-корр. АМН СССР, лауреата Государственной премии СССР, профессора Баирова Гирея Алиевича защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Травматические повреждения кишечника у детей».

С 1976 по 1984 гг. работал ассистентом кафедры детской хирургии в Башкирском государственном медицинском университете (БГМУ). Последующие 3 года обучался в докторантуре при кафедре детской хирургии ЛПМИ. В 1987 году под руководством Г.А. Баирова защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение врожденных диафрагмальных грыж у детей». В 1987-1989 гг. работал на кафедре детской хирургии БГМУ. В 1989 году профессор А.А. Гумеров возглавил кафедру и руководил ею в течение 31 года. В настоящее время он является Почётным заведующим кафедрой и продолжает работать на должности профессора кафедры. Он внёс большой вклад в развитие детской хирургии в Республике Башкортостан и Российской Федерации.

Под руководством профессора А.А. Гумерова ученики разработали и внедрили в клиническую практику новые направления: видеоторакоскопическое лечение деструктивной пневмонии, осложнённой эмпиемой плевры (Мамлеев И.А.); видеоэндохирургические методы лечения: послеоперационного перитонита у детей (Сатаев В.У), эхинококкоза лёгких и печени (Шангареева Р.Х., Ишимов Ш.С., Парамонов В.А.), видеоретроперитонеоскопического лечения кист почек (Цыряк А.Г.). Расширяется диапазон эндоскопических операций для лечения детей с врождёнными пороками развития органов грудной полости и желудочно-кишечного тракта. Так, впервые в Российской Федерации, в 1996 году в г. Уфе профессорами И.А. Мамлеевым, В.У. Сатаевым, В.В. Макушкиным произведены видеоторакоскопические операции на лёгких. А.А. Гумеровым внедрены в практику лечение и реабилитация детей после перенесённых операций на органах брюшной полости и опорно-двигательном аппарате с использованием курортных факторов детского санатория «Красноусольский» Республики Башкортостан.

Под руководством А.А. Гумерова защищены 10 докторских и 43 кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 400 научных работ и 9 монографий. Профессор А.А. Гумеров создал научно-педагогическую школу детской хирургии, его учениками являются В.У. Сатаев, П.И. Миронов, И.А. Мамлеев, В.В. Макушкин, Р.Х. Шангареева, Р.А. Гумеров, Р.Ш. Хасанов, Р.Р. Хасанов, Г.Г. Латыпова и др.

Одним из важных направлений развития кафедры является её международное сотрудничество. С 2013 года начато научное сотрудничество с детскими хирургами университетской клиники Гейдельбергского университета (Мангейм, Германия). В результате совместной работы Хасановым Р.Р. в 2021 г. выполнена и успешно защищена докторская диссертация «Экспериментально-клиническое обоснование новых стратегических подходов в лечении детей с синдромом короткой кишки».

Работу врача и учёного А.А. Гумеров сочетает с большой общественной и организаторской деятельностью. В течение трёх десятилетий он был главным внештатным специалистом – детским хирургом и членом аттестационной комиссии Минздрава Республики Башкортостан. В 1993 году он организовал Ассоциацию детских хирургов Республики Башкортостан (ныне Башкирское региональное отделение Российской ассоциации детских хирургов) и является бессменным её руководителем. В сентябре 2019 г. в городе Уфа при активном участии А.А. Гумерова были проведены V форум детских хирургов России и I российско-китайский конгресс детских хирургов.

За заслуги в научной, организаторской, врачебной, педагогической и общественной деятельности А.А. Гумерову в 1991 году присвоено почётное звание «Заслуженный врач Республики Башкортостан», в 1997 году – «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан», в 2002 – «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2007 – «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2002 году он стал действительным членом (академиком) Российской академии медико-технических наук, в 2004 году – действительным членом Международной академии авторов научных открытий и изобретений, в 2006 году – действительным членом Российской академии естественных наук. Профессор А.А. Гумеров – Лауреат премии имени В.П. Немсадзе (2013). Он награждён серебряной медалью «За заслуги в деле изобретательства», почётной медалью Российской академии естественных наук «За практический вклад в укрепление здоровья нации»; медалью «За доблестное служение городу Баймаку», юбилейной медалью к «100-летию образования Республики Башкортостан».

А.А. Гумеров до настоящего времени является членом учёного и диссертационного совета по специальности «Хирургия» БГМУ. Он является членом редакционных советов журналов «Детская хирургия», «Медицинский вестник Башкортостана», «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии», «Вестник Авиценны».

Как преподаватель, учёный, хирург и человек А.А. Гумеров пользуется большим уважением и авторитетом среди студентов, коллектива клиники, университета, населения Республики Башкортостан и за её пределами. Он обладает редкой работоспособностью, всегда занят, трудится, и в свои 80 лет он активен, энергичен и бодр.

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Аитбая Ахметовича с юбилеем и желают ему плодотворной научной, педагогической и хирургической деятельности, доброго здоровья и счастья*



**НАЗАРОВА МАВЖУДА РУЗИЕВНА**

*кандидат филологических наук, доцент*

**75 лет со дня рождения**

Назарова Мавжуда Рузиевна родилась 12 октября 1947 года в Самаркандской области Республики Узбекистан. В 1965 году, окончив школу, приехала в Душанбе и поступила в ДГПИ им. Т.Г. Шевченко на факультет русского языка и литературы, который окончила в 1969 году. В этом же году поступила на работу редактором в Таджик ТА.

В 1970 году была приглашена на работу в ДГПИ им. Т.Г. Шевченко на кафедру русского языка. В 1977 году Назарова М.Р. была направлена в целевую аспирантуру в НИИ преподавания русского языка в национальной школе АПН СССР города Москвы. Под руководством к.ф.н. Кузьминой Г.В. 9 июня 1981 года она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Обучение синтаксису научной речи на материале условных конструкций студентов неязыковых факультетов».

С 1981 г. Назарова М.Р. работала в Таджикском государственном институте языков в качестве старшего преподавателя, доцента и заведующей кафедрой и читала курс «Синтаксис простого и сложного предложения». 18 марта 1993 г. ей было присвоено учёное звание доцента по кафедре современного русского языка.

С 2001 г. Мавжуда Рузиевна работает в ТГМУ им. Абуали ибни Сино, сначала в должности ассистента кафедры, а затем, в 2004-2006 гг., – доцента и и.о. заведующей кафедрой русского языка для иностранных студентов. С 2006 г. после объединения двух кафедр русского языка работает в должности доцента кафедры русского языка.

Назарова М.Р. является автором более 80 научных и учебно-методических работ, посвящённых различным аспектам педагогической деятельности, научных исследований и методики преподавания русского языка.

За время работы доцент Назарова М.Р. проявила себя как дисциплинированный, грамотный, высококвалифицированный педагог, пользуется уважением среди коллег, сотрудников и студентов. Активно участвует в общественной жизни кафедры и университета. Назарову Мавжуду Рузиевну отличают такие качества, как доброта, отзывчивость, исполнительность, принципиальность, большая ответственность и чувство долга.

