

ISSN 2074-0581 (Print)
ISSN 2959-6327 (Online)

Вестник Авиценны



ПАЁМИ СИНО * AVICENNA BULLETIN

Том 26

№ 3

2024



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

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

№3 Нашри 26 2024

Маҷалла дар Вазорати фарҳанги Ҷумҳурии
Тоҷикистон таҳти рақами 464 аз 05.01.1999
ба қайд гирифта шуд. Санаи азнавбақайдгирӣ
27.01.2022, № 229/МЧ-97

Маҷалла дар Scopus, DOAJ, Crossref, Ulrich's,
ИРИИ (Индекси россиягии иқтисоди илмӣ),
CyberLeninka ба қайд гирифта шудааст

Мувофиқи Қарорҳои Раёсати Комиссияи
олии аттестатсионии (КОА) назди Президен-
ти ҶТ (№ 10 аз 13.12.2018) ва Раёсати КОА-и
Вазорати маориф ва илми Федератсияи
Россия (№ 22/17 аз 23.05.2003 ва такроран –
01.02.2022) маҷаллаи «Паёми Сино» («Вест-
ник Авиценны») ба Феҳристи маҷаллаҳои
нашрияҳои илмӣ тақризи, ки КОА барои
интишори натиҷаҳои асосии илмӣ рисо-
лаҳои докторӣ ва номзадӣ тавсия медиҳад,
дохил карда шудааст

СӢРОҒАИ ТАҲРИРИЯ:

734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон,
ш. Душанбе, кӯчаи Сино, 29-31
ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Индекси обунa: 77688

Идораи маҷалла масъулияти муҳтавои маводи та-
блиғоти ба ҳада намегирад. Нуқтаи назари му-
аллифон метавонад, ки муҳолифи назари идораи
маҷалла бошад

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальное издание
Основан в 1999 году

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

№3 Том 26 2024

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры РТ (Свидетельство о регистрации №
464 от 05.01.1999 г.). Вновь перерегистриро-
ван 27.01.2022, № 229/ЖР-97

Журнал индексируется в Scopus, DOAJ и пред-
ставлен в Crossref, Ulrich's, РИНЦ, Science
Index, CyberLeninka

Решениями Президиума ВАК при Президен-
те РТ (№ 10 от 13.12.2018) и Президиума ВАК
Минобрнауки РФ (№ 22/17 от 23.05.2003
и повторно – 01.02.2022) журнал «Вестник
Авиценны» («Паёми Сино») включён в Пе-
речни ведущих рецензируемых научных
изданий, рекомендуемых ВАК для публика-
ции основных научных результатов диссер-
таций на соискание учёных степеней док-
тора и кандидата наук

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

734026, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
ТГМУ им. Абуали ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Подписной индекс: 77688

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

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

№3 Volume 26 2024

The journal is registered by the Ministry
of Culture of Tajikistan (the Certificate on
registration No. 464 from 05.01.1999).
Reregistered in 27.01.2022, by No. 229/МЧ-97

The journal is indexed by Scopus (accepted on
25 July 2023) and DOAJ and listed in Ulrich's
Periodicals Directory

By decisions of the Presidium of Higher
Attestation Commission (HAC) under the
President of the Republic of Tajikistan (No. 10
from 13.12.2018) and the Presidium of HAC of
the Ministry of Education and Science of the
Russian Federation (No. 22/17 from 23.05.2003
and again from 01.02.2022), journal «Avicenna
Bulletin» («Vestnik Avitsenny») included in
the Lists 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

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

734026, Republic of Tajikistan,
Dushanbe, Sino str., 29-31
ATSMU
Tel.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Subscription index: 77688

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

САРМУҲАРРИР**Гулов М.Қ.**

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.17 Чарроҳӣ

14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
 14.01.31 Чарроҳии тармимӣ

МУОВИНОНИ САРМУҲАРРИР**Додхоев Ҷ.С.**

д.и.т., дотсент
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.08 Тибби атфол

Капитонова М.Ю.

д.и.т., профессор
Кота Самарахан, Малайзия
 14.03.01 Анатомиаи одам
 14.03.02 Анатомиаи патологӣ

МУҲАРРИРИ МАСЪУЛ**Баратов А.К.**

н.и.т., дотсент
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард
 14.01.13 Ташҳиси шӯъӣ, нуршифӣ

ҲАЙАТИ ТАҲРИРИЯ**Бабаев А.Б.**

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.02.01 Беҳдоштӣ
 14.02.04 Тибби меҳнат

Гаспарян А.Ю.

д.и.т., дотсент
Дадли, Британияи Кабир
 14.01.22 Тарбодшиносӣ
 14.01.05 Бемориҳои дил
 14.02.03 Сихатиҳои чомеа ва тандурустӣ

Додхоева М.Ф.

академики АМИТ, д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
 14.02.02 Воғиршиносӣ
 14.02.04 Тибби меҳнат

Есиркепов М.М.

н.и.т., профессор
Шимкент, Қазоқистон
 14.01.22 Тарбодшиносӣ
 14.02.03 Сихатиҳои чомеа ва тандурустӣ

Исмоилов К.И.

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.08 Тибби атфол
 14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ,
 аллергология

Раҳмонов Э.Р.

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
 14.02.02 Воғиршиносӣ

Сучков И.А.

д.и.т., дотсент
Рязан, Россия
 14.01.13 Ташҳиси шӯъӣ, нуршифӣ
 14.03.02 Анатомиаи патологӣ

Ҳамидов Н.Ҳ.

узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.04 Бемориҳои дарунӣ
 14.01.05 Бемориҳои дил
 14.01.06 Рӯҳшиносӣ

Хубутия М.Ш.

академики АИР, д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
 14.01.23 Урология
 14.01.17 Чарроҳӣ

ШҶҶҶҶ ТАҲРИРИЯ**Ал-Шукри С.Х.**

д.и.т., профессор
Санкт-Петербург, Россия
 14.01.23 Урология
 14.01.12 Саратоншиносӣ

Аляутдин Р.Н.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
 14.01.11 Бемориҳои асаб
 14.02.03 Сихатиҳои чомеа ва тандурустӣ

Амирасланов А.Т.

академики АИТР, АМО, д.и.т., профессор
Боку, Озарбойҷон
 14.01.12 Саратоншиносӣ
 14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ

Артиков К.П.

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.31 Чарроҳии тармимӣ
 14.01.17 Чарроҳӣ

Арутюнов С.Д.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.14 Дандонпизишкӣ

Асташина Н.Б.

д.и.т., дотсент
Перм, Россия
 14.01.14 Дандонпизишкӣ

Бабаев А.

MD, PhD
Нью-Йорк, ИМА
 14.01.05 Бемориҳои дил
 14.01.13 Ташҳиси шӯъӣ, нуршифӣ
 14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Бобоҷаев О.И.

д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.16 Силшиносӣ
 14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ,
 аллергология

Бохян В.Ю.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.12 Саратоншиносӣ
 14.01.02 Ғадудшиносӣ

Брико Н.И.

академики АИР, д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.02.01 Беҳдоштӣ
 14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
 14.02.02 Воғиршиносӣ

Бугрова О.В.

д.и.т., профессор
Оренбург, Россия
 14.01.22 Тарбодшиносӣ
 14.01.02 Ғадудшиносӣ
 14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Василева И.А.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.16 Силшиносӣ
 14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
 14.02.02 Воғиршиносӣ

Волчегорский И.А.

д.и.т., профессор
Челябинск, Россия
 14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
 14.01.16 Силшиносӣ
 14.01.06 Рӯҳшиносӣ

Ғоибов А.Ҷ.

узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
 14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард
 14.01.13 Ташҳиси шӯъӣ, нуршифӣ

Ғайко Г.В.

академики АМИТ Украина, д.и.т., профессор
Киев, Украина
 14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ
 14.01.31 Чарроҳии тармимӣ

Ғулин А.В.

д.и.т., профессор
Тамбов, Россия
 14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
 14.03.03 Физиологияи патологӣ
 14.01.08 Тибби атфол

Ғумеров А.А.

д.и.т., профессор
Уфа, Россия
 14.01.19 Чарроҳии атфол

Дамулин И.В.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.11 Бемориҳои асаб
 14.01.06 Рӯҳшиносӣ

Дога А.В.

д.и.т., профессор
Москва, Россия
 14.01.07 Бемориҳои чашм
 14.01.12 Саратоншиносӣ
 14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ

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

Злотник А.
д.и.т., профессор
Безр-Шева, Израил
14.02.20 Иншоршиносӣ ва таҳдиромӯзӣ
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 таҳдиромӯзӣ
14.01.23 Урология

Иоскович А.
д.и.т., профессор
Иерусалим, Израил
14.01.20 Иншоршиносӣ ва таҳдиромӯзӣ
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.
Фрекен, Олмон
14.01.13 Ташхиси шуъой, 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 Беҳдошти
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.02.04 Тибби меҳнат

Қурбонов У.А.
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
Данғара, 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

Муҳамадиева 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 шуъой, 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

Руденок 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

Салари П.
PharmD, BCPS, профессор
Техрон, Эрон
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

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 шуъой, нуршифой

Суфианов А.А.
д.и.т., профессор
Тюмен, Москва, Россия
14.01.18 Нейрочарроҳӣ
14.01.13 Ташхиси шуъой, нуршифой
14.03.01 Анатомиаи одам

Тоғизбаев Г.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 таҳдиромӯзӣ

Ҳабибзода Ф.
MD
Шероз, Эрон
14.02.02 Воғиршиносӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

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

Юсупов Ш.А.
д.и.т., дотсент
Самарқанд, Узбекистон
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

Есиркепов М.М.

к.м.н., профессор
Шымкент, Казахстан
3.1.27. Ревматология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

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

Хубутия 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

Гаибов 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.
Фрехен, 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

Салари П.

PharmD, BCPS, профессор
Тегеран, Иран
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

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

Хабибзаде Ф.

MD
Шираз, Иран
3.2.2. Эпидемиология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.3.3. Патологическая физиология

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

Dodkhoeva 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

Yessirkepov M.M.

MD, PhD, Professor
Shymkent, Kazakhstan
Rheumatology
Public Health and Preventive Medicine

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
Phthysiology
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
Phthysiology
Infectious Disease
Epidemiology

Volchegorskiy I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Chelyabinsk, Russia
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Phthysiology
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

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
Public Health and Preventive Medicine
Pediatrics

Mirshahi M.

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

Mukhamadiyeva 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

Salari P.

PharmD, BCPS, Professor
Tehran, Iran
Clinical Pharmacy
Pharmacy Ethics
Medical Ethics

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

Habibzadeh F.

MD
Shiraz, Iran
Medical Journalism
Diagnostic Tests
Epidemiology
Public Health and Preventive 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

Педиатрия

Состояние функции внешнего дыхания и газового состава крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями
К.И. Исмоилов, М.С. Хусенова

Рентгенэндоваскулярная хирургия

Стратификационный подход к профилактике развития феномена невосстановленного коронарного кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
Е.Ю. Бессонов, А.Н. Шишкевич, С.С. Михайлов, В.Н. Кравчук, Г.Г. Хубулава

Хирургия

Прогнозирование персистирующего перитонита в послеоперационном периоде
Д.А. Абдуллозода, А.Р. Сараев, Ш.К. Назаров, С.Г. Али-Заде

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патологическая физиология

Мозговой нейротрофический фактор, сорбированный на полилактидных наночастицах, покрытых полочсамером 188, как потенциальный антидепрессант, воздействующий на нейроэндокринную систему при экспериментальной депрессии
Н.А.Д. Бинти Разлан, М.Ю. Капитонова, С.Б. Талип, Н. Рамли, Т.М. Нве, Р.Н. Аляутдин

Патологическая физиология

Оценка протеолитических процессов по уровню низкомолекулярных белков при экспериментальном перитоните и в условиях применения препарата «Серогард»
М.Г. Шурьгин, С.Л. Богородская, Е.Е. Чепурных, Л.В. Родионова, Л.Г. Самойлова, И.А. Шурьгина

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Анестезиология и реаниматология

Острое нарушение мозгового кровообращения в детском возрасте: клинические проявления и интенсивная терапия
Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, В.В. Фишер, Е.В. Волков, О.В. Зинченко, А.А. Муравьева, И.В. Яцук

Неврология

Послеоперационная когнитивная дисфункция, предикторы, диагностика, профилактика и лечение
О.Н. Ямщиков, А.П. Марченко, С.А. Емельянов, С.А. Игнатова, Н.А. Марченко

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Детская хирургия

Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования мочекаменной болезни у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности в амбулаторно-поликлинических условиях
Ш.А. Юсупов, Л.Р. Хакимова

ORIGINAL RESEARCH

Pediatrics

378 External respiration and blood gas composition in children with hereditary hemolytic anemia
K.I. Ismoilov, M.S. Khusenova