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Назарову Мавжуду Рузиевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, счастья и успехов в дальнейшей педагогической и научной деятельности*



## ШАРИПОВА ХУРСАНД ЁДГОРОВНА

доктор медицинских наук, профессор

**75 лет со дня рождения**

Хурсанд Ёдгоровна Шарипова родилась 2 ноября 1947 года в городе Бухаре Республики Узбекистан. В 1971 году с отличием окончила ТГМИ им. Абуали ибни Сино и в течение двух лет работала терапевтом в Орджоникидзебадской ЦРБ. С 1973 по 1975 гг. проходила клиническую ординатуру на кафедре факультетской и госпитальной терапии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. С 1975 по 1976 г. работала старшим лаборантом на этой же кафедре, где налаживала методы биохимических и инструментальных исследований. С 1976 года – заочный аспирант и ассистент кафедры. В 1982 году защитила кандидатскую диссертацию в Московском стоматологическом институте на тему «Клинико-биохимические проявления атеросклероза при систолической гипертензии старших возрастов». В 2000 году защитила докторскую диссертацию в ТГМУ им. Абуали ибни Сино на тему «Особенности течения систолической гипертензии старших возрастов по данным пролонгированного наблюдения». Опубликованных работ – более 250, монографий – 5, учебников – 2, учебно-методических рекомендаций – 7, учебно-методических пособий – 18, информационных писем – 2 и рационализаторских предложений – 2.

Под её руководством завершены/защитены более 15 кандидатских и докторских диссертаций. В настоящее время завершены исследования, и оформляются 1 докторская и 4 кандидатских диссертаций.

С февраля 2001 года Шарипова Х.Ё. – декан по производственной практике ТГМУ им. Абуали ибни Сино, с октября 2003 года – председатель методической комиссии по терапевтическим дисциплинам. В ноябре 2001 года она была избрана профессором кафедры внутренних болезней № 2, затем – заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней ТГМУ Абуали ибни Сино; в 2005-2008 гг. работала на должности проректора по лечебной работе ТГМУ Абуали ибни Сино, до 2010 года – одновременно заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней. С 2010 года по настоящее время – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Шарипова Х.Ё. хороший организатор, квалифицированный врач-терапевт-кардиолог, педагог, морально устойчива, заслуженно пользуется авторитетом в коллективе и среди студентов. Шарипова Х.Ё. является «Отличником здравоохранения Республики Таджикистан». За активную организаторскую и научно-исследовательскую работу награждена Грамотами АН РТ, Министерства образования РТ и Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ. В 2021 году награждена орденом «Шараф II степени».

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Хурсанд Ёдгоровну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, больших успехов в работе и долгих лет счастливой, безмятежной жизни*



## ИСМОИЛОВ КОМИЛДЖОН ИСРОИЛОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор

**75 лет со дня рождения**

Исмоилов Комилджон Исроилович родился 1 декабря 1952 году в г. Душанбе в семье служащих. В 1969 г. поступил на педиатрический факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино и в 1975 году окончил учёбу в вузе. Трудовую деятельность начал как детский врач, заведующий детским отделением и главный врач сельской участковой больницы Ленинского района (1975-1980).

В 1980 году поступил в клиническую ординатуру при НИИ педиатрии АМН СССР (г. Москва). После её окончания в 1982 г. продолжил обучение в аспирантуре при этом же учреждении. В 1985 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние кардиореспираторной системы у детей при остром лейкозе и лимфогранулематозе в период ремиссии».

В период 1985-1991 гг. работал ассистентом кафедры детских болезней № 2 ТГМИ им. Абуали ибни Сино и одновременно был заместителем декана по работе с иностранными студентами.

С 1991 по 1994 гг. являлся докторантом НИИ педиатрии РАМН. В 1994 году успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Адаптационные возможности кардиореспираторной системы у детей с онкогематологическими заболеваниями» и был научным сотрудником НИИ педиатрии РАМН. В 1995-1996 гг. являлся заведующим отделением гематологии и кардиоревматологии больницы № 38 г. Москвы. С 1996 по 1998 гг. работал консультантом-гематологом в Госпитале Пограничных войск Российской Федерации.

В 1998-1999 гг. Исмоилов К.И. являлся доцентом, в 1999-2004 гг. – профессором, а с 2004 по 2020 гг. – заведующим кафедрой детских болезней № 2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Исмоиловым К.И. регулярно проводятся утренние конференции, каждую неделю – клинические конференции с участием студентов и врачей клинической базы Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш». Профессором Исмоиловым К.И. проводятся еженедельные консультации отделений клинической базы кафедры, а также ежедневные обходы отделения детской реанимации. С 2010 года он является членом штаба МЗ и СЗН РТ по профилактике полиомиелита, главным внештатным специалистом министерства и членом совета Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш». Он является председателем диссертационного совета и членом межкафедральной проблемной комиссии ТГМУ им. Абуали ибни Сино. В течение ряда лет профессор Исмоилов К.И. – активный член редакционной коллегии журнала «Вестник Авиценны».

Исмоиловым К.И. внесён значительный вклад в развитие детской гематологии. Им разработаны и предложены рекомендации «Синхронная полихимиотерапия у детей с острым лейкозом», «Использование метаболитических препаратов в гематологии», «Использование препарата Октагам у детей с геморрагическими диатезами». Он является автором более 400 научных работ, в том числе и в рецензируемых журналах. Под руководством Исмоилова К.И. защищено 11 кандидатских диссертаций. Профессор Исмоилов К.И. является «Отличником здравоохранения Республики Таджикистан» (2004) и Заслуженным работником Республики Таджикистан (2012).

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Комилджона Исроиловича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия, оптимизма и больших успехов в трудовой деятельности*



## САФАРОВ НУРАЛИ САФАРОВИЧ

*кандидат медицинских наук, доцент*

**70 лет со дня рождения**

Сафаров Нурали Сафарович родился 20 декабря 1952 года в селе Мульёб Московского района. В 1967-1970 гг. был студентом Медицинского училища г. Куляба, затем работал медбратом в Сельской участковой больнице колхоза «Дружба» Московского района Республики Таджикистан. В 1971-1973 гг. проходил действительную военную службу в рядах Советской Армии. После демобилизации, в 1973-1974 гг., был слушателем подготовительного отделения ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1980 году успешно окончил обучение в вузе. Одновременно с учёбой он работал фельдшером здравпункта завода ЖКБ № 1 г. Душанбе.

Трудовая деятельность Сафарова Н.С. на начальных этапах была связана с практическим здравоохранением. В 1980-1981 гг. он был хирургом-интерном Курган-Тюбинской областной больницы; в 1981-1982 гг. заведовал хирургическим отделением Яванской ЦРБ, а в 1982-1987 гг. занимал должность заместителя главного врача Яванской ЦРБ.

В 1987-1989 гг. он проходил клиническую ординатуру на кафедре хирургических болезней № 2 ТГМИ им. Абуали ибни Сино. По её окончании работал заведующим хирургическим отделением ГКБ № 3 г. Душанбе (1989-1993). В течение более 10 лет (1993-2004) Сафаров Н.С. был главным врачом Городской клинической больницы № 3 г. Душанбе. С 2004 по 2014 г. работал директором Городского медицинского центра № 2, а в 2004-2016 гг. являлся директором Городского центра здоровья № 7.

С 1999 года по совместительству работает в ТГМУ им. Абуали ибни Сино – сначала ассистентом, а с 2006 года по настоящее время – доцентом кафедры общей хирургии № 2. В 1999 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сочетанная лазеротерапия при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных сахарным диабетом».

Сафаров Н.С. является соавтором монографии «Спаечная болезнь», автором 85 опубликованных научных трудов, 5 рационализаторских предложений и 7 методических рекомендаций.

Научно-педагогическую и организационную работу Сафаров Н.С. сочетал с участием в выборных органах. Так, в 1995-2000 гг. он был депутатом районного совета Железнодорожного района г. Душанбе; в 2000-2005 гг. – депутатом городского совета от Железнодорожного района г. Душанбе; в 2005-2010 гг. – депутатом городского совета от района Сино г. Душанбе; в 2010-2015 – депутатом районного совета района Сино г. Душанбе. В 1996 г. он удостоен звания «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан», а в 1998 г. его наградили медалью «Хизмати шоиста».

Сафаров Н.С. пользуется заслуженным уважением среди сотрудников кафедры общей хирургии № 2 и Городского медицинского центра № 3, а также среди студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Сафарова Нурали Сафаровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, успехов в работе и семейного счастья*





ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИСХАКИ Ю.Б.

### ИСХАКИ ЮСУФ БАШИРХАНОВИЧ

*учёный, педагог, лауреат Государственной премии имени Абуали ибни Сино  
заслуженный деятель науки, член-корр. РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор*

**(21.07.1932-06.05.1996)**

Юсуф Баширханович Исхаки являлся воспитанником Таджикского медицинского института им. Абуали ибни Сино, учеником профессора Я.Л. Коца и академика Н.А. Преображенского. На кафедре оториноларингологии ТГМИ прошёл путь от студента-субординатора (1953-1954), клинического ординатора (1954-1957), ассистента (1957-1960), доцента (1960-1969), профессора (1969-1987) до заведующего кафедрой (1988-1996). В 1958 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Опыт применения яда гюрзы для остановки кровотечения при некоторых ЛОР-операциях», а в 1968 году – докторскую диссертацию на тему: «Кисты верхних дыхательных путей». В 1978 году Ю.Б. Исхаки был избран членом-корреспондентом АМН СССР. Ю.Б. Исхаки являлся автором более 200 научных работ, из них 7 монографий, одного учебника, 10 методических рекомендаций, 9 рацпредложений. Под его руководством были защищены 13 кандидатских и 2 докторских диссертаций.

Ю.Б. Исхаки внёс большой вклад в разработку и решение широкого круга актуальных теоретических и практических проблем оториноларингологии и краевой медицины. Основным направлением исследований сотрудников кафедры под руководством Ю.Б. Исхаки являлось комплексное изучение различных иммунологических аспектов заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Это, прежде всего, работы по изучению краевой эпидемиологии, факторов риска, клиники, рациональных схем лечения и профилактики ЛОР-аллергии. Целый ряд научных исследований, осуществляемых учёными оториноларингологами Таджикистана, оказался приоритетным как у нас в стране, так и за рубежом. Наиболее разработанными считались проблемы аллергических ринитов, риносинуситов, заболеваний среднего уха и острой нейросенсорной тугоухости.

Ю.Б. Исхаки успешно сочетал свою работу с общественной деятельностью. Он являлся членом Коллегии и Президиума учёного медицинского совета Минздрава РТ, заместителем председателя и членом правления научного общества оториноларингологов и иммунологов СНГ, председателем правления научного общества иммунологов и аллергологов РТ, членом редколлегии Таджикской Советской энциклопедии, журналов «Здравоохранение Таджикистана» и «Вестник оториноларингологии». Был избран народным депутатом СССР и членом постоянной Комиссии по охране здоровья человека Верховного Совета СССР. В течение многих лет являлся председателем постоянной комиссии здравоохранения и социального обеспечения Душанбинского городского Совета народных депутатов. В 1989 году он был избран Народным депутатом СССР.

Ю.Б. Исхаки сочетал в себе черты учёного-клинициста и крупного организатора высшего медицинского образования. В течение 23 лет (1973-1996) он возглавлял Таджикский государственный медицинский институт им. Абуали ибни Сино, внёс огромный вклад в обеспечение республики квалифицированными медицинскими кадрами.

Заслуги Ю.Б. Исхаки были высоко оценены Правительством. Он был награждён орденами Ленина и Трудового Красного Знамени, знаками «Отличник высшей школы СССР» и «Отличник здравоохранения СССР». В 1979 году ему была присуждена Государственная премия имени Абуали ибни Сино в области науки и техники, а в 1989 году – присвоено почётное звание «Заслуженный деятель науки Таджикской ССР». Он был прекрасным педагогом, очень любил молодёжь, студентов, читал неповторимые лекции по оториноларингологии на двух языках – русском и таджикском. Отличительными чертами Ю.Б. Исхаки были его личная скромность, отзывчивость, доброжелательность и забота о людях. Сотрудники, друзья, близкие и окружающие безгранично уважали его и всегда учились у него терпению, выдержке и человечности.

*Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»*

**АХМЕДОВ ДЖАМОЛЕДДИН**

*2 октября 2022 года не стало профессора кафедры анестезиологии  
реаниматологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино Ахмедова Джамолеddина*

Ахмедов Джамолеddин родился 26 октября 1947 г. в Гармском районе, (нынешний Рашт) в семье служащих. После окончания средней школы № 1 им. С. Айни Гармского района в 1965 году он поступил на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который успешно закончил в 1970 году. После окончания медицинского института в 1971 г. был зачислен клиническим ординатором кафедры хирургии и анестезиологии, после окончания ординатуры работал в качестве врача анестезиолога-реаниматолога в Республиканской клинической больнице № 1.

В 1978 г. Ахмедов Д. был избран по конкурсу на должность ассистента кафедры анестезиологии и реаниматологии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1983 году защитил кандидатскую диссертацию по теме «Интенсивная терапия и реанимация при астматическом состоянии». В 1986-1997 гг. был ассистентом, затем доцентом факультета усовершенствования врачей ТГМУ им. Абуали ибни Сино. С 1997 г. Ахмедов Д. являлся заведующим кафедрой анестезиологии и реаниматологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино и проработал на этой должности до 2018 г. С 1990 года и до последних дней своей жизни он был главным внештатным специалистом МЗ и СЗН РТ по анестезиологии и реаниматологии.

Основные направления научной деятельности Ахмедова Д. были посвящены актуальным вопросам анестезиологии и реаниматологии, изучению особенностей клиники и течения терминальных состояний. Им опубликовано более 200 научных работ по актуальным вопросам анестезиологии и реаниматологии. Им был издан ряд учебных пособий: «Интенсивная терапия и реанимация при критических состояниях» (1999), «Общее обезболивание» (2001), «Частное обезболивание» (2003), «Интенсивная терапия при терминальных состояниях» (2004), «Интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия» (2005), «Нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния» (2005), «Беҳискунии ҷузъӣ» в двух томах (2007). Под его руководством были успешно защищены 4 кандидатских диссертации.

Джамолеddин Ахмедов являлся членом проблемной экспертной комиссии по хирургическим дисциплинам, в течение ряда лет – членом редакционного совета журнала «Вестник Авиценны». Он был награждён знаком «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан» и медалью «Хизмати шоиста».

Ахмедов Джамолеddин всегда имел активную жизненную позицию. Всем он запомнился как жизнерадостный и, в то же время, скромный человек, замечательный специалист и настоящий друг и наставник.

Светлая память о профессоре Ахмедове Д. навсегда останется в наших сердцах.

*Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»*



### ОДИНАЕВ ФАРХОД ИСМАТУЛЛАЕВИЧ

*17 ноября 2022 года на 78-м году жизни ушёл из жизни заслуженный деятель науки и техники Республики Таджикистан, доктор медицинских наук, профессор Одинаев Фарход Исмадуллаевич*

Одинаев Фарход Исмадуллаевич родился 3 августа 1945 года в к. Ховалинг. В 1968 году окончил лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, после чего был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру факультетской терапии с курсом профпатологии лечебного факультета.

Учитывая высокий уровень знаний, в 1969 г. он был переведён на должность ассистента этой же кафедры, где проработал до 1990 года. В 1987 году им защищена кандидатская диссертация, посвящённая проблеме профессиональных заболеваний в Таджикистане.

В 1990 году Одинаев Ф.И. был назначен главным терапевтом Минздрава Республики Таджикистан. В 1991 году в г. Москве им защищена диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, посвящённая изучению патогенетических особенностей развития и течения профессиональных заболеваний у горнорабочих рудников различных регионов республики. В 1993 году ему было присвоено учёное звание профессора.

Работая на должности главного терапевта МЗ Республики Таджикистан, профессор Одинаев Ф.И. проявил хорошие организаторские способности. Так, непосредственно на месте он руководил работой медиков по борьбе с массовым отравлением гелиотропом и триходесмой в Фархорском, Московском и Восейском районах, где по его инициативе были внедрены новые современные методы лечения этих заболеваний, позволившие резко снизить показатели летальности.

Учитывая высокий профессионализм и хорошие организаторские способности, в 1993 году Одинаев Ф.И. был назначен директором вновь реорганизованного Таджикского НИИ профилактической медицины, а в 2008 году переведён главным врачом клиники Таджикского НИИ профилактической медицины. С 1996 года являлся главным профпатологом Министерства здравоохранения РТ.

Несмотря на сложные политико-экономические условия, реорганизованный институт не только сохранил научный потенциал, но и успешно и своевременно переориентировал свою деятельность на решение первоочередных задач практического здравоохранения. Впервые в республике были начаты комплексные, многоплановые исследования по изучению эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний. По инициативе профессора Одинаева Ф.И. было возобновлено гигиеническое картирование регионов республики с факторами экологического неблагополучия, изучалось состояние здоровья населения этих регионов с дальнейшей разработкой научно-обоснованных мероприятий по улучшению экологической ситуации и состояния здоровья населения.

Под руководством профессора Одинаева Ф.И. защищено более 50 кандидатских и 12 докторских диссертаций. Его перу принадлежит более 300 научных трудов. Он являлся членом редколлегий журналов «Медицина и промышленная экология» (Москва) и «Здравоохранение Таджикистана».

Признанием заслуг профессора Одинаева Ф.И. явилось присуждение ему звания «Заслуженный деятель науки и техники Республики Таджикистан» (1997). В 2001 и 2006 годах он был награждён почётным знаком Академии РАЕН. За вклад и заслуги в развитие науки России награждён медалью И.П. Павлова (2005) и «Серебряным крестом» (2008). В 2005 году на сессии Общего собрания РАМН Одинаев Ф.И. был избран иностранным её членом. В 2006 году профессор Одинаев Ф.И. был награждён значком «Отличник здравоохранения РТ».

Фарход Исмадуллаевич Одинаев отличался принципиальным характером и целеустремлённостью и, будучи профессионалом своего дела, он охотно делился своими знаниями с коллегами и студентами.

Светлая память о профессоре Одинаеве Ф.И. навсегда сохранится в сердцах тех, кто его знал.

*Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»*

### Уважаемые коллеги!

Мы завершили выпуск очередного 24 тома журнала «Вестник Авиценны». Подводя итоги уходящего 2022 года, хотелось бы обсудить перспективы на ближайшее будущее.

В январе 2022 года журнал «Вестник Авиценны» прошёл очередную перерегистрацию в Министерстве культуры Республики Таджикистан, которая проводится в плановом порядке каждые 3 года (свидетельство о регистрации № 229/ЖР-97).

В мае 2022 года в своём информационном письме (№ 01/81 от 18.05.2022) ВАК РФ обязал все журналы в срок до 14 июня 2022 года предоставить соответствующие документы о их перерегистрации с учётом новой Номенклатуры научных специальностей. Эта работа нами была выполнена в срок, и в ВАК РФ была отправлена заявка о разрешении принятия и опубликования научных статей по 34 специальностям. Надеемся, что в 2023 году экспертные советы ВАК РФ прислушаются к нашим пожеланиям.

В декабре 2022 года ВАК РФ распространило информационное письмо № 02-1198 от 6 декабря 2022 г. «О категорировании Перечня рецензируемых научных изданий». В этом Перечне нашему изданию присвоена категория К2, что означает вхождение журнала во второй квартиль.

В 2022 году журнал продолжил сотрудничество с информационно-аналитической системой РИНЦ и своевременно размещал через систему загрузки выпуски журнала в режиме открытого доступа. Следует отметить, что на платформе РИНЦ в открытом доступе размещены все номера журнала, начиная с 2005 года. В начале 2023 года планируется заключение очередного договора о размещении номеров журнала на платформе РИНЦ.

Как и в предыдущие года, имеет место хоть и не резкий, но уверенный рост импакт-фактора нашего издания. Так, если по итогам 2020 года пятилетний импакт-фактор журнала составлял 0,393, то по статистике 2021 года этот показатель вырос до 0,410. Двухлетний импакт-фактор за указанный период увеличился с 0,497 до 0,551. Среди 103 научных журналов Республики Таджикистан, индексируемых в РИНЦ по всем отраслям науки, «Вестник Авиценны» в течение почти целого года занимал первую строчку (в настоящее время он находится на второй позиции) по рейтингу SCIENCE INDEX и на втором – по числу цитирований.

Как было нами отмечено ранее, начиная с 2020 года, мы активно размещаем на платформе РИНЦ рецензии к каждой статье. Процесс предоставления рецензий в РИНЦ продолжался и в этом году. Мы ещё раз хотели бы подчеркнуть, что это свидетельствует об авторитетности издания и ещё раз доказывает, что каждая рукопись реально подвергается профессиональной экспертизе. Этому мнению придерживается и большинство экспертов в области научной и публикационной этики.

Как мы указывали в предыдущем итоговом сообщении, впервые за весь период взаимодействия с РИНЦ, начиная с августа 2021 года по июль 2022 года наш журнал входил в первый квартиль, т.е. в число первых 1500 журналов по всем научным направлениям, признанных РИНЦ наиболее авторитетными. К сожалению, на сегодняшний день этот показатель ухудшился, и по итогам 2022 года «Вестник Авиценны» занимает 2775 место в общем рейтинге SCIENCE INDEX, а по тематике «Медицина и здравоохранение» – 345 позицию.

В текущем году, как и ранее, мы продолжили размещение выпусков журнала и на платформе крупнейшей в СНГ электронной библиотеки «КиберЛенинка». Если на конец 2021 года статистика «КиберЛенинки» показывала 272024 просмотров и 25643 загрузок статей из нашего журнала, то на данный момент эти цифры достигли 365690 и 33853 соответственно. Указанные цифры говорят об определённом интересе научной аудитории к нашему изданию.

### Dear colleagues!

We have released the new 24<sup>th</sup> volume of the Avicenna Bulletin. Summing up the results of the outgoing 2022, we would like to discuss the prospects for the nearest future.

In January 2022, Avicenna Bulletin passed through another regular triennial registration at the Ministry of Culture of the Republic of Tajikistan, (registration certificate No. 229/ZhR-97).