Interventional Cardiology

387 Stratified approach to prevention of no-reflow phenomenon during endovascular treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction
E.Yu. Bessonov, A.N. Shishkevich, S.S. Mikhaylov, V.N. Kravchuk, G.G. Khbulava

General Surgery

399 Prediction of persistent peritonitis in the postoperative period
J.A. Abdullozoda, A.R. Saraev, Sh.K. Nazarov, S.G. Ali-Zade

EXPERIMENTAL RESEARCH

Pathophysiology

407 Nanoparticulate BDNF as a potential antidepressant via neuroendocrine mechanisms in experimental model of depression
N.A.D. Binti Razlan, M. Kapitonova, S.B. Talip, N. Ramli, I.B. Brohi, T.M. Nwe, R.N. Alyautdin

Pathophysiology

417 Evaluation of proteolytic activity in experimental peritonitis with Seroguard® treatment
M.G. Shurygin, S.L. Bogorodskaya, E.E. Chepurnykh, L.V. Rodionova, L.G. Samoylova, I.A. Shurygina

REVIEW ARTICLES

Intensive Care

427 Acute cerebrovascular accident in children: Clinical presentation and intensive care management
Yu.V. Bykov, A.N. Obedin, V.V. Fischer, E.V. Volkov, O.V. Zinchenko, A.A. Muravyova, I.V. Yatsuk

Neurology

439 Postoperative cognitive dysfunction: Predictors, diagnosis, prevention and treatment
O.N. Yamshchikov, A.P. Marchenko, S.A. Emelyanov, C.A. Ignatova, N.A. Marchenko

FOR THE MEDICAL PRACTITIONER

Pediatric Surgery

452 Pediatric urolithiasis: Predisposing factors and early diagnosis in outpatient setting
Sh.A. Yusupov, L.R. Khakimova

<p style="text-align: center;">Офтальмология</p> <p>Астроцитарная гамартома сетчатки: особенности клинической картины <i>А.А. Яровой, В.И. Мирошников, Е.О. Малакшинова, Д.П. Володин, В.А. Яровая</i></p> <p style="text-align: center;">Патологическая физиология</p> <p>Морфологические особенности плацент женщин при беременности, осложнённой синдромом задержки развития плода <i>Н.А. Муратназарова</i></p> <p style="text-align: center;">Пластическая хирургия</p> <p>Использование технологий искусственного интеллекта при подборе имплантатов для аугментационной маммопластики <i>Д.К. Атаманов, А.К. Сапакова, В.А. Егоров, О.А. Седухин</i></p> <p style="text-align: center;">Пластическая хирургия</p> <p>Одноэтапная коррекция последствий повреждения локтевого нерва <i>М.Х. Маликов, М.А. Хасанов, Н.А. Махмадкулова</i></p> <p style="text-align: center;">Эпидемиология</p> <p>Оценка системы эпидемиологического надзора за корью в г. Душанбе, 2023 г. <i>О.А. Хакимов, З.Х. Тиллоева, Р. Хорт, Р.Н. Шарифов, Д.А. Набилова</i></p> <p style="text-align: center;">КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;">Неврология</p> <p>Энцефалопатия Вернике после бариатрической операции: случай из практики <i>Л.Р. Ахмадеева, О.В. Галимов, Д.Э. Байков, З.Ф. Мавлянова, О.А. Ким, Э.М. Мамытова</i></p> <p style="text-align: center;">Пластическая хирургия</p> <p>Комплексный подход в хирургическом лечении нейротрофической язвы стопы местно-пластическим способом: случай из практики <i>М.Ф. Файзуллаева, У.А. Курбанов, М.С. Одинаева, И.С. Саидов, Д.К. Муродов</i></p> <p style="text-align: center;">Юбилеи</p> <p style="text-align: center;">Правила для авторов</p>	<p>461 Ophthalmology Retinal astrocytic hamartoma: Clinical features <i>A.A. Yarovoy, V.I. Miroshnikov, E.O. Malakshinova, D.P. Volodin, V.A. Yarovaya</i></p> <p>469 Pathophysiology Morphological features of placentas in pregnancies with fetal growth restriction syndrome <i>N.A. Muratnazarova</i></p> <p>478 Plastic Surgery Use of artificial intelligence technologies in the selection of implants for augmentation mammoplasty <i>D.K. Atamanov, A.K. Sapakova, V.A. Egorov, O.A. Sedukhin Plastic Surgery</i></p> <p>488 Plastic Surgery One-stage correction of chronic ulnar nerve injuries <i>M.Kh. Malikov, M.A. Khasanov, N.A. Makhmadkulova</i></p> <p>496 Epidemiology Evaluation of the measles epidemiological surveillance system in Dushanbe, Tajikistan, 2023 <i>O.A. Khakimov, Z.Kh. Tilloeva, R. Horth, R.N. Sharifov, D.A. Nabirova</i></p> <p>508 Neurology Wernicke encephalopathy following bariatric surgery: Case report <i>L.R. Akhmadeeva, O.V. Galimov, D.E. Baykov, Z.F. Mavlyanova, O.A. Kim, E.M. Mamytova</i></p> <p>519 Plastic Surgery Comprehensive approach to surgical treatment of neurotrophic foot ulcer by local plastic method: Case report <i>M.F. Fayzullaeva, U.A. Kurbanov, M.S. Odinaeva, I.S. Saidov, D.K. Murodov</i></p> <p>527 Anniversaries</p> <p>534 Instructions for Authors</p>
--	---

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-378-386

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИМИ АНЕМИЯМИ

К.И. ИСМОИЛОВ, М.С. ХУСЕНОВА

Кафедра детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучение связи между изменениями газового состава крови и ФВД у детей с НГА.

Материал и методы: обследовано 48 детей с НГА, госпитализированных в отделении детской гематологии Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш» (НМЦ РТ). Больные были распределены на 3 группы, исходя из степени анемии: I группа – 18 (37,5%) пациентов с НГА лёгкой формы, II группа – 20 (41,7%) детей с НГА средней тяжести и III группа – 10 (20,8%) больных с НГА тяжёлой степени. Здоровые дети, схожие по полу и возрасту с исследуемыми больными в количестве 20 человек составили контрольную группу. Всем пациентам с НГА проводились исследования газов крови и ФВД.

Результаты: при сопоставлении значений показателей кислотно-основного состояния (КОС) крови (рН – 7,35 [7,35; 7,37], рСО₂ – 39,4 [37,4; 40,6], НСО₃⁻ – 22,8 [22,1; 23,6]) у детей с НГА лёгкой степени по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (рН – 7,36 [7,35; 7,36], рСО₂ – 36,0 [35,3; 37,1], НСО₃⁻ – 24,8 [23,9; 24,5]) получена статистически незначимая разница, но по сравнению с анемией средней степени тяжести (рН – 7,32 [7,31; 7,33], рСО₂ – 42,6 [41,8; 46,0], НСО₃⁻ – 17,3 [17,0; 17,7]) и тяжёлой степени (рН – 7,28 [7,27; 7,29], рСО₂ – 51,3 [50,3; 51,7], НСО₃⁻ – 15,5 [14,8; 16,3]) разница оказалась статистически значимой. При сравнении спирографических показателей (объём форсиро-ванного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ) и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЁЛ)) у больных с анемией средней степени тяжести (ОФВ₁ – 79,5 [79,5; 81,0], индекс Тиффно (ИТ) – 75,7 [74,9; 77,3], ФЖЁЛ – 78,4 [77,8; 80,6]) и тяжёлой степени (ОФВ₁ – 67,6 [66,8; 68,2], ИТ – 83,0 [83,8; 84,6], ФЖЁЛ – 66,0 [65,8; 68,2]) со схожими показателями детей с анемией лёгкой степени (ОФВ₁ – 82,3 [81,7; 83,8], ИТ – 75,8 [74,9; 76,8], ФЖЁЛ – 85,3 [84,2; 85,6]) и контрольной группой (ОФВ₁ – 86,9 [85,5; 88,3], ИТ – 75,2 [74,8; 75,9], ФЖЁЛ – 85,4 [84,5; 86,3]) получены статистически значимые отличия.

Заключение: результаты исследования выявили выраженные изменения КОС крови и нарушения вентиляционной функции лёгких у детей с тяжёлой формой НГА.

Ключевые слова: наследственные гемолитические анемии, функция внешнего дыхания, гипоксия, ацидоз.

Для цитирования: Исмоилов КИ, Хусенова МС. Состояние функции внешнего дыхания и газового состава крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):378-86. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-378-386>

EXTERNAL RESPIRATION AND BLOOD GAS COMPOSITION IN CHILDREN WITH HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA

K.I. ISMOILOV, M.S. KHUSENOVA

Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Investigation of the connection between the changes of the blood gas composition and external respiration (ER) disorders in children with hereditary hemolytic anemia (HHA).

Methods: Forty-eight children with HHA hospitalized in the Pediatric Hematology Department of the National Medical Center of the Republic of Tajikistan "Shifobakhsh" (NMCRT) were examined. The patients were divided into three groups based on the severity of anemia: group 1 – 18 (37.5%) children with mild HHA, group 2 – 20 (41.7%) children with moderate HHA and group 3 – 10 (20.8%) children with severe HHA. The control group included 20 healthy children of comparable age and gender distribution. All patients with HHA underwent blood gas analysis and ER tests.

Results: There was no significant difference the blood acid-base status (ABS) between the children of the control and mild HHA groups: (pH – 7.36 [7.35; 7.36], pCO₂ – 36.0 [35.3; 37.1], HCO₃⁻ – 24.8 [23.9; 24.5]) vs. (pH – 7.35 [7.35; 7.37], pCO₂ – 39.4 [37.4; 40.6], HCO₃⁻ – 22.8 [22.1; 23.6]) respectively. These parameters in children with moderate and severe HHA (pH – 7.32 [7.31; 7.33], pCO₂ – 42.6 [41.8; 46.0], HCO₃⁻ – 17.3 [17.0; 17.7]) and (pH – 7.28 [7.27; 7.29], pCO₂ – 51.3 [50.3; 51.7], HCO₃⁻ – 15.5 [14.8; 16.3]) respectively, were significantly different from the control group. Spirographic parameters in patients with moderate (Forced Expiratory Volume (FEV₁) – 79.5 [79.5; 81.0], Tiffeneau index (TI) – 75.7 [74.9; 77.3], Forced Vital Capacity (FVC) – 78.4 [77.8; 80.6]) and severe anemia (FEV₁ – 67.6 [66.8; 68.2], TI – 83.0 [83.8; 84.6], FVC – 66.0 [65.8; 68.2]) were significantly different from those with mild anemia (FEV₁ – 82.3 [81.7; 83.8], TI – 75.8 [74.9; 76.8], FVC – 85.3 [84.2; 85.6]) and the control group (FEV₁ – 86.9 [85.5; 88.3], TI – 75.2 [74.8; 75.9], FVC – 85.4 [84.5; 86.3]).

Conclusion: The results of the study revealed pronounced changes in blood ABS and pulmonary ventilation disorder in children with a severe form of HHA.

Keywords: Hereditary hemolytic anemia, external respiration, hypoxia, acidosis.

For citation: Ismoilov KI, Khusenova MS. Sostoyanie funktsii vneshnego dykhaniya i gazovogo sostava krovi u detey s nasledstvennymi gemolicheskimi anemiyami [External respiration and blood gas composition in children with hereditary hemolytic anemia]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):378-386. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-378-386>

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитические анемии связывает общий этиопатогенетический признак, характеризующийся ранним распадом эритроцитов, а также укорочением длительности их существования (в норме она составляет 100-120 дней). Различают наследственные и приобретённые гемолитические анемии, связанные и не связанные с дефектом в эритроцитах. Согласно последним сведениям, приблизительно 80% случаев гемолитических анемий, составляют НГА [1]. Следует отметить, что стабильность эритроцита к влияниям внутренней среды организма детерминировано структурным строением фосфолипидно-белковой мембраны, ферментативным составом, нормальным гемоглобином, и, исходя из этого, НГА делят на три вида: мембранопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии [2, 3].

Имеется ряд научных работ по исследованию КОС крови при гипоксической гипоксии. По данным Кучербаева АА (2017), исследование КОС и газового состава крови у детей с железодефицитной анемией средней тяжести в различных высотных зонах показало, что рН крови меняется при изменении атмосферного давления [4]. Согласно сведениям Elsayh Khl et al (2014) многие осложнения талассемии у детей объясняются развитием гипоксии и окислительного стресса [5].