In May 2022, the Higher Attestation Commission of the Russian Federation in its information letter (No. 01/81 dated 05/18/2022) requested all journals to provide relevant documents for their re-registration by June 14, 2022, taking into account the new Nomenclature of scientific specialties. This task was completed on time, and an application was submitted to the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for acceptance and publication of scientific papers in 34 specialties. We hope that in 2023 the expert councils of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation will approve our application.

In December 2022, the Higher Attestation Commission of the Russian Federation distributed information letter No. 02-1198 dated December 6, 2022 "On categorizing the list of peer-reviewed scientific publications". In this list, our journal is assigned to the K2 category, which means that the journal is in the second quartile.

In 2022, the journal continued to cooperate with the RSCI information and analytical system and timely posted issues of the journal in the open access mode through the download system. It should be noted that all issues of the journal since 2005 have been placed in open access on the RSCI platform. At the beginning of 2023, it is planned to conclude another agreement on the posting of journal issues on the RSCI platform.

The five-year impact factor of our journal continues its gradual steady growth from 0.393 at the end of 2020 to 0.410 in 2021. The two-year impact factor increased from 0.497 to 0.551 over this period. Among the 103 scientific journals of the Republic of Tajikistan indexed in the RSCI in all branches of science, Avicenna Bulletin for almost a whole year occupied the first place (currently it is in the second position) in the SCIENCE INDEX ranking and the second place in the number of citations.

As we noted earlier, starting in 2020, we are actively posting reviews for each manuscript on the RSCI platform. We would like to emphasize once again that this testifies to the credibility of the journal and gives evidence that each manuscript is undergoing professional assessment. This opinion is shared by most experts in the field of scientific and publication ethics.

As we indicated at the end of last year's editorial, for the first time in the entire period of cooperation with the RSCI, starting from August 2021 to July 2022, our journal was included in the first quartile, i.e. was placed among the first 1,500 journals in all scientific areas, recognized by the RSCI as the most creditable. Unfortunately, currently, this indicator deteriorated, and according to the results of 2022, Avicenna Bulletin occupies 2,775<sup>th</sup> place in the overall SCIENCE INDEX ranking and 345<sup>th</sup> position in the field of Medicine and Healthcare.

This year, as before, we continued to place issues of the journal on the platform of CyberLeninka which is the largest electronic library in the CIS. While at the end of 2021 the CyberLeninka statistics showed 272,024 views and 25,643 downloads of our journal papers, at the moment these numbers have reached 365,690 and 33,853 respectively, indicating a growing interest of the scientific audience in our journal.

As in previous years, in 2022 we paid special attention to the upgrading of the official website of the journal. This year serious failures in the work of the website were not noted. All information was continuously updated showing the track of the manuscripts, changes in the editorial



Как и в предыдущие годы, в 2022 году большое внимание мы уделяли состоянию официального сайта журнала. Серьёзных сбоев в работе сайта в этом году не отмечено. Ежедневно продолжалась работа по обновлению информации о движении статей, изменениях состава редакции и новостях, размещению очередных выпусков журнала в открытом доступе и т.д. Для более адекватного мониторингирования посещаемости нашего сайта на главной его страничке с июня функционирует инструмент «Flag Counter». Так, на сегодняшний день наш сайт посетили читатели из 114 стран мира, а в десятку лидеров по количеству просмотров нашего сайта входят такие страны, как Россия, Таджикистан, США, Казахстан, Кыргызстан, Беларусь, Узбекистан, Украина, Китай и Мексика. Общее количество просмотров сайта с момента функционирования «Flag Counter», т.е. за 7 месяцев, составило более 24 тысяч раз.

За 2022 год в редакцию поступили на рассмотрение 110 статей. Из них в 24 томе опубликовано 52 работы, в том числе 25 оригинальных статей, 10 обзоров литературы, 2 лекции, 9 работ в рубрике «В помощь практическому врачу» и 6 статей, посвящённых описанию клинических случаев. Из указанных работ в 27 статьях авторами являются таджикские учёные; география остальных работ представлена следующим образом: Беларусь (1); Великобритания (1); Казахстан (2); Кыргызстан (2); Мексика (1); Российская Федерация (17) и США (1). Количество статей в выпусках журнала варьировало в пределах 12-14. Из работ, опубликованных в 24 томе журнала, однократный возврат на техническую доработку был осуществлён 20 раз; двукратный – 20 раз; трёхкратно и более рукописи возвращались на доработку авторам в 12 случаях.

Редакция отклонила 37 (33,6%) работ по различным причинам: неприемлемо низкая уникальность текста по результатам проверки программой «Антиплагиат» (10); низкая балльная оценка по итогам рецензирования (1); факт выявления повторности публикации (3); не исправление замечаний рецензентов (9); не исправление замечаний редакции (11); отказ по причине несоответствия профилю и требованиям журнала (3). 5 статей были отозваны самими авторами по различным причинам, по-видимому, связанным с трудностями соблюдения «Требований...» журнала или невозможностью исправить замечания рецензентов.

В течение 2022 года мы продолжили работу по «адаптации» журнала к требованиям Scopus. Как известно, начиная со второго выпуска 2021 года, все статьи имеют полнотекстовые переводы на английский язык. Это было продолжено и в этом году. Как мы уже подчёркивали ранее, во-первых, переводы осуществляются профессиональными переводчиками-медиками, свободно владеющими английским языком и являющимися знатоками медицинской терминологии, а, во-вторых, эти переводы оплачиваются за счёт средств учредителя, но не авторов.

Одним из условий для вхождения издания в Scopus является членство в DOAJ (Directory of Open Access Journals). Единственным критерием несоответствия нашего журнала требованиям членства в DOAJ является отсутствие списков литературы в статьях, загруженных ранее нами на платформе Crossref. Этот пробел планируется решить в ближайшее время.

В настоящее время членами редколлегии и редсовета журнала являются авторитетные учёные из Азербайджана, Армении, Беларуси, Великобритании, Германии, Израиля, Италии, Казахстана, Латвии, Малайзии, России, США, Таджикистана, Узбекистана, Украины, Франции и Швейцарии.

Позволим себе ещё раз выразить благодарность членам редакционной коллегии и редакционного совета за их активную помощь в процессе рецензирования рукописей и оптимизации издательского процесса.

Редакция журнала «Вестник Авиценны» искренне поздравляет всех своих читателей с наступающим 2023 годом! Хотелось бы пожелать всем коллегам мирного неба, крепкого здоровья и терпения!

staff and news, placement of the subsequent issues of the journal in the public domain, etc. For more adequate monitoring of the website traffic, the Flag Counter tool has been functioning on its main page since June 2022. To date, our website has been visited by researchers from 114 countries of the world, and the top ten in views were Russia, Tajikistan, the USA, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Belarus, Uzbekistan, Ukraine, China, and Mexico. The total views since the introduction of the Flag Counter, i.e. for 7 months, constituted more than 24 thousand times.

In 2022, the editors received 110 manuscripts for consideration. Of these, 52 papers were published in volume 24, including 25 original articles, 10 literature reviews, 2 lectures, 9 papers under the heading "For the medical practitioner" and 6 case reports. Most of these papers were submitted by researchers from Tajikistan followed by Belarus (1); UK (1); Kazakhstan (2); Kyrgyzstan (2); Mexico (1); the Russian Federation (17) and the USA (1). The number of papers in this year's issues varied from 12 to 14. Of the papers published in the 24<sup>th</sup> volume of the journal, 20 manuscripts were resubmitted after revision one time, another 20 – two times, and 12 – three or more times.

The editors rejected 37 (33.6%) papers for various reasons: unacceptably low originality of the text based on the results of the Anti-plagiarism software testing (10); a low score of the peer review (1); earlier published papers (3); failure to comply with the recommendations of the reviewers (9); or the editors (11); non-compliance with the profile and requirements of the journal (3). Five manuscripts were withdrawn by the authors themselves for various reasons, apparently related to the difficulty of complying with the requirements of the journal or the inability to make corrections recommended by the reviewers.

During 2022, we continued to work on the adaptation of the journal to the requirements of Scopus. As you know, starting from the second issue of 2021, all articles have full-text translations into English, this practice was continued this year as well. As we emphasized earlier, firstly, all translations were made by professional medical translators and experts in medical terminology who are fluent in English, and secondly, this service was free for the authors, as all expenses were entirely borne by the journal.

One of the conditions for a journal to be included in Scopus is its membership in DOAJ (Directory of Open Access Journals). The only criterion for non-compliance of our journal with the requirements of DOAJ membership was the absence of reference lists uploaded by us on the Crossref platform earlier. We are planning to address this drawback in the nearest future.

Currently, members of the editorial board and editorial council of the journal are renowned scientists from Azerbaijan, Armenia, Belarus, Great Britain, Germany, Israel, Italy, Kazakhstan, Latvia, Malaysia, Russia, USA, Tajikistan, Uzbekistan, Ukraine, France, and Switzerland.

We would like to express our deep gratitude to the members of the editorial board and the editorial council for their active assistance in the process of reviewing manuscripts and optimizing the publication process.

The editors of the "Avicenna Bulletin" sincerely congratulate all its readers on the upcoming 2023 and wish all colleagues a peaceful sky, good health, and patience!

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

|                      |                             |                  |                             |
|----------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
| Абдуллаева РА        | № 3, 385-393                | Косимова ДУ      | № 3, 317-323                |
| Абдуллоев ЗР         | № 4, 471-478                | Кочкорова ФА     | № 2, 235-243                |
| Абдуллоев ФН         | № 4, 442-451                | Круглов ЕА       | № 4, 491-501                |
| Абдуллозода СМ       | № 1, 19-28; № 2, 218-228    | Курбанов СХ      | № 2, 193-203                |
| Агеенко АМ           | № 2, 168-175                | Курбангалиева АР | № 4, 523-531                |
| Ажибаева-Купенова ДТ | № 1, 29-38                  | Кучеров ВВ       | № 4, 491-501                |
| Али-Заде СГ          | № 2, 185-192; № 2, 193-203; | Ларина НС        | № 4, 523-531                |
|                      | № 3, 324-330                | Ларионов СН      | № 2, 176-184                |
| Альмухаметов АА      | № 4, 479-490                | Лебедева МН      | № 2, 168-175                |
| Аракельян РС         | № 4, 523-531                | Литвиненко ДВ    | № 4, 553-561                |
| Артыков КП           | № 3, 404-412                | Лукьянчиков ВА   | № 4, 541-552                |
| Арыбжанов ДТ         | № 3, 369-378                | Мазабшоев СА     | № 1, 140-146                |
| Бапалиева ГО         | № 3, 379-384                | Маликов МХ       | № 1, 85-96; № 2, 244-253;   |
| Баратов АК           | № 1, 132-139; № 2, 193-203; |                  | № 2, 265-274; № 3, 404-412; |
|                      | № 3, 324-330                |                  | № 4, 532-540                |
| Батчаева ЛХ          | № 3, 298-305                | Мансурова АВ     | № 3, 369-378                |
| Бердиев РН           | № 1, 123-131; № 4, 541-552  | Махмадқулова НА  | № 1, 85-96; № 2, 244-253;   |
| Бережанский ПВ       | № 4, 452-462                |                  | № 2, 265-274; № 3, 404-412; |
| Бокиев ФБ            | № 1, 85-96; № 4, 532-540    |                  | № 4, 532-540                |
| Виноградова ИВ       | № 4, 479-490                | Махмудназаров МИ | № 1, 50-58                  |
| Волков ЕВ            | № 3, 298-305                | Мираков ХМ       | № 4, 471-478                |
| Габдуллина СВ        | № 3, 394-403                | Мирзоев МШ       | № 3, 369-378                |
| Гаибов АД            | № 2, 185-192; № 2, 193-203; | Мирзоева ГС      | № 3, 385-393                |
|                      | № 3, 324-330                | Мирзоева ФД      | № 1, 66-84                  |
| Ганцев КШ            | № 3, 369-378                | Митьковская НП   | № 3, 306-316                |
| Ганцев ШХ            | № 3, 369-378                | Музлаев ГГ       | № 4, 553-561                |
| Гольдберг ОА         | № 2, 176-184                | Муродов АИ       | № 2, 275-281                |
| Гулов МК             | № 2, 218-228                | Мухсинзода НА    | № 3, 324-330; № 4, 463-470  |
| Гулова РМ            | № 3, 317-323; № 4, 442-451  | Назарова ВВ      | № 4, 491-501                |
| Гумеров АА           | № 3, 394-403                | Негматова ГМ     | № 4, 442-451                |
| Гумеров РА           | № 3, 394-403                | Немцева ГВ       | № 1, 97-102                 |
| Гурьева ВА           | № 1, 97-102                 | Неъматзода О     | № 2, 185-192; № 2, 193-203; |
| Давлатов АА          | № 1, 123-131; № 2, 244-253; |                  | № 3, 324-330                |
|                      | № 2, 265-274; № 3, 404-412  | Никифоров ДС     | № 2, 168-175                |
| Давлатов АР          | № 4, 471-478                | Никифорова ТА    | № 2, 168-175                |
| Давлатов МВ          | № 4, 541-552                | Нушеровни БХ     | № 1, 12-18                  |
| Девликанова ЕЭ       | № 4, 514-522                | Одинаев БА       | № 1, 123-131; № 2, 265-274  |
| Джононов ДД          | № 2, 265-274; № 3, 404-412  | Одинаев МФ       | № 1, 123-131                |
| Додхоева МФ          | № 3, 385-393; № 4, 502-513  | Пархоменко АН    | № 3, 344-352                |
| Дударева ЮА          | № 1, 97-102                 | Петров ИВ        | № 4, 479-490                |
| Дуйсенова АМ         | № 1, 29-38; № 1, 39-49      | Петров ЛО        | № 4, 491-501                |
| Ермольев СН          | № 1, 59-65                  | Петрова ЕБ       | № 3, 306-316                |
| Животенко АП         | № 2, 176-184                | Петрова ФС       | № 4, 479-490                |
| Золотухина АЮ        | № 1, 103-112                | Петросян АП      | № 4, 491-501                |
| Зяблова ЕИ           | № 4, 553-561                | Питеров ВА       | № 2, 229-234                |
| Ибодов Х             | № 4, 471-478                | Плешко АА        | № 3, 306-316                |
| Ибрагимов ЭК         | № 2, 244-253                | Псянчин ТС       | № 3, 394-403                |
| Икромов МК           | № 2, 254-264                | Рахимов ДД       | № 3, 317-323; № 4, 442-451  |
| Иржаев ДИ            | № 1, 103-112                | Рахимов НО       | № 4, 541-552                |
| Камолов АН           | № 4, 532-540                | Рахмонов ХД      | № 4, 541-552                |
| Карим-Заде ГД        | № 2, 265-274; № 3, 404-412  | Рофиев Р         | № 4, 471-478                |
| Керимбаева ИБ        | № 2, 235-243; № 3, 379-384  | Рузбойзода КР    | № 2, 218-228                |
| Кзыргалин ШР         | № 3, 369-378                | Сагдиев РХ       | № 2, 229-234                |
| Кобилбеков БИ        | № 2, 185-192                | Салимова ЗД      | № 4, 502-513                |
| Колесников ВЕ        | № 4, 514-522                | Сатторов ХИ      | № 1, 123-131                |
| Комиссаров ИА        | № 3, 394-403                | Сафаров БИ       | № 2, 218-228                |
| Косимов ЮМ           | № 2, 185-192                | Сивцова ЛА       | № 4, 523-531                |