Исследование КОС крови является важнейшим показателем гомеостаза внутренней среды организма, так как при сдвигах рН крови влево или вправо в клетках нарушается функция множества ферментов, это, в свою очередь, приводит к уменьшению выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и, соответственно, к развитию дефицита энергии в клетках организма [6]. Согласно сведениям Национального Комитета Клинических Лабораторных Стандартов NCCLS (в настоящее время CLSI, Институт клинических лабораторных стандартов США) результаты исследования КОС являются значимыми для того, чтобы оценить состояние больного и подобрать соответствующую терапию [7]. Патологические исследования ряда авторов свидетельствуют о том, что баланс КОС крови поддерживается работой буферных систем организма (бикарбонатной, фосфатной, протеиновой и гемоглобиновой), и, кроме того, участием некоторых органов, в основном лёгких и почек [8].

Одной из мощных буферных систем организма является гемоглобиновый буфер, так как превосходит систему белкового буфера плазмы крови в 6 раз и может находиться в виде двух форм (окисленного HbO_2 , который ведёт себя как кислота, и восстановленного HHb – как основание) [9]. Известно, что гемоглобин соединяет кислород в капиллярах лёгких, транспортирует и доставляет его тканям в оптимальных количествах [10]. Фибриллярные белки интерстиция лёгочной ткани обеспечивают устойчивость каркаса лёгких, их эластичность и растяжимость, формируя, тем самым, оптимальные условия для газообмена в лёгких. Исходя из вышеизложенного, при уменьшении количества гемоглобина в крови, что характерно для НГА, следует ожидать изменений параметров КОС крови. А так как лёгкие также участвуют в регуляции КОС крови, то могут изменяться и показатели ФВД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение связи между изменениями газового состава крови и ФВД у детей с НГА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 48 детей с НГА, госпитализированных в отделение детской гематологии НМЦ РТ «Шифобахш». Пациентам было

INTRODUCTION

Hemolytic anemias are characterized by the early destruction of red blood cells (RBC), as well as a shortening of their life span, which usually comprises 100-120 days. There are hereditary and acquired hemolytic anemias, which are associated or not associated with abnormalities of RBC. According to recent reports, approximately 80% of cases of hemolytic anemia are HHA [1]. It should be noted that the resistance of the erythrocyte to the factors of the body's internal environment is determined by the structure of the phospholipid-protein membrane, enzymatic composition, normal hemoglobin, and, based on this, HHA is divided into three types: membranopathy, enzymopathy, and hemoglobinopathies [2, 3].

Some research works on blood ABS during hypoxic hypoxia. According to Kucherbaev AA (2017), a study of ABS and blood gas composition in children with moderate iron deficiency anemia in various altitude zones showed that blood pH changes with changes in atmospheric pressure [4]. According to Elsayh Khl et al (2014), many complications of thalassemia in children are explained by the development of hypoxia and oxidative stress [5].

The blood ABS is the most critical indicator of homeostasis, since when the pH of the blood shifts to the left or right, the function of many cell enzymes is disrupted, which, in turn, leads to a decreased production of adenosine triphosphate (ATP) and, accordingly, to energy deficiency in the cells [6]. According to the National Committee of Clinical Laboratory Standards NCCLS (currently CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute of the United States), ABS analysis is important for the assessment of the patient's condition and prescription of appropriate therapy [7]. Pathophysiological studies by several authors indicate that the blood ABS balance is maintained by the body's buffer systems (bicarbonate, phosphate, protein, and hemoglobin) and, in addition, by the function of some organs, particularly the lungs and kidneys [8].

One of the body's powerful buffer systems is the hemoglobin buffer, as it is six times superior to the protein buffer system of the blood plasma and can be found in two forms: an oxidized form (HbO_2), which acts as an acid, and a reduced one (HHb), which acts as a base) [9]. It is known that hemoglobin binds oxygen in the lung capillaries and transports and delivers it to tissues in optimal quantities [10]. Fibrillar proteins of the interstitial tissue in the lungs ensure the stability of their scaffold, elasticity, and extensibility, thereby forming optimal conditions for gas exchange in the lungs. Based on the above, it should be expected that a low hemoglobin level in the blood, which is typical for HHA, may change the blood ABS status. Since the lungs also regulate blood ABS, respiratory function may also be affected.

PURPOSE OF THE STUDY

Investigation of the connection between the changes of the blood gas composition and the ER disorders in children with HHA.

METHODS

Forty-eight children with HHA hospitalized in the Pediatric Hematology Department of the NMCRT "Shifobakhsh" were examined. The patients were 7 to 15 years old, with 20 girls (41.7%) and 28 boys (58.3%). Depending on the severity of anemia (ac-

от 7 до 15 лет. Из 48 детей с НГА девочек было 20 (41,7%), а мальчиков – 28 (58,3%). В зависимости от степени тяжести анемии (по классификации ВОЗ лёгкая степень – гемоглобин – 110-90 г/л, эритроциты – $3,5-3,0 \times 10^{12}/л$; средняя степень – гемоглобин – 90-70 г/л, эритроциты – $3,0-2,5 \times 10^{12}/л$; тяжёлая степень – гемоглобин – менее 70 г/л, эритроциты – менее $2,5 \times 10^{12}/л$), больные были разделены на 3 группы: I группа – 18 (37,5%) пациентов с НГА лёгкой формы, II группа – 20 (41,7%) детей с НГА средней тяжести и III группа – 10 (20,8%) больных с НГА тяжёлой степени (рис. 1). Здоровые дети, схожие по полу и возрасту с исследуемыми больными, в количестве 20 человек составили контрольную группу.

С помощью аппарата «Convergys liquical» (Convergent Technologies, Germany), определялось парциальное давление газов артериализированной капиллярной крови в лаборатории НМЦ РТ «Шифобахш».

ФВД исследовалась методом спирографии на аппарате «Метатест-1» (Киевское ПО ЗАО «Медаппаратура», Украина) в кабинете функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

Исследование было одобрено Комиссией по этике Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (протокол № 59 от 27 декабря 2021 г.).

Для статистического анализа результатов исследования использовалась медиана (Me) с нижним и верхним квартилями ([25q; 75q]). Для сравнения всех групп между собой применялся непараметрический критерий Крускала-Уоллиса, и при отклонении нулевой гипотезы проводился попарный post-hoc анализ по критерию Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических сведений у пациентов с НГА показал, что 30 (62,5%) больных были от близкородственных браков, у 13 (27,1%) детей родственники имели НГА. У 5 (10,4%) наблюдаемых больных семейный анамнез не выявил наличия данного заболевания, что может быть результатом спонтанной мутации в период внутриутробного развития. В соответствии с исследованиями ряда авторов, наряду с географическим распространением малярии, в так называемых странах «малярийного пояса» (Средиземноморье, Ближний и Средний Восток, Закавказье, Африка, Индия и др.) высокая частота талассемии в Азербайджане, Узбекистане, Дагестане, Армении, Грузии объясняется ростом кровнородственных браков, исторически широко распространённых в данных странах [11, 12]. Наши данные анамнеза наблюдаемых детей с НГА являются сопоставимыми с данными исследованиями международных учёных и подтверждают роль близкородственных браков в причинах развития данного заболевания.

Согласно классификации ВОЗ, лёгкая степень – гемоглобин – 110-90 г/л, эритроциты (RBC) – $3.5-3.0 \times 10^{12}/л$; умеренная степень – гемоглобин – 90-70 г/л, RBC – $3.0-2.5 \times 10^{12}/л$; тяжёлая – гемоглобин – менее 70 г/л, RBC – менее $2.5 \times 10^{12}/л$, пациенты были разделены на три группы: группа 1 – 18 (37,5%) пациентов с лёгкой НГА, группа 2 – 20 (41,7%) детей с умеренной НГА и группа 3 – 10 (20,8%) пациентов с тяжёлой НГА (рис. 1). Двадцать здоровых детей сопоставимого возраста и гендерного распределения составили контрольную группу.

Частичное давление газов в артериализированной капиллярной крови определялось в лаборатории НМЦРТ «Шифобахш», используя аппарат «Convergys liquical» (Convergent Technologies, Germany).

Функция ЭР оценивалась с помощью спирометрии на аппарате Metatest-1 (Киевское ПА ЗАО Медаппаратура, Украина) в функциональной диагностической комнате НМЦРТ «Шифобахш».

Исследование было одобрено Этической Комиссией Авиценна Тажикского государственного медицинского университета (протокол № 59, декабрь 2021 г.).

Для статистического анализа результатов исследования, медиана (Me) с нижним и верхним квартилями ([25q; 75q]) была использована. Для сравнения групп между собой применялся непараметрический тест Крускала-Уоллиса, и если нулевая гипотеза была отвергнута, проводился анализ post-hoc с помощью теста Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических сведений у пациентов с НГА показал, что 30 (62,5%) детей от кровнородственных браков и 13 (27,1%) детей имели родственников с НГА. Пять (10,4%) пациентов не имели семейного анамнеза НГА, что может быть результатом спонтанной мутации во время внутриутробного развития. Согласно исследованиям ряда авторов, наряду с географическим распространением малярии, в так называемых странах «малярийного пояса» (Средиземноморье, Ближний и Средний Восток, Закавказье, Африка, Индия, и др.), высокая частота талассемии в Азербайджане, Узбекистане, Дагестане, Армении, Грузии объясняется ростом кровнородственных браков, исторически широко распространённых в данных странах [11, 12]. Наши данные анамнеза наблюдаемых детей с НГА являются сопоставимыми с данными исследованиями международных учёных и подтверждают роль кровнородственных браков в развитии этого заболевания.

Согласно Министерству здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, около 1200-1400

Рис. 1 Распределение детей с НГА в зависимости от степени тяжести анемии

Fig. 1 Distribution of children with HHA depending on the severity of anemia



По данным Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ежегодно в стране рождается около 1200-1400 детей с врождёнными пороками развития и наследственными заболеваниями от родителей, находящихся в близком родстве. В связи с этим, Правительство регламентирует обязательное добрачное медицинское обследование пар, а также осуществляет контроль близкородственных браков [13].

Как упоминалось ранее, пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести анемии; показатели «красной крови» отражены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при сравнении показателей «красной крови» у детей с НГА лёгкой степени и контрольной группы статистически значимых отличий не выявлено ($p_1 > 0,05$). По количеству эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов у детей с НГА лёгкой степени при сравнении с НГА средней тяжести и с НГА тяжёлой степени в их значениях получена статистически значимая разница ($p_2 < 0,001$). При сравнении вышеперечисленных показателей между детьми с НГА средней тяжести и с НГА тяжёлой степени последние статистически значимо не отличаются друг от друга ($p_3 > 0,05$).

Клинически у детей с НГА лёгкой степени отмечалась бледность кожи с восковым оттенком. При осмотре детей с анемией средней тяжести кожные покровы были бледновато-желтушной окраски с землистым оттенком. У больных с анемией тяжёлой степени цвет кожных покровов был бледно-желтоватым, а видимые слизистые оболочки были желтушными (табл. 2). Степень выраженности вышеперечисленных проявлений связана с интенсивностью гемолиза, что имеет место при НГА.

В табл. 3 представлены результаты исследования газового состава и КОС крови у детей с НГА в зависимости от степени тяжести анемии.

Согласно данным табл. 3, при НГА лёгкой степени изменения показателей КОС были незначительны по сравнению с таковыми в контрольной группе здоровых детей: рН, pCO_2 , HCO_3^- ($p_1 > 0,05$), тем не менее имелось значительное снижение pO_2 ($p = 0,021$). Од-

children with congenital malformations and hereditary diseases are born in the country every year from closely related parents. In this regard, the government regulates mandatory premarital medical examinations of couples and monitors closely related marriages [13].

As mentioned earlier, patients were divided into three groups based on the severity of anemia; indicators of “red blood” are reflected in Table 1.

As follows from Table 1, no statistically significant differences were revealed ($p_1 > 0,05$) in RBC indices between the children with mild HHA and the control group. RBC count, hemoglobin level, and reticulocyte rate in children with mild HHA significantly differed from children with moderate and severe HHA ($p_2 < 0,001$). In contrast, the difference between the moderate and severe HHA groups was insignificant ($p_3 > 0,05$).

Clinically, in children with mild HHA, the skin was pale white as wax; in patients with moderate HHA, it was pale icteric with a sallow tint, while in patients with severe anemia, it was pale yellowish, and the visible mucous membranes were icteric (Table 2). The severity of the above manifestations is related to the intensity of hemolysis, which occurs in patients with HHA.

As follows from Table 3, changes of the pH, pCO_2 , and HCO_3^- in children with mild HHA did not significantly differ from the control group ($p_1 > 0,05$). However, the pO_2 value was significantly lower in children with mild HHA compared to healthy children ($p = 0,021$). However, given that the changes were within the normal range, they did not affect the blood pH in children with HHA. In the case of moderate severity of HHA, a statistically significant difference was obtained when comparing the values of pH, pCO_2 , pO_2 , and HCO_3^- with those in the control group ($p_1 < 0,001$). Nevertheless, the pCO_2 value of 42.6 [41.8; 46.0] in patients with moderate HHA corresponds to the upper limit of the normal range, while the HCO_3^- value of 17.1 [17.0; 17.7] and

Таблица 1 Показатели «красной крови» (Ме [25q; 75q])

Table 1 RBC indices in patients with HHA (Me [25q; 75q])

Показатели Indices	Контрольная группа Control group (n=20)	Дети с НГА Children with HHA			p
		Лёгкой ст. Mild degree (n=18)	Средней ст. Moderate (n=20)	Тяжёлой ст. Severe degree (n=10)	
Эритроциты ($\times 10^{12}$) RBC ($\times 10^{12}$)	4.0 [3.8; 4.0]	3.2 [3.1; 3.4] $p_1 = 0.019$	2.4 [2.2; 2.5] $p_1 < 0.001$ $p_2 = 0.011$	2.0 [1.9; 2.1] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	<0.001 (df=3; H=61.03)
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	121.5 [120.0; 125.0]	107.5 [100.0; 113.0] $p_1 = 0.021$	85.5 [83.0; 88.5] $p_1 < 0.001$ $p_2 = 0.018$	66.5 [55.0; 68.0] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	<0.001 (df=3; H=62.23)
Ретикулоциты (%) Reticulocytes (%)	0.6 [0.6; 0.6]	0.6 [0.6; 0.7] $p_1 > 0.05$	1.5 [1.3; 1.5] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	5.6 [5.1; 6.3] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	<0.001 (df=3; H=56.36)

Примечания: p – статистическая значимость различий значений показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями контрольной группы; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА лёгкой степени; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА средней степени тяжести (post-hoc – по U-критерию Манна-Уитни)
Notes: p – statistical significance of differences in indicator values between all groups (according to the Kruskal-Wallis H test); p_1 – statistical significance of differences compared to the values of the control group; p_2 – statistical significance of differences compared to the values of the group with mild HHA; p_3 – statistical significance of the differences compared with the values of the group with moderate HHA (post-hoc – according to the Mann-Whitney U test)

Таблица 2 Основные клинические синдромы у детей с НГА

Синдромы Syndromes	НГА лёгкой ст. HNA mild degree n=18	НГА средней ст. HNA moderate degree n=20	НГА тяжёлой ст. HNA severe degree n=10
Анемический синдром/Anemia	100% (18)	100% (20)	100% (10)
Желтушный синдром/Jaundice	33% (6)	60% (12)	100% (10)
Спленомегалия/Splenomegaly	39% (7)	90% (18)	100% (10)
Гепатомегалия/Hepatomegaly	17% (3)	70% (14)	100% (10)

Table 2 Main clinical syndromes in children with HNA

Таблица 3 Показатели газового состава и КОС крови (Ме [25q; 75q])

Показатели Indices	Контрольная группа Control group (n=20)	Дети с НГА Children with HNA			p
		Лёгкой ст. Mild degree (n=18)	Средней ст. Moderate degree (n=20)	Тяжёлой ст. Severe degree (n=10)	
pH	7.36 [7.35; 7.36]	7.35 [7.35; 7.37] p ₁ >0.05	7.32 [7.31; 7.33] p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	7.28 [7.27; 7.29] p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ >0.05	<0.001 (df=3; H=54.51)
pO ₂ (mm Hg)	94.6 [93.7; 95.8]	89.5 [87.9; 91.4] p ₁ =0.021	72.0 [69.8; 79.0] p ₁ <0.001 p ₂ =0.018	58.0 [55.9; 66.4] p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ >0.05	<0.001 (df=3; H=61.96)
pCO ₂ (mm Hg)	36.0 [35.3; 37.1]	39.4 [37.4; 40.6] p ₁ >0.05	42.6 [41.8; 46.0] p ₁ <0.001 p ₂ =0.010	51.3 [50.3; 51.7] p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ >0.001	<0.001 (df=3; H=58.47)
HCO ₃ ⁻ (мэкв/л) HCO ₃ ⁻ (mequ/l)	23.8 [23.9; 24.5]	22.8 [22.1; 23.6] p ₁ >0.05	17.3 [17.0; 17.7] p ₁ <0.001 p ₂ =0.006	15.5 [14.8; 16.3] p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ >0.05	<0.001 (df=3; H=55.22)

Table 3 Indices of gas composition and blood ABS (Me [25q; 75q])

Примечания: p – статистическая значимость различий значений показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий по сравнению со значениями контрольной группы; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА лёгкой степени; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА средней степени тяжести (post-hoc – по U-критерию Манна-Уитни)
Notes: p – statistical significance of differences in indicator values between all groups (according to the Kruskal-Wallis H test); p₁ – statistical significance of differences compared to the control group; p₂ – statistical significance of differences compared to the group with mild HNA; p₃ – statistical significance of the differences compared with the group with moderate HNA (post-hoc – according to the Mann-Whitney U test)

нако, с учётом того, что изменения произошли в пределах нормы, это не отразилось на pH крови у детей с НГА. При НГА средней степени тяжести получена статистически значимая разница при сравнении значений pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻ с обследованными контрольной группы (p₁<0,001). Тем не менее, стоит отметить, что значение pCO₂ – 42,6 [41,8; 46,0] у пациентов с НГА средней тяжести соответствует верхней границе нормы, в то время как значения HCO₃⁻ 17,1 [17,0; 17,7] и pH – 7,32 [7,31; 7,33] оказались ниже нормы, что свидетельствует о развитии субкомпенсированного метаболического ацидоза у данной категории больных. pO₂ у детей с НГА тяжёлой степени статистически значимо было снижено – 58,0 [55,9; 66,4] по сравнению с контрольной группой – 94,6 [93,7; 95,8] (p₁<0,001) и с НГА лёгкой степени – 89,5 [87,9; 91,4] (p₂<0,001): тяжёлая гипоксемия тканей связана с накоплением недоокисленных продуктов обмена из-за нарушения окислительных процессов в клетках, что, несомненно, усугубляет развитие ацидоза. Также стоит отметить, что у детей с НГА тяжёлой степени значения показателей pH – 7,28 [7,27; 7,29], pCO₂ – 51,3 [50,3; 51,7], HCO₃⁻ 15,5±1,2 [14,8; 16,3] были статистически значимо снижены по

pH of 7.32 [7.31; 7.33] are below normal range, which indicates the development of subcompensated metabolic acidosis in this category of patients. In children with severe HNA, pO₂ was statistically significantly reduced compared to the control group – 58.0 [55.9; 66.4] vs. 94.6 [93.7; 95.8] (p₁<0.001), and mild HNA group – 89.5 [87.9; 91.4] (p₂<0.001). In these patients, severe tissue hypoxemia is associated with the accumulation of under-oxidized metabolic products due to disruption of the intracellular oxidative processes, which undoubtedly aggravates the development of acidosis. It is worth noting that in children with severe HNA, the pH, pCO₂, and HCO₃⁻ values are were statistically significantly reduced compared to the control group – 7.28 [7.27; 7.29], 51.3 [50.3; 51.7], and 15.5±1.2 [14.8; 16.3] respectively (p₁<0.001), and with mild HNA (p₂<0.001). Based on the above, severe HNA is accompanied by signs of developing respiratory-metabolic acidosis.

The results of our study on HNA are comparable with the data on the blood ABS in children with iron deficiency anemia of

сравнению с обследованными контрольной группы ($p_1 < 0,001$) и с НГА лёгкой степени ($p_2 < 0,001$). Исходя из вышеизложенного, при НГА тяжёлой степени имеют место все признаки развития респираторно-метаболического ацидоза.

Имеются данные по изучению КОС крови у детей с железодефицитной анемией разной степени тяжести [4]. Результаты нашего исследования по НГА различного генеза сопоставимы с этими данными и подтверждают роль анемии в развитии метаболического ацидоза.

Как было отмечено выше, одним из органов, поддерживающих КОС крови, являются лёгкие. Согласно данным ряда авторов, нередким осложнением при НГА является развитие гемосидероза внутренних органов [14-17]. Исходя из вышеизложенного, следует ожидать изменений вентиляционной функции лёгких у детей с НГА. Согласно рекомендациям Американского и Европейского респираторного обществ (АТО и ЕРО) [18] рестриктивный тип вентиляционных нарушений определяется как снижение общей ёмкости лёгких при нормальных или повышенных значениях ИТ (отношение $ОФВ_1$ (FEV_1) к ЖЁЛ (VC)). ИТ является классическим паттерном рестриктивного синдрома.

Величины $ОФВ_1$, ФЖЁЛ, ЖЁЛ, ИТ определяются с помощью спокойной и форсированной спирометрии. Исследование ФВД проводилось всем детям с НГА методом спирографии с определением следующих показателей: $ОФВ_1$ (FEV_1); жизненная ёмкость лёгких – ЖЁЛ (VC); ФЖЁЛ (FVC) и ИТ – отношение $ОФВ_1$ к ЖЁЛ. Показатели внешнего дыхания у детей контрольной группы и больных детей представлены в табл. 4.

Анализ данных табл. 4 показал, что при сравнении показателей $ОФВ_1$, ФЖЁЛ, ЖЁЛ, ИТ у больных с НГА лёгкой степени с таковыми параметрами контрольной группы получена статисти-

varying severity [4] and confirm the role of anemia in the development of metabolic acidosis.

As noted above, the lungs, among other organs, contribute to the maintenance of blood ABS are the lungs. According to several authors, a frequent complication of HHA is the development of hemosiderosis of internal organs [14-17]. Based on the above, we may expect changes in the ventilation function of the lungs in children with HHA. According to the recommendations of the American and European Respiratory Societies (ATS and ERS) [18], the restrictive type of ventilation disorders is defined as a decrease in total lung capacity with normal or increased TI values (the ratio of FEV_1 to FVC). TI is a classic pattern of restrictive syndrome.

The FEV_1 , FVC, vital capacity (VC) of the lungs, and TI values are determined using quiet and forced spirometry. A study of the external respiratory function was carried out for all children with HHA using spirometry with the determination of the following indicators: FEV_1 , VC, FVC, and TI – ratio of FEV_1 to VC. Indicators of ER in children of the control group and with HHA are presented in Table 4.

Table 4 shows that a statistically insignificant difference was obtained when comparing the indicators FEV_1 , FVC, VC, and TI in patients with mild NHA with the control group ($p_1 > 0.05$). In children with moderate HHA, ER indicators are moderately reduced. In children with severe HHA, spirometric parameters (FEV_1 – 67.6 [66.8; 68.2], FVC – 66.0 [65.8; 68.2]; VC – 65.2 [64.6; 65.7]) were statistically significantly lower compared to those of the control group (FEV_1 – 86.9 [85.5; 88.3], FVC – 85.4 [84.5; 86.3], VC – 87.5 [86.6; 87.7]), ($p_1 < 0.001$). It should also be noted that

Таблица 4 Показатели внешнего дыхания (Me [25q; 75q])

Показатели Indicators	Референсные значения Reference values	Контрольная группа Control group (n=20)	Дети с НГА Children with NGA			p
			Лёгкой ст. Mild degree (n=18)	Средней ст. Moderate degree (n=20)	Тяжёлой ст. Severe degree (n=10)	
$ОФВ_1$ FEV_1	$\geq 81\%$	86.9 [85.5; 88.3]	85.3 [84.7; 85.8] $p_1 > 0.05$	79.5 [82.5; 85.0] $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$	67.6 [66.8; 68.2] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	< 0.001 (df=3; H=43.74)
ИТ TI	$\geq 72\%$	75.2 [74.8; 75.9]	75.8 [74.9; 76.8] $p_1 > 0.05$	75.7 [74.9; 77.3] $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	83.0 [83.8; 84.4] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 < 0.001$	< 0.001 (df=3; H=27.95)
ФЖЁЛ FVC	$\geq 82\%$	85.4 [84.5; 86.3]	85.3 [84.2; 85.6] $p_1 > 0.05$	78.4 [77.8; 80.6] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	66.0 [65.8; 67.2] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	< 0.001 (df=3; H=48.32)
ЖЁЛ VC	$\geq 80\%$	87.5 [86.6; 87.7]	86.4 [85.3; 87.1] $p_1 > 0.05$	77.3 [76.2; 79.7] $p_1 < 0.001$ $p_2 = 0.002$	65.2 [64.6; 65.7] $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$	< 0.001 (df=3; H=55.54)

Table 4 External respiration indicators (Me [25q; 75q])

Примечания: p – статистическая значимость различий значений показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями контрольной группы; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА лёгкой степени; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями группы с НГА средней степени тяжести (post-hoc – по U-критерию Манна-Уитни)
Notes: p – statistical significance of differences in indicator values between all groups (according to the Kruskal-Wallis H-test); p_1 – statistical significance of differences compared to the values of the control group; p_2 – statistical significance of differences compared to the values of the group with mild NHA; p_3 – statistical significance of the differences compared with the values of the group with moderate NHA (post-hoc – according to the Mann-Whitney U test)

чески незначимая разница ($p_1 > 0,05$). У детей с НГА средней степени показатели ФВД умеренно снижены. У детей с НГА тяжёлой степени спирографические показатели (ОФВ₁ – 67,6 [66,8; 68,2], ФЖЁЛ – 66,0 [65,8; 68,2]; ЖЁЛ – 65,2 [64,6; 65,7]) были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми контрольной группы (ОФВ₁ – 86,9 [85,5; 88,3], ФЖЁЛ – 85,4 [84,5; 86,3], ЖЁЛ – 87,5 [86,6; 87,7]), ($p_1 < 0,001$). Следует также отметить, что ИТ – 83,0 [83,8; 84,4] у больных с НГА тяжёлой степени был статистически значимо выше, чем у обследованных контрольной группы – 75,2 [74,8; 75,9], ($p_1 < 0,001$). Такие изменения спирографических показателей у детей с НГА тяжёлой степени говорят о наличии рестриктивного типа вентиляционных нарушений, а у больных с анемией средней степени тяжести наблюдается тенденция к развитию рестриктивного типа вентиляционных нарушений.