---

|                 |                            |                        |                            |
|-----------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Солиев ОФ       | № 3, 331-343               | Чернышёв АВ            | № 1, 103-112               |
| Сорин ВС        | № 2, 229-234               | Чернышёва СГ           | № 3, 298-305               |
| Сорокиков ВА    | № 2, 176-184               | Шамсзода ХА            | № 1, 140-146               |
| Сохибов РГ      | № 3, 317-323; № 4, 442-451 | Шарипов АМ             | № 1, 140-146               |
| Статкевич ТВ    | № 3, 306-316               | Шарипова ХЁ            | № 3, 317-323; № 4, 442-451 |
| Суфианов АА     | № 2, 229-234               | Шемонаев ВИ            | № 3, 344-352               |
| Сыдыков ЖС      | № 3, 379-384               | Шишко ОН               | № 3, 306-316               |
| Теркулов АА     | № 4, 514-522               | Шоев СН                | № 4, 541-552               |
| Тиллоева ЗХ     | № 2, 204-217; № 3, 344-352 | Шубин ЛБ               | № 4, 452-462               |
| Ткачёв ВВ       | № 4, 553-561               | Шұрыгина ИА            | № 2, 176-184               |
| Тошпулотов ХА   | № 2, 193-203; № 3, 324-330 | Эсанаманова МК         | № 2, 235-243               |
| Туракулов ФА    | № 1, 132-139               | Bagautdinov D          | № 3, 413-420               |
| Умаров УЛ       | № 1, 140-146               | Concepción Carrillo LE | № 4, 562-568               |
| Умарова СГ      | № 3, 324-330; № 4, 463-470 | Dushenkov A            | № 1, 113-122               |
| Унгүрян ВМ      | № 4, 491-501               | Dushenkov V            | № 1, 113-122               |
| Фадеев АВ       | № 4, 452-462               | García Ocampo F        | № 4, 562-568               |
| Фишер ВВ        | № 3, 298-305               | Houlden H              | № 3, 413-420               |
| Фленкин АА      | № 1, 59-65                 | Kaiyrzhanov R          | № 3, 413-420               |
| Хайдаров МР     | № 2, 244-253               | Mendieta Zerón H       | № 4, 562-568               |
| Хамидов НХ      | № 2, 244-253               | Myrzayev Zh            | № 3, 413-420               |
| Хамидов ФМ      | № 1, 85-96                 | Pineda González MG     | № 4, 562-568               |
| Хидиятов ИИ     | № 3, 394-403               | Rodríguez Piña MD      | № 4, 562-568               |
| Ходжамурадов ГМ | № 1, 123-131               | Shashkin Ch            | № 3, 413-420               |
| Хомидов ИТ      | № 1, 85-96; № 4, 532-540   |                        |                            |
| Худойдодов ОМ   | № 1, 85-96; № 4, 532-540   |                        |                            |
| Цивинская ТА    | № 2, 235-243               |                        |                            |

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Настоящие «Правила...» составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированных Международным комитетом редакторов медицинских журналов ([www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org))

## Подготовка рукописи

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках и набрана на компьютере с использованием программы MS Word 2007 (гарнитура Times New Roman, размер шрифта 14, интервал 2,0) и распечатана в 2 экземплярах на одной стороне листа формата A4 с обязательным предоставлением электронной версии статьи. Размеры полей: сверху – 2,0 см; снизу – 2,0 см; слева – 3,0 см; справа – 2 см. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
2. Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять 15-20 страниц; обзорной статьи – не более 30 страниц; статьи, посвящённой описанию клинических наблюдений, не более 8 страниц; обзора материалов конференций – не более 10 страниц.
3. Рукопись статьи должна состоять из следующих элементов: титульного листа; аннотации (резюме); инициалов и фамилии автора (авторов); названия; введения (актуальности); цели исследования; основной части; выводов (заключения) и списка литературы. Основная часть оригинальной статьи должна содержать разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение».
4. На титульной странице даётся следующая информация: полное название статьи; инициалы и фамилии авторов; официальное название и местонахождение (город, страна) учреждения (учреждений), в которых выполнялась работа; для колонтитула – сокращённый вариант названия статьи (не более 50 знаков, включая пробелы и знаки препинания); ключевые слова (не более 6), сведения об авторах. Здесь же необходимо предоставить информацию об источниках спонсорской поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств; засвидетельствовать об отсутствии конфликта интересов; указать количество страниц, таблиц и рисунков, а также – адрес для корреспонденции (пример оформления титульной страницы см. на сайте журнала).
5. Название статьи должно быть лаконичным, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова следует подбирать соответственно списку Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятому в Index Medicus.
6. В сведениях об авторах указываются фамилии, имена, отчества авторов, учёные степени и звания, должности, место работы (название учреждения и его структурного подразделения), а также следующие идентификаторы: Researcher ID (WoS), Scopus ID, ORCID ID, SPIN-код (РИНЦ), Author ID (РИНЦ). В адресе для корреспонденции следует указать почтовый индекс и адрес, место работы, контактные телефоны и электронный адрес того автора, с кем будет осуществляться редакционная переписка. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьёй.
7. В аннотации (резюме) оригинальной научной статьи обязательно следует выделить разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Аннотация представляется на русском и английском языках (250-300 слов) и должна быть пригодной для опубликования отдельно от статьи. Аннотации кратких сообщений, обзоров, случаев из практики не структурируются, объём их должен составлять не менее 150 слов. Аннотации, ключевые слова, информация об авторах и библиографические списки отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.
8. Во «Введении» даётся краткий обзор литературы по рассматриваемой проблеме, акцентируется внимание на спорных и нерешённых вопросах, формулируется и обосновывается цель работы. Ссылки необходимо давать на публикации последних 10 лет, а использованные в статье литературные источники должны быть свидетельством знания автора (авторов) научных достижений в соответствующей области медицины.
9. В разделе «Материал и методы» необходимо дать подробную информацию касательно выбранных объектов и методов исследования, а также охарактеризовать использованное оборудование. В тех клинических исследованиях, где лечебно-диагностические методы не соответствуют стандартным процедурам, авторам следует предоставить информацию о том, что комитет по этике учреждения, где выполнена работа, одобряет и гарантирует соответствие последних Хельсинкской декларации 1975 г. В статьях запрещено размещать конфиденциальную информацию, которая может идентифицировать личность пациента (упоминание его фамилии, номера истории болезни и т.д.). На предоставляемых к статье рентгеновских снимках, ангиограммах и прочих носителях информации фамилия пациента должна быть затуманена; фотографии также не должны позволять установить его личность. Авторы обязаны поставить в известность пациента о возможной публикации данных, освещающих особенности его/её заболевания и применённых лечебно-диагностических методов, а также гарантировать конфиденциальность при размещении указанных данных в печатных и электронных изданиях. В случаях, когда невозможно скрыть личность пациента (фотографии пластических операций на лице и т.д.), авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и указать об этом в статье (пример оформления согласия см. на сайте журнала). В экспериментальных работах с использованием лабораторных животных обязательно даётся информация о том, что содержание и использование лабораторных животных при проведении исследования соответствовало международным, национальным правилам или же правилам по этическому обращению с животными того учреждения, в котором выполнена работа. В конце раздела



даётся подробное описание методов статистической обработки и анализа материала.