В имеющихся публикациях по исследованию ФВД у детей с талассемией также был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений [19, 20]. Изменения показателей ФВД у наших больных являются схожими с этими данными, а также подтверждают, что рестриктивный тип вентиляционных нарушений связан с тем, что при НГА в ходе гемолиза высвобождается значительное количество железа, которое в виде гемосидерина в избыточном объёме накапливается в строме лёгочной ткани, способствуя ограничению подвижности лёгочной паренхимы.

Врачу важно знать текущее состояние больного, а анализ КОС крови относится к группе экспресс-методов исследования, из-за того, что его параметры меняются моментально при любых сдвигах состояния пациента. Спирометрия относится к доступным, информативным, неинвазивным методам исследования. Данные методы помогают клиницистам прогнозировать тяжесть течения болезни и развитие осложнений.

Ограничение исследования. Существует вероятность ошибки при получении данных КОС в связи с тем, что материал доставлялся в лабораторию из стационара, при этом временной промежуток между проведением анализа и забором крови авторами не контролировался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования у детей с НГА в зависимости от степени тяжести анемии выявили выраженные изменения показателей газового состава и КОС крови, а также параметров ФВД по сравнению с показателями контрольной группы. У больных с анемией средней степени выявлена умеренная гемическая гипоксия с компенсированным метаболическим ацидозом и тенденцией к развитию рестриктивного типа вентиляционных нарушений. У пациентов с тяжёлой анемией имела место выраженная гемическая гипоксия с развитием респираторно-метаболического ацидоза и рестриктивного типа вентиляционных нарушений. Развитие тяжёлой степени гипоксии, с одной стороны, и перегрузка организма железом, с другой, влияют на тяжесть течения болезни и развитие осложнений у данной категории больных.

TI – 83,0 [83,8; 84,4] in patients with severe HHA was statistically significantly higher than in the control group – 75,2 [74,8; 75,9] ($p_1 < 0,001$). Such changes in spirographic parameters in children with severe HHA indicate the presence of a restrictive type of ventilation disorder. In patients with moderate anemia, there is a tendency to develop a restrictive type of ventilation disorder.

Available publications on the study of respiratory function in children with thalassemia also revealed restrictive ventilation disorder [19, 20]. Changes in respiratory function indicators in our patients are similar to these data and also confirm that the restrictive type of ventilation disorders is associated with the observation that during HHA, a significant amount of iron is released due to hemolysis. An excessive amount of hemosiderin accumulates in the stroma of the lung tissue, contributing to limitation of the mobility of the pulmonary parenchyma.

Knowing the patient's current condition is essential, and blood ABS results are obtained by express research methods, as its parameters change instantly with any changes in the patient's condition. Spirometry is an accessible, informative, non-invasive research method. These methods help clinicians predict the severity of the disease and the development of complications.

Limitation of the study. There is a possibility of error when obtaining data on ABS, as the material was delivered to the laboratory from the hospital, and the time interval between the analysis and blood sampling was beyond the authors' control.

CONCLUSION

The results of our study on children with HHA, depending on the severity of anemia, revealed pronounced changes in the blood gas composition and ABS parameters, as well as respiratory function indices compared with the control group. In patients with moderate anemia, moderate hemic hypoxia with compensated metabolic acidosis and a tendency to develop a restrictive type of ventilation disorders were observed. In patients with severe anemia, severe hemic hypoxia developed together with respiratory-metabolic acidosis and restrictive ventilatory disorders. The development of severe hypoxia, on the one hand, and iron overload of the body, on the other, affected the severity of the disease and the development of complications in this category of patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чеснокова НП, Моррисон ВВ, Неважай ТА. Гемолитические анемии, классификация. Механизмы развития и гематологическая характеристика врождённых и наследственных гемолитических анемий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;6(1):165-7.

REFERENCES

1. Chesnokova NP, Morrison VV, Nevzhay TA. Gemolitieskie anemii, klassifikatsiya. Mekhanizmy razvitiya i gematologicheskaya kharakteristika vrozhdnyonkh i nasledstvennykh gemolitieskikh anemiy [Hemolytic anemia, classification. Developmental mechanisms and hematological characteristics of congenital and hereditary hemolytic anemia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;6(1):162-7.

2. Белов АИ, Евдокимова МВ, Мотина АН,>Lastovskaya KV, Chertkov SV, Tiganov AR, и др. Наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфогидрогеназы эритроцитов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;2:107-13. <https://doi.org/10.17513/spno.29550>
3. Романенко НА. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (Лекции) Часть 1. *Вестник гематологии*. 2022;18(1):25-33.
4. Кучербаев АА. Показатели кислотно-основного состояния и газовый состав крови у детей раннего возраста при железодефицитной анемии в условиях высокогорья. *Medicus*. 2017;2:44-7.
5. Elsayh Khl, Zahran AM, El-Abasari TB, Mohamed AO, El-Metwally TH. Hypoxia biomarkers, oxidative stress, and circulating microparticles in pediatric patients with thalassemia in Upper Egypt. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(5):536-45. <https://doi.org/10.1177/1076029612472552>
6. Леонтьева НВ. Буферные системы организма. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2022;3:20-6. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2022-3-1722-2026>
7. Баймаканова ГЕ. Интерпретация показателей газов артериальной крови. *Практическая пульмонология*. 2013;2:42-5.
8. Procedures for the collection of arterial blood specimens; Approved Standart – Forth Edition. *NCCLS – CLSI Document H11-A4*. 2004;28(24).
9. Тепаев РФ,>Lastovka VA, Pytal AV, Savluk YuV. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):384-9. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>
10. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):354-61.
11. Верлинский ОЮ, Жиленкова ЮИ, Козлов АВ, Бессмельцев СС. Лабораторные маркёры выявления носительства бета-талассемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(3):149-53. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-149-153>
12. Акперова ГА. История изучения и решения проблемы В-талассемии в Азербайджане. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2013;4:21-8.
13. Свалова НА. Обстоятельства, препятствующие заключению брака по Семейному кодексу Республики Таджикистан. *Вестник Уральского юридического института МВД России*. 2018;3:3-5.
14. Shibuya A, Kawashima H, Tanaka M. Analysis of erythrocyte membrane proteins in patients with hereditary spherocytosis and other types of hemolytic anemia. *Hematology*. 2018;23(9):669-75.
15. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):47-52.
16. Шамов ИА, Гасанова ПО. Железо, абсорбция, транспорт. *Вестник гематологии*. 2016;12(1):31-8.
17. Андреичев НА, Андреичева ЕН. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(4):213-21. <https://doi.org/10.18821/0869-2109-2016-22-4-213-221>
18. Савушкина ОИ, Черняк АВ, Каменева МЮ, Крюков ЕВ, Зайцев АА. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;67:8-16. <https://doi.org/10.12737/article-5a9f258fe6d932.79474351>
19. Keikhaei B, Idani E, Samadi B, Tiridage A. Pulmonary spirometry parameters in patients with sickle thalassemia and sickle cell disease at Shafa Hospital in Khuzestan Province Iran. *Iran Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2011;1(4):133-9.
20. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, Ndjule P, Barbato V, Cogo P, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa. *Thorax*. 2019;74:604-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212720>
2. Belov AI, Evdokimova MV, Motina AN, Lastovskaya KV, Chertkov SV, Tiganov AR, i dr. Nasledstvennaya gemoliticheskaya anemiya, svyazannaya s defitsitom aktivnosti glyukoza-6-fosfodehidrogenazy eritrotsitov [Hereditary hemolytic anemia associated with deficiency of erythrocyte glucose-6-phosphodehydrogenase activity]. *Sovremennye problemnauki i obrazovaniya*. 2020;2:107-3. <https://doi.org/10.17513/spno.29550>
3. Romanenko NA. Nasledstvennye gemoliticheskie anemii. Membranopatii (Lektsii) Chast' 1 [Hereditary hemolytic anemia. Membranopathies (Lectures) Part 1]. *Vestnik gematologii*. 2022;18(1):25-33.
4. Kucherbaev AA. Pokazateli kislотно-osnovnogo sostoyaniya i gazovyy sostav krovi u detey rannego vozrasta pri zhelezodefitsitnoy anemii v usloviyakh vysokogor'ya [Indicators of acid-base state and blood gas composition in infants with iron deficiency anaemia in high altitude conditions]. *Medicus*. 2017;2:44-7.
5. Elsayh Khl, Zahran AM, El-Abasari TB, Mohamed AO, El-Metwally TH. Hypoxia biomarkers, oxidative stress, and circulating microparticles in pediatric patients with thalassemia in Upper Egypt. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(5):536-45. <https://doi.org/10.1177/1076029612472552>
6. Leontieva NV. Bufernye sistemy organizma [Buffer systems of the body]. *Aktual'nye problem teoriticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2022;3:20-6. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2022-3-1722-2026>
7. Baymakanova GE. Interpretatsiya pokazateley gazov arterial'noy krovi [Interpretation of arterial blood gas indices]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2013;2:42-5.
8. Procedures for the collection of arterial blood specimens; Approved Standart – Forth Edition. *NCCLS – CLSI Document H11-A4*. 2004; 28(24).
9. Tepaev RF, Lastovka VA, Pytal AV, Savluk YuV. Metabolicheskii atsidoz: diagnostika i lechenie [Metabolic acidosis: Diagnosis and treatment]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(4):384-9. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>
10. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):354-61.
11. Verlinskyy OYu, Zhilenkova Yul, Kozlov AV, Bessmeltsev SS. Laboratornye markyory vyyavleniya nositel'stva beta-talasseмии [The laboratory markers of detection of beta-thalassemia carriage]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(3):149-53. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-149-153>
12. Akperova GA. Istoriya izucheniya i resheniya problemy b-talasseмии v Azerbaydzhanе [History of the study and solution to the problem of b-thalassemia in Azerbaijan]. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2013;4:21-8.
13. Svalova NA. Obstoyatel'stva, prep'yatstvuyushchie zaklyucheniyu braka po Semeynomu kodeksu Respubliki Tadjhikistan [Circumstances preventing marriage under the Family Code of the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Ural'skogo yuridicheskogo instituta MVD Rossii*. 2018;3:3-5.
14. Shibuya A, Kawashima H, Tanaka M. Analysis of erythrocyte membrane proteins in patients with hereditary spherocytosis and other types of hemolytic anemia. *Hematology*. 2018;23(9):669-75.
15. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):47-52.
16. Shamov IA, Gasanova PO. Zhelezo, absorbtsiya, transport [Iron, absorption, transport]. *Vestnik gematologii*. 2016;12(1):31-8.
17. Andreichev NA, Andreicheva EN. Differentsial'naya diagnostika anemiy, svyazannykh s obmenom zheleza [Differential diagnosis of anaemias associated with iron metabolism]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;22(4):213-21. <https://doi.org/10.18821/0869-2109-2016-22-4-213-221>
18. Savushkina OI, Chernyak AV, Kameneva MYu, Kryukov EV, Zaytsev AA. Informativnost' impul'snoy ostsilometrii v vyyavlenii ventilatsionnykh narusheniy restriktivnogo tipa [Informativity of pulse oscillometry in detection of restrictive ventilation disorders]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018;67:8-16. <https://doi.org/10.12737/article-5a9f258fe6d932.79474351>
19. Keikhaei B, Idani E, Samadi B, Tiridage A. Pulmonary spirometry parameters in patients with sickle thalassemia and sickle cell disease at Shafa Hospital in Khuzestan Province Iran. *Iran Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2011;1(4):133-9.
20. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, Ndjule P, Barbato V, Cogo P, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa. *Thorax*. 2019;74:604-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212720>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хусенова Манижа Сироджиддиновна, соискатель кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-3055-9695

SPIN-код: 5078-5709

Author ID: 1202052

E-mail: ms.kh0595@mail.ru

Исмоилов Комилдзон Исроилович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0003-2431-1551

SPIN-код: 6703-1473

E-mail: ismoilov52@inbox.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:**Хусенова Манижа Сироджиддиновна**

соискатель кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31

Тел.: +992 (918) 836969

E-mail: ms.kh0595@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ИКИ

Сбор материала: ХМС

Статистическая обработка данных: ХМС

Анализ полученных данных: ИКИ, ХМС

Подготовка текста: ХМС

Редактирование: ИКИ

Общая ответственность: ИКИ

Поступила 03.02.24

Принята в печать 29.08.24

И AUTHORS' INFORMATION

Khusenova Manizha Sirodzhiddinovna, Applicant of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-3055-9695

SPIN: 5078-5709

Author ID: 1202052

E-mail: ms.kh0595@mail.ru

Ismoilov Komildzhon Isroilovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-2431-1551

SPIN: 6703-1473

E-mail: ismoilov52@inbox.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:**Khusenova Manizha Sirodzhiddinovna**

Applicant of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31

Tel.: +992 (918) 836969

E-mail: ms.kh0595@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: IKI

Data collection: KhMS

Statistical analysis: KhMS

Analysis and interpretation: IKI, KhMS

Writing the article: KhMS

Critical revision of the article: IKI

Overall responsibility: IKI

Submitted 03.02.24

Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-387-398

СТРАТИФИКАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Е.Ю. БЕССОНОВ¹, А.Н. ШИШКЕВИЧ^{2,3}, С.С. МИХАЙЛОВ^{2,3}, В.Н. КРАВЧУК^{2,3}, Г.Г. ХУБУЛАВА²

¹ Отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Александровская больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² 1 кафедра хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: разработать и апробировать алгоритм предотвращения феномена невосстановленного коронарного кровотока (ФНКК) при эндоваскулярном лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы: выполнено проспективное рандомизированное исследование, включающее в себя 100 пациентов с диагнозом ИМпST, перенёвших стентирование коронарных артерий. В первую группу включено 50 пациентов, прооперированных с применением алгоритма профилактики ФНКК, во вторую группу включено 50 пациентов, перенёвших рутинную транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Группа риска развития ФНКК определялась с использованием прогностической модели, предложенной J.W. Wang и соавторами.

Результаты: обе группы были сравнимы по анамнестическим, клинико-биохимическим и инструментальным данным. При почти равном количестве пациентов группы высокого риска развития ФНКК в обеих группах (36% в первой, 40% во второй), данное осложнение статистически значимо реже развивалось при использовании предложенного алгоритма лечения (14% против 36%, $p=0,01$), при этом увеличение класса острой сердечной недостаточности статистически значимо чаще встречалось во второй группе (2% против 16%, $p=0,03$).

Заключение: использование предложенного алгоритма предотвращения ФНКК повышает эффективность лечения пациентов с ИМпST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, реваскуляризация миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, феномен невосстановленного коронарного кровотока.

Для цитирования: Бессонов ЕЮ, Шишкевич АН, Михайлов СС, Кравчук ВН, Хубулава ГГ. Стратификационный подход к профилактике развития феномена невосстановленного коронарного кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):387-98. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-387-398>

STRATIFIED APPROACH TO PREVENTION OF NO-REFLOW PHENOMENON DURING ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

E.YU. BESSONOV¹, A.N. SHISHKEVICH^{2,3}, S.S. MIKHAYLOV^{2,3}, V.N. KRAVCHUK^{2,3}, G.G. KHUBULAVA²

¹ Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Alexander Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

² 1st Department of Advanced Training Surgery, Military Medical Academy named after C.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

³ Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: To develop and test an algorithm for no-reflow phenomenon (NRP) prevention during endovascular treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: A prospective single-center randomized study included 100 patients diagnosed with STEMI who underwent coronary artery stenting. Group 1 included 50 patients who were operated using an algorithm for the NRP prevention, while Group 2 included 50 patients who underwent routine transluminal balloon angioplasty and stenting of the coronary arteries. The NRP risk was assessed using the predictive model by Wang JW et al.

Results: Both groups were comparable in terms of anamnestic and clinical data, biochemical and instrumental examination results. High NRP risk was determined in 36% of Group 1 patients and 40% of Group 2 patients. NRP developed significantly less often in Group 1 patients compared to Group 2 (14% vs. 36%, $p=0.01$). Worsening of Killip class of acute heart failure was found significantly less common in Group 1 patients compared to Group 2 (2% versus 16%, $p=0.03$).

Conclusion: The proposed algorithm for NRP prevention increased the effectiveness of treatment for STEMI.

Keywords: ST-elevation myocardial infarction, myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, no-reflow phenomenon.

For citation: Bessonov EYu, Shishkevich AN, Mikhaylov SS, Kravchuk VN, Khubulava GG. Stratifikatsionnyy podkhod k profilaktike razvitiya fenomena nevosstanovlennogo koronarnogo krovotoka pri endovaskulyarnom lechenii patsientov s infarktom miokarda s pod'yomom segmenta ST [Stratified approach to prevention of no-reflow phenomenon during endovascular treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):387-98. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-387-398>

ВВЕДЕНИЕ

Феномен невосстановленного коронарного кровотока или феномен no-reflow – это постреперфузионное осложнение, характеризующееся отсутствием восстановления венечного кровотока на эпикардальном, субэпикардальном и/или микрососудистом уровне в условиях исключения диссекции стенки артерии или тромбоза [1]. Отсутствие восстановления кровотока и повреждение миокарда, связанное с гибелью живых во время ишемии кардиомиоцитов, вызванное реперфузией после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), может увеличить зону инфаркта на 50% и частично объясняет, почему, несмотря на оптимальные стратегии реперфузии миокарда, уровень смертности достигает 10%, а заболеваемость хронической сердечной недостаточностью после ИМпСТ составляет почти 25%, сопровождаясь неблагоприятным послеоперационным и долгосрочным клиническим прогнозом [2]. На текущий момент доказанной эффективностью в рамках профилактики ФНKK обладают только введение блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [3] и, в ряде случаев, мануальная аспирационная тромбэктомия. Однако, оба метода потенциально влекут за собой опасность для пациента, а в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ИМпСТ от 2017 г. касательно реперфузионного повреждения в целом и ФНKK, в частности, не выделено чётких групп риска, в которых их резонно применять. Также важным фактором является то, что, зачастую, ФНKK верифицируется на основании отсутствия разрешения сегмента ST через 60-90 минут после реперфузии, т.е. уже после окончания оперативного вмешательства, во время которого нужно было предотвратить его развитие, при этом не навредив пациенту [2].

Несмотря на многочисленные ранее выполненные исследования с применением различных методов предотвращения ФНKK, вопрос его профилактики остаётся открытым [4]. Данные исследований, посвящённых этой проблеме, весьма противоречивы, что, вероятно, также обусловлено неоднородностью выборок для этих исследований и отсутствием возможности выполнить их на группе высокого риска развития феномена no-reflow [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и апробировать алгоритм предотвращения ФНKK при эндоваскулярном лечении пациентов с ИМпСТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой проспективное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование, проведённое на пациентах, проходивших лечение с основным диагнозом ИМпСТ в первой клинике (хирургии усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, подходящих под критерии включения в исследование и исключения из него. Рандомизация проводилась следующим образом: после поступления пациента вскрывался один из 100 заранее заготовленных конвертов, содержащих лист бумаги с указанием к какой группе отнести исследуемого. У пациентов в первой группе после выполнения диагностического этапа ЧКВ рассчитывался риск развития ФНKK и, если он был высоким, им проводили рентгенхирургическое лечение с использованием алгоритма, представленного на рис. 1.

Во вторую группу вошли пациенты, которым выполнялись ангиопластика и стентирование ИЗА без применения предложен-

INTRODUCTION

NRP is a post-reperfusion complication characterized by the lack of restoration of coronary blood flow at the epicardial, sub-epicardial, and/or microvascular level without arterial wall dissection or thrombosis [1]. Failure to restore blood flow and myocardial damage associated with the death of cardiomyocytes during ischemia caused by reperfusion after percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarct-related artery (IRA) can increase the infarct area by 50% and partly explains why, despite optimal strategies for myocardial reperfusion, the mortality rate reaches 10%, and the incidence of chronic heart failure after STEMI is almost 25%, with an unfavorable postoperative and long-term clinical prognosis [2]. Currently, only the administration of platelet GP IIb/IIIa inhibitors [3] and, in some cases, manual thrombus aspiration has proven effectiveness in NRP prevention. However, both methods potentially entail danger for the patient, and the 2017 recommendations of the European Society of Cardiology for managing patients with STEMI regarding reperfusion injury in general and NRP, in particular, do not identify well-defined risk groups in which they may be reasonably used. Another critical factor is that NRP is often verified based on the lack of ST resolution at 60-90 minutes after reperfusion, i.e., after the end of the surgical intervention, during which it was necessary to prevent NRP development without any harm to the patient [2].

Despite numerous previous studies using various methods of NRP prevention, it remains an unresolved issue [4]. Relevant data are contradictory, which is probably due to the heterogeneity of samples for these studies and the inability to perform them in the NRP high-risk group [5].

PURPOSE OF THE STUDY

To develop and test an algorithm for NRP prevention during endovascular treatment of patients presenting with STEMI.

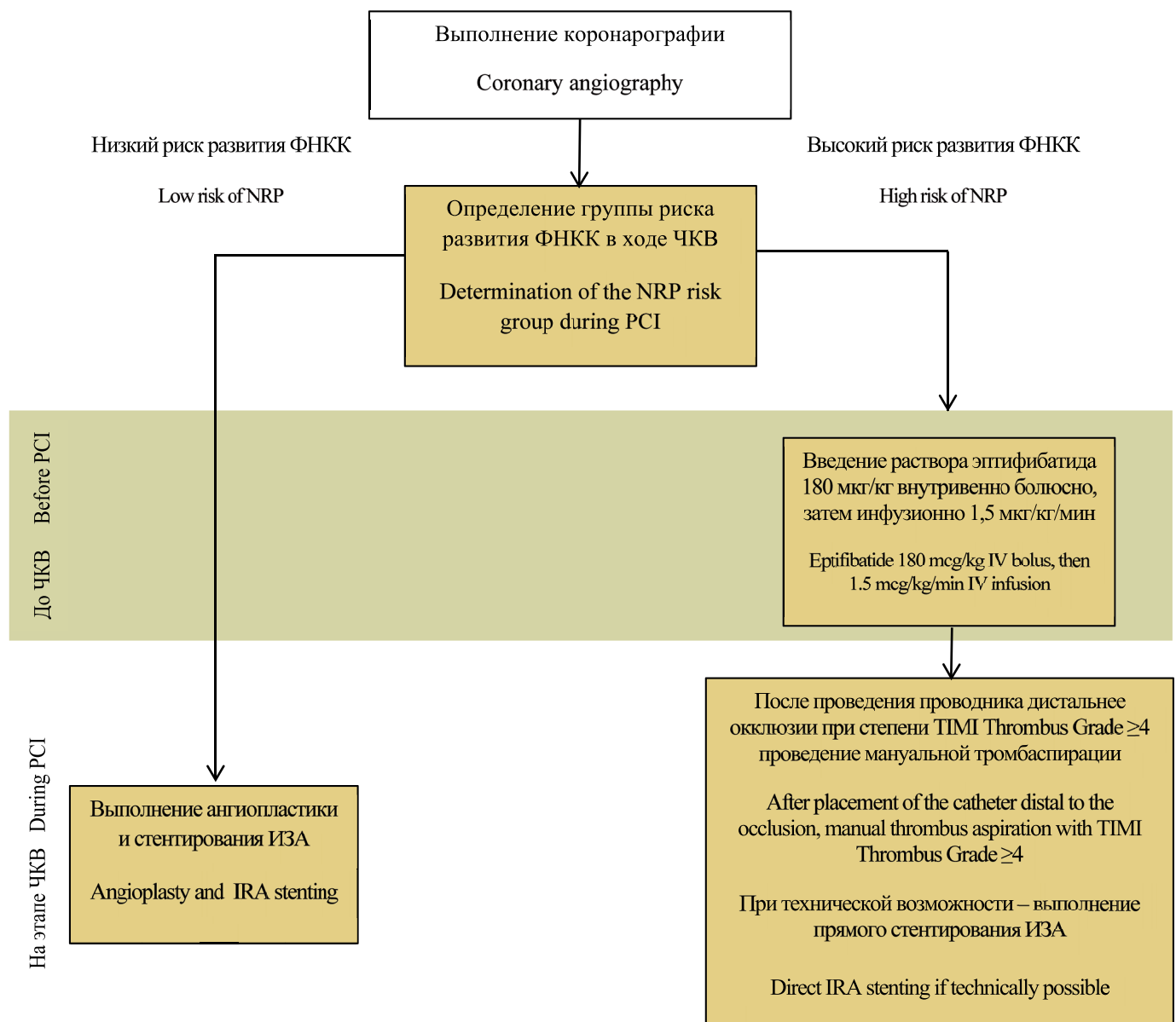
METHODS

The study was a prospective single-center randomized clinical trial conducted in patients undergoing treatment with the primary diagnosis of STEMI in the P.A. Kupriyanov 1st Continuing Medical Education Surgery Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy, meeting the inclusion and exclusion criteria. After admission the patients were randomly divided into two groups: Group 1 and 2 (group number was indicated on the card from the closed envelope randomly selected for each patient). Fig. 1 presents an algorithm that was applied to Group 1 patients after the PCI diagnostic stage with NRP risk assessment. If NRP risk was found high, the patients underwent treatment according to the algorithm below.