10. Раздел «Результаты» должен корректно и достаточно подробно отражать как основное содержание исследований, так и их результаты. Для большей наглядности полученных данных последние целесообразно предоставлять в виде таблиц и рисунков.
11. В разделе «Обсуждение» результаты, полученные в ходе исследования, с критических позиций должны быть обсуждены и проанализированы с точки зрения их научной новизны, практической значимости и сопоставлены с уже известными данными других авторов.
12. Выводы должны быть лаконичными и чётко сформулированными. В них должны быть даны ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах исследования, отражены основные полученные результаты с указанием их новизны и практической значимости.
13. Следует использовать только общепринятые символы и сокращения. При частом использовании в тексте каких-либо словосочетаний допускается их сокращение в виде аббревиатуры, которая при первом упоминании даётся в скобках. Сокращения в названии можно использовать только в исключительных случаях. Все физические величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Допускается упоминание только международных непатентованных названий лекарственных препаратов.
14. Список использованной литературы оформляется в соответствии с требованиями Vancouver style (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf>). Сокращения в названии журналов приводятся в соответствии с Index Medicus. Обязательно указываются фамилии и инициалы всех авторов. При количестве же авторов более шести допускается вставка [и др.] или [et al.] после перечисления первых шести авторов. Необходимо также предоставить список литерату-

ры в английской транслитерации (пример транслитерации см. на сайте журнала). В журнале принято использовать стиль транслитерации BGN (<https://translit.net/ru/bgn/>) или BSI (<https://translit.net/ru/bsi/>). Нумерация ссылок приводится в соответствии с очерёдностью цитирования в тексте, но не в алфавитном порядке. Порядковые номера ссылок даются в квадратных скобках (например: [1, 2], или [1-4], или [3, 5-8]). В оригинальных статьях рекомендуется цитировать не менее 15 и не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50. Ссылки на авторефераты, диссертации, тезисы и статьи в научных сборниках, учебно-методические работы в статьях не допускаются. Ссылки на нормативные документы должны быть даны в виде сносок, без включения их в список литературы. Ответственность за правильность и полноту всех ссылок, а также точность цитирования первоисточников возложена на авторов (пример оформления библиографического списка см. на сайте журнала).

15. Следует соблюдать правописание, принятое в журнале, в частности, обязательное обозначение буквы «ё» в соответствующих словах.
16. Таблицы должны быть размещены в тексте статьи непосредственно после упоминания о них, пронумерованы и иметь название, а при необходимости – подстрочные примечания. Таблицы должны быть набраны в формате Microsoft Office Word 2007.
17. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть чётким и контрастным и пронумерован в соответствии с порядком цитирования в тексте. Диаграммы необходимо предоставлять как в виде рисунка в тексте, так и в электронном варианте, отдельными файлами в формате Microsoft Office Excel. В подписях к микрофотографиям следует указать метод окраски и увеличение. Электронные версии иллюстраций должны быть предоставлены в виде отдельных файлов формата TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi при линейном размере фотографии не менее 80×80 мм (около 1000×1000 пикселей).

## НАПРАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ

1. В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Обязательной является отправка текста статьи, графических материалов и сопроводительных документов на электронный адрес журнала [avicenna@tajmedun.tj](mailto:avicenna@tajmedun.tj)
2. Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения и визы руководителя (пример оформления направления см. на сайте журнала).
3. При направлении в редакцию журнала рукописи статьи к последней прилагается сопроводительное письмо от авторов, где должны быть отражены следующие моменты (пример оформления сопроводительного письма см. на сайте журнала):
  - инициалы и фамилии авторов
  - название статьи

- информация о том, что статья не была ранее опубликована, а также не представлена другому журналу для рассмотрения и публикации
- обязательство авторов, что в случае принятия статьи к печати, они предоставят авторское право издателю
- подтверждение того, что авторы ознакомлены с договором и дают своё согласие подписать указанный договор одному из выбранных из их числа автору
- заявление об отсутствии финансовых и других конфликтных интересов
- свидетельство о том, что авторы не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы
- информация об участии авторов в создании статьи

- подписи всех авторов
- 4. Наряду с вышеперечисленными документами авторы должны предоставить подписанный договор о передаче издателью своих авторских прав (пример оформления договора см. на сайте журнала)
- 5. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чём информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

## ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ

1. Первичная экспертиза рукописей осуществляется ответственным редактором журнала. При этом рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала, с которыми можно ознакомиться на официальном сайте ([www.vestnik-avicennA.tj](http://www.vestnik-avicennA.tj)). При соответствии указанных документов настоящим требованиям поступившие статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат» или других аналогичных поисковых системах. При обнаружении плагиата или выявлении технических приёмов по его сокрытию, статьи возвращаются авторам с объяснением причины возврата. В случае, если плагиат обнаружен в уже опубликованной статье, на страницах сайта «Вестник Авиценны» даётся соответствующая информация. Принятые к рассмотрению статьи (при уникальности текста не ниже 80%) отправляются на рецензию независимыми экспертами. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала. В журнале принято одностороннее слепое рецензирование. Редакция высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае, когда имеет место профессиональный конфликт интересов, в сопроводительном письме авторы имеют право указать имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция готова предоставить копии рецензий в ВАК. Рецензии в режиме закрытого доступа размещаются на платформе РИНЦ.
2. Редакция имеет право сокращать публикуемые материалы и адаптировать их к рубрикам журнала.
3. При положительном решении редколлегии о публикации статьи она направляется для полнотекстового перевода на английский язык. После осуществления перевода текст рукописи, а точнее её переводная версия, повторно подвергается проверке на плагиат (одна из англоязычных версий лицензионных программ проверки текстов на уникальность). При уникальности текста 80% и выше статья отправляется на вёрстку.
4. Все представленные работы, при соответствии их настоящим требованиям, публикуются в журнале бесплатно. Рекламные публикации, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.
5. После завершения вёрстки журнала электронные версии всех статей в формате PDF доступны на сайте издания.
6. В одном номере журнала может быть опубликовано не более 2 работ одного автора.
7. Максимальное количество авторов в статье – не более 6.
8. Не принимаются к рассмотрению рукописи, где среди авторов фигурируют фамилии студентов.
9. Ранее опубликованные в других изданиях статьи не принимаются.
10. За правильность приведённых данных ответственность несут авторы. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

Подписано к печати 22.12.22 г. Сдано в печать 26.12.22 г.  
Бумага мелованная матовая 90 гр/м<sup>2</sup>. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. 9,5 усл. п.л.  
Гарнитура Callibri, Palatino Linotype  
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 53  
Издательство «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»  
734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
Отпечатано в типографии «Mera Принт»  
e-mail: fund.ayni@yandex.ru