Group 2 included patients who underwent angioplasty and IRA stenting without application of the proposed algorithm. The primary endpoint assessed in the prospective part of the study was the NRP development during the perioperative period. Patients' data included a collection of complaints, medical and life history, physical examination, clinical and biochemical blood tests, electrocardiography (ECG), postoperative echocardiography, and coronary angiography.

Inclusion criteria: the patient's primary diagnosis "acute coronary syndrome with ST-segment elevation", primary PCI, and successful IRA stenting.

Поступление пациента в рентгеноперационную Patient entering the cathlab



ного алгоритма. Основной конечной точкой, оцениваемой в проспективной части исследования, являлся факт развившегося ФНKK в периоперационный период. Обследование пациентов включало в себя: сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию после операции и коронарографию.

Критерии включения: первичный диагноз пациента «острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST», выполнялось первичное ЧКВ; успешное стентирование ИЗА.

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к введению IIb/IIIa блокаторов;
- поступление пациента без сознания, отсутствие значимого подъёма ST при поступлении;
- время «боль-баллон» более 12 часов;
- острая сердечная недостаточность по Killip IV степени до ЧКВ;

Exclusion criteria:

- Contraindications to the administration of GP IIb/IIIa inhibitors.
- Unconsciousness of the patient upon admission, no significant ST elevation on admission.
- "Pain-balloon" time more than 12 hours.
- Killip class IV of acute heart failure before PCI.
- Left bundle branch block on ECG before surgery.
- Presence of an installed pacemaker.
- Thrombolytic therapy at the prehospital stage.
- Impossibility to collect anamnesis for any reason.

The NRP risk group was determined using a predictive model developed by Wang JW et al [6]:

- age ≥ 55 years = 5 points;
- pain-balloon time ≥ 4 hours = 2 points;
- plasma glucose concentration ≥ 12.0 mmol/l = 4 points;

- наличие ЭКГ признаков блокады левой ножки пучка Гиса до операции;
- наличие установленного кардиостимулятора;
- тромболитическая терапия на догоспитальном этапе;
- невозможность адекватного сбора анамнеза по какому-либо причинам.

Группа риска развития ФННК определялась с использованием прогностической модели, разработанной Wang JW et al [6]:

- возраст ≥ 55 лет = 5 баллов;
- время «боль-баллон» ≥ 4 часов = 2 балла;
- концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 12,0$ ммоль/л = 4 балла;
- количество нейтрофилов в крови $\geq 8,81 \times 10^9$ /л = 8 баллов;
- класс острой сердечной недостаточности по Killip IV = 3 балла;
- степень TIMI thrombus grade до ЧКВ ≥ 2 = 5 баллов;
- коллатеральный кровоток до ЧКВ по Rentrop ≤ 1 = 2 балла.
- Риск развития ФННК считался высоким при сумме баллов равной 14.

Феномен no-reflow верифицировался на основании минимум одного из следующих критериев:

- степень коронарного кровотока по шкале «Thrombolysis In Myocardial Infarction» (TIMI) меньше 3;
- степень по шкале «Myocardial Blush Grade» (MBG) меньше 2;
- при успешной реперфузии снижение элевации сегмента ST на ЭКГ было менее 70% спустя 60 минут от времени реперфузии артерии.

На догоспитальном этапе при постановке предварительного диагноза «Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST» пациентам вводился раствор гепарина натрия 5000 МЕ внутривенно, перорально давались 300 мг ацетилсалициловой кислоты и, в ряде случаев, 180 мг тикагрелора или 300-600 мг клопидогрела при наличии противопоказаний к назначению тикагрелора. На этапе ЧКВ после верификации поражения коронарных артерий пациентам дополнительно вводился раствор гепарина натрия в дозировке 75-100 МЕ/кг массы тела, если введение блокаторов IIb/IIIa мембраны тромбоцитов не предусматривалось протоколом исследования, в обратном случае гепарин вводился из расчёта 50-75 МЕ/кг. В дальнейшем интраоперационно с помощью анализатора Hemotech определялись значения активированного времени свертывания крови с дальнейшим поддержанием данного показателя на уровне 250-300 секунд. Если на догоспитальном этапе не была применена нагрузочная доза ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов она давалась интраоперационно. После процедуры стентирования ИЗА, при отсутствии противопоказаний, на время нахождения в отделении реанимации, продолжалась антикоагулянтная терапия в виде подкожного введения профилактической дозировки раствора эноксапарина натрия из-за ограниченной подвижности пациентов. Во второй группе, в рамках профилактики геморрагических осложнений, антикоагулянтная терапия продолжалась через 5 часов после окончания инфузии эптифибатидом.

В случае верификации ФННК на основании ангиографических данных у пациентов второй группы им вводился эптифибатид по схеме в рамках купирования осложнения.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 255 от 26.10.2021 г.)

Сбор и формирование исследуемых данных выполнялись с помощью пакета Microsoft Excel for Windows 7, статистический анализ и построение графиков выполнялись с применением про-

- blood neutrophils count $\geq 8.81 \times 10^9$ /l = 8 points;
- Killip class IV of acute heart failure = 3 points;
- TIMI thrombus grade (TTG) before PCI ≥ 2 = 5 points;
- Rentrop grade ≤ 1 collateral circulation before PCI = 2 points.
- The NRP risk was considered high with a score of 14.

The NRP was verified based on at least one of the following criteria:

- coronary blood flow (TIMI scale) ≤ 3 ;
- Myocardial Blush Grade (MBG) ≤ 2 ;
- with successful reperfusion, ST resolution $\leq 70\%$ 60 minutes after recanalization.

At the prehospital stage, when acute coronary syndrome with ST-segment elevation was preliminarily diagnosed, patients received sodium heparin 5000 IU IV, acetylsalicylic acid 300 mg, and, in some cases, 180 mg of ticagrelor or 300-600 mg of clopidogrel orally if ticagrelor was contraindicated. At the PCI stage, after verification of coronary artery lesions, patients were additionally given sodium heparin 75-100 IU/kg or 50-75 IU/kg if administration of GP IIb/IIIa inhibitors was provided for by the study protocol. After that, activated clotting time was measured intraoperatively using the Hemotech analyzer and further maintained at 250-300 seconds. If a loading dose of P2Y12 platelet inhibitors was not given at the prehospital stage, it was administered intraoperatively. After the IRA stenting procedure, while in the intensive care unit, due to the limited mobility of the patients, anticoagulant therapy was continued by subcutaneous administration of enoxaparin sodium prophylactic dosage, if not contraindicated. In Group 2, as part of the prevention of hemorrhagic complications, anticoagulant therapy was continued for five hours after the eptifibatide infusion was completed.

If NRP was verified angiographically in Group II patients, they were given eptifibatide as scheduled to relieve the complication.

The study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy (protocol No. 255 of October 26, 2021)

The collected data were entered and formatted using Microsoft Excel for Windows 7, statistical analysis was performed, and the graphs were created using R software. Shapiro-Wilk test was applied to determine the normality of distribution. As data deviated from normal distribution, the analysis was carried out using nonparametric methods. The results were presented as median with interquartile range – Me [25q; 75q], and in the form of mean values with standard deviation (M \pm SD), quality indicators were presented as shares (%). Quantitative indicators were compared using the Mann-Whitney test, while qualitative indicators – by Chi-square test and the small samples used Fisher's exact test. The difference between the study groups was considered statistically significant at $p < 0.05$. The effectiveness of the NRP prevention method was also assessed using logistic regression analysis.

RESULTS

Among the anamnestic data, age, gender, smoking, history of previous myocardial infarction, pre-infarction angina and diabetes mellitus, arterial hypertension (AH) degree at the time of admission, time from the onset of the STEMI attack to myocardial reperfusion, antiplatelet and anticoagulant therapy before hospitalization were considered. A comparative analysis of the listed

граммного обеспечения R. При анализе параметрических данных предварительно проводился тест Шапиро-Уилка на нормальность распределения. Ввиду отсутствия нормального распределения, анализ проводился непараметрическими методами. Значения были представлены в виде медианы с межквартильным размахом – Me [25q; 75q] и в виде средних величин со стандартным отклонением (M±SD), качественные показатели – в виде долей (%). Количественные показатели сравнивались по критерию Манна-Уитни, качественные – по критерию Хи-квадрат, а при малых количествах – по точному критерию Фишера. Разница между исследуемыми группами считалась статистически значимой при p<0,05. Эффективность метода предотвращения развития ФНKK так же была оценена с помощью логистического регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди анамнестических данных проанализированы такие факторы пациентов, как возраст, пол, курение, наличие предшествующих инфарктов миокарда, предынфарктной стенокардии и сахарного диабета в анамнезе, степень артериальной гипертензии (АГ) на момент поступления, период времени, прошедший от начала приступа ИМпST до реперфузии миокарда, приём антиагрегантной и антикоагулянтной терапии до госпитализации. При сравнительном анализе перечисленных данных статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1 Распределение пациентов в исследуемых группах по данным анамнеза

Анализируемый фактор Analyzed factor	I группа Group 1 n=50	II группа Group 2 n=50	p
Возраст, лет Age, years	61.0 [56.0; 68.0]	63.0 [57.0; 69.0]	>0.05
Мужской пол Male	36 (72%)	37 (74%)	>0.05*
Время «боль-баллон», часы "Pain-balloon" time, hours	5.0±2.7	5.2±3.1	>0.05
Курение Smoking	18 (36%)	25 (50%)	>0.05*
ИМ в анамнезе History of MI	4 (8%)	6 (12%)	>0.05**
Сахарный диабет Diabetes mellitus	8 (16%)	6 (12%)	>0.05**
Предынфарктная стенокардия Pre-infarction angina	17 (34%)	20 (40%)	>0.05*
Приём антиагрегантной монотерапии History of antiplatelet monotherapy	22 (44%)	26 (52%)	>0.05*
Приём двойной антиагрегантной терапии History of dual antiplatelet therapy	4 (8%)	3 (6%)	>0.05**
Приём антикоагулянтов History of anticoagulant therapy	5 (10%)	7 (14%)	>0.05**
АГ на момент поступления AH at the time of admission	Нет, No	23 (46%)	26 (52%)
	I степень, 1 st degree	13 (26%)	11 (22%)
	II степень, 2 nd degree	10 (20%)	8 (16%)
	III степень, 3 rd degree	4 (8%)	5 (10%)
			>0.05***

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни); * – по критерию Хи-квадрат; ** – по точному критерию Фишера; *** – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц

Note: p – statistical significance of differences in indicators between groups (according to the Mann-Whitney test); * – according to the Chi-square test; ** – according to Fisher's exact test; *** – based on the Chi-square test for arbitrary tables)

data did not reveal statistically significant differences between the groups (Table 1).

When comparing the distribution of biochemical tests results, inflammatory markers, ECG and postoperative echocardiography data, the main attention was paid to such indicators as the WBC count, neutrophils, lymphocytes, mean platelet volume, plasma glucose, mean intraoperative blood clotting time, left ventricular ejection fraction, local contractility of the left ventricular walls in the IRA pool after revascularization, the peak of the ST-segment before revascularization and the ST-segment elevation before revascularization. There were no significant differences in preoperative parameters and the mean blood clotting time intraoperatively between the study groups. According to postoperative echocardiography, in Group 2, hypo- and akinesia were significantly more common while normal motion of the left ventricular walls in the IRA pool was less common compared to Group 1; the ejection fraction was insignificantly less in Group 2 patients than in Group 1. The results of the biochemical tests, inflammatory markers level, ECG and postoperative echocardiography data are presented in Table 2.

When comparing groups by pool and type of IRA lesion, there were also no statistically significant differences in the studied groups (Table 3).

Among the angiographic and perioperative parameters, the cardiac dominance, the damaged segment of the IRA, the

Table 1 Distribution of patients in study groups according to anamnesis

При сравнении распределения биохимических показателей крови, маркеров воспаления, данных ЭКГ и послеоперационных эхокардиографий в исследуемой выборке пациентов уделено основное внимание таким показателям, как количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, средний объем тромбоцитов, глюкоза плазмы крови, среднее время свертывания крови интраоперационно, фракция выброса, локальная сократимость стенок левого желудочка в бассейне ИЗА после реваскуляризации, пик сегмента ST до реваскуляризации и суммарный подъем сегмента ST до реваскуляризации. Статистически значимых различий между предоперационными показателями и средним временем свертываемости крови интраоперационно в исследуемых группах выявлено не было. По данным послеоперационных эхокардиограмм в контрольной группе статистически значимо чаще встречались гипо- и акинезии и реже – нормокинезии стенок левого желудочка в бассейне ИЗА, разница во фракции выброса между группами различалась на уровне тенденции к её уменьшению в контрольной группе.

Сводные результаты анализа биохимических показателей, маркеров воспаления, данных ЭКГ и послеоперационных эхокардиографий представлены в табл. 2.

При сравнении групп по бассейнам и типу поражения ИЗА в исследуемых группах также не было статистически значимых различий (табл. 3).

Среди ангиографических и периперационных параметров также оценивались тип кровоснабжения миокарда, отдел пораже-

frequency of multivessel lesions, the preprocedural IRA diameter in the affected area, the lesion length and the balloon exposure length during PCI, the number of predilatations before stent implantation, the TTG, the IRA branching pattern were also assessed. The two groups differed significantly only in the number of IRA predilatations, which is understandable, given the difference in surgical tactics. Detailed data are presented in Table 4.

The study groups also did not significantly differ in the number of patients with NRP high risk. In Group 1, the number of patients with NRP high risk was 36% (n=18), in Group 2 – 40% (n=20), p=0.93. Moreover, the number of patients with developed NRP was significantly higher in Group 2, p=0.01 (Fig. 2).

Among 18 patients with a high NRP risk in Group 1, all received GP IIb/IIIa inhibitors, in 13 cases thrombus aspiration was done, in 3 cases balloon angioplasty was performed before stenting.

The number and nature of perioperative complications in the study groups were also assessed. They were compared in terms of the incidence of bleeding, coronary artery perforation, dissection of stented arteries, and worsening of Killip class of acute heart failure (Table 5). It should be clarified that in all cases bleeding was not life-threatening, including patients receiving GP IIb/IIIa inhibitors. There was also one case of Type II perforation according to the Ellis classification with a catheter at the distal segment of the IRA in a low NRP risk patient of Group 1 (i.e., GP IIb/IIIa inhibitors were not

Таблица 2 Сравнение биохимических показателей крови, маркеров воспаления, данных ЭКГ и послеоперационных эхокардиограмм

Table 2 Comparison of blood biochemical tests, inflammatory markers, ECG data and postoperative echocardiograms

Фактор Test	I группа Group 1 n=50	II группа Group 2 n=50	p
Концентрация глюкозы крови в плазме, ммоль/л Blood glucose concentration in plasma, mmol/l	8.83 [7.6; 10.3]	7.73 [6.9; 9.1]	>0.05
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л WBC count, $\times 10^9$ /l	9.52 \pm 2.43	9.83 \pm 2.54	>0.05
Количество нейтрофилов, $\times 10^9$ /л Neutrophil count, $\times 10^9$ /l	7.49 \pm 2.22	7.11 \pm 2.56	>0.05
Количество лимфоцитов, $\times 10^9$ /л Lymphocyte count, $\times 10^9$ /l	1.74 \pm 0.61	1.72 \pm 0.61	>0.05
Средний объем тромбоцитов, фл Mean platelet volume, fl	9.5 [8.6; 10.4]	9.3 [8.1; 10.2]	>0.05
Пик сегмента ST, мм ST-segment peak, mm	0.35 [0.20; 0.47]	0.3 [0.18; 0.39]	>0.05
Среднее активированное время свертывания интраоперационно, сек Mean activated clotting time intraoperatively, sec	292 \pm 24	277 \pm 17	>0.05
Фракция выброса по Симпсону, % Simpson ejection fraction, %	49 \pm 6	42 \pm 4	>0.05
Локальная сократимость стенок левого желудочка в бассейне ИЗА Local contractility of the left ventricular walls in the IRA pool	Нормокинез Normal motion	7 (14%)	3 (6%)
	Гипокинез Hypokinesia	34 (68%)	26 (52%)
	Акинез Akinesia	9 (18%)	21 (42%)
Суммарный подъем сегмента ST, мм Sum of the ST-segment elevation, mm	1.26 \pm 0.74	1.0 \pm 0.79	>0.05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Манна-Уитни; * – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц)

Note: p – statistical significance of the difference in indicators between groups (using the Mann-Whitney test; * – using the Chi-square test for arbitrary tables)

Таблица 3 Распределение по бассейнам и типу поражения ИЗА в исследуемых группах

Table 3 Distribution by pools and type of IRA lesion in the study groups

Бассейн и тип поражения ИЗА IRA pool and type of lesion		I группа Group 1 n=50		II группа Group 2 n=50		p
		n	%	n	%	
ПНА LAD	Окклюзия Occlusion	12	24	15	30	>0.05
	Субокклюзия Subocclusion	7	14	6	12	
	Критический стеноз Critical stenosis	3	6	2	4	
ОА Cx	Окклюзия Occlusion	10	20	7	14	>0.05
	Субокклюзия Subocclusion	6	12	6	12	
	Критический стеноз Critical stenosis	1	2	2	4	
ПКА RCA	Окклюзия Occlusion	6	12	7	14	>0.05
	Субокклюзия Subocclusion	3	6	5	10	
	Критический стеноз Critical stenosis	2	4	0	0	

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей (по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц); ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Notes: p – statistical significance of differences in indicators (according to the Chi-square test for arbitrary tables); LAD – left anterior descending artery, Cx – circumflex artery, RCA – right coronary artery

ния ИЗА, частота многососудистого поражения, исходный диаметр ИЗА в зоне поражения, протяжённость поражения и воздействия баллоном при ЧКВ, количество предилатаций перед имплантацией стента, степень ТТГ (TIMI thrombus grade), тип строения ИЗА. Группы статистически отличались только по количеству предилатаций ИЗА, что логично, учитывая разницу в хирургической тактике. Подробные данные представлены в табл. 4.

Исследуемые группы также статистически не отличались по количеству пациентов с высоким риском развития ФНKK. В первой группе количество пациентов с высоким риском составило 36% (n=18), во второй – 40% (n=20), p=0,93. При этом количество больных с развившимся ФНKK было значительно выше во второй группе, p=0,01 (рис. 2).

Среди 18 пациентов с высоким риском развития ФНKK в первой группе всем были введены блокаторы IIb/IIIa рецепторов, в 13

использованных в этом случае). Поврежденный сосуд был окклюзирован с помощью баллона дистальнее зоны перфорации под номинальным давлением в течение 5 минут; во время контрольной ангиографии, экстравазации контрастного вещества не наблюдалось. Также имелся единственный случай коронарной артериальной диссекции во время баллонной ангиопластики кальцифицированной атеросклеротической бляшки у пациента из группы II. Диссекция была оперативно закрыта стентом.

Ухудшение Killip класса острой сердечной недостаточности после реваскуляризации было значительно чаще в группе II, чем в группе I. В группе I, это произошло только у одного пациента с высоким NRP через 10 минут после имплантации стента в ИЗА. Несмотря на предложенный алгоритм лечения, контрольная ангиография после ПКА выявила TIMI grade I, без признаков тромбоза и диссекции сосуда; на ЭКГ, ST-сегмент не вернулся к

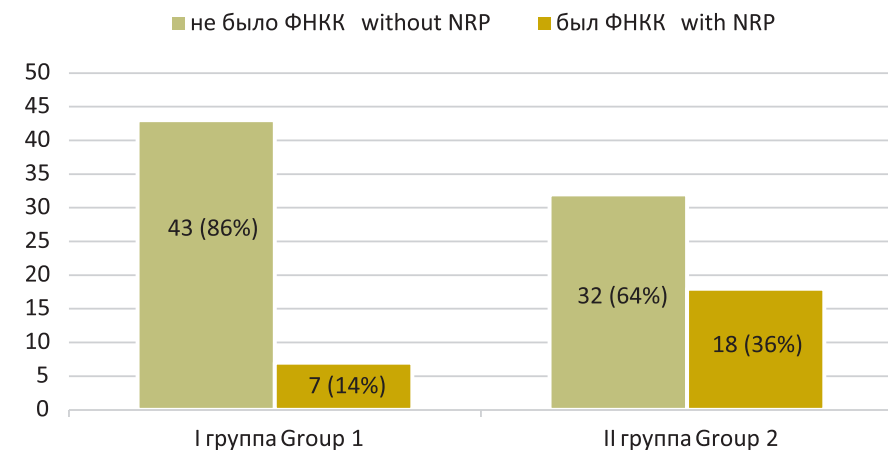


Рис. 2 Распределение пациентов с развившимся ФНKK в исследуемых группах

Fig. 2 Distribution of patients with NRP in the study groups

Таблица 4 Сравнение ангиографических и периоперационных показателей**Table 4** Comparison of angiographic and perioperative parameters

Фактор Parameter	I группа Group 1 n=50	II группа Group 2 n=50	p	
Рассыпной тип ИЗА Distributive type of IRA	23 (46%)	25 (50%)	>0.05*	
Многососудистое поражение Multivessel lesions	18 (36%)	16 (32%)	>0.05*	
Протяжённость поражения ИЗА, мм IRA lesion length, mm	15.7±6.8	18.4±9.2	>0.05	
Интактный диаметр ИЗА, мм Preprocedural IRA diameter, mm	3.3 [1.8; 4.2]	3.6 [2.1; 4.3]	>0.05	
Протяжённость воздействия баллоном, мм Balloon exposure length, mm	20.4±5.7	25.7±5.8	>0.05	
Количество преддилатаций Number of predilatations	0.1±0.2	1.4±0.51	=0.001	
Отдел поражения ИЗА Damaged segment of IRA	Проксимальный Proximal	38 (76%)	33 (66%)	>0.05**
	Средний Middle	10 (20%)	14 (28%)	
	Дистальный Distal	2 (4%)	3 (6%)	
Степень TTG TTG grade	0-3	13 (26%)	12 (24%)	>0.05*
	4-5	37 (74%)	38 (76%)	
Тип кровоснабжения миокарда Cardiac dominance	Правый Right	42 (84%)	40 (80%)	>0.05**
	Левый Left	1 (2%)	3 (6%)	
	Сбалансированный Codominance	5 (10%)	4 (8%)	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни; * – по критерию Хи-квадрат; ** – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц)

Note: p – statistical significance of differences in indicators between groups (using the Mann-Whitney test; * – using the Chi-square test; ** – using the Chi-square test for arbitrary tables)

случаях выполнена тромбаспирация, в 3 – выполнена баллонная ангиопластика перед стентированием.

Также оценивались количество и характер периоперационных осложнений в исследуемых группах. Их сравнивали по частоте развившихся кровотечений, увеличению класса острой сердечной недостаточности по Killip, частоте перфорации коронарных артерий, частоте диссекции стентированных артерий (табл. 5). При этом следует уточнить, что все кровотечения не носили жизнеугрожающий характер, в том числе у тех пациентов, которым вводились блокаторы IIb/IIIa рецепторов. Также была одна перфорация II типа по классификации Ellis проводником дистального сегмента ИЗА в I группе, у пациента низкого риска развития ФННК (т.е. блокаторы IIb/IIIa в данном случае не применялись). Повреждённый сосуд окклюзировали баллонным катетером проксимальнее зоны перфорации под номинальным давлением на 5 минут, при контрольной ангиографии экстравазации контрастного вещества не наблюдалось. Также был единичный случай диссекции коронарной артерии во время баллонной ангиопластики кальцинированной атеросклеротической бляшки у пациента второй группы. Участок диссекции был своевременно перекрыт стентом.

the baseline, and systolic blood pressure began to decrease below 90 mm Hg. The patient required inotropic support, and an intraoperative decision was made to place an intra-aortic balloon pump (IABP). After its placement, the patient was transferred to the intensive care unit. The next day, the patient's condition stabilized, the ST-segment reached baseline, the IABP was removed, and inotropic support was withdrawn. The patient was transferred to the ordinary ward on the third day after surgery. In Group II, the Killip class of acute heart failure worsened in 8 patients. It is important to note that all eight patients were at high NRP risk.

Univariate logistic analysis also showed that the use of the proposed model of NRP prediction and the application of the proposed algorithm for NRP prevention in high-risk patients significantly increased the chance of a favorable outcome (OR=3.4; 95% CI: 1.2-10.8).

DISCUSSION

The approach to NRP prevention in this work is based on the pathophysiological links of its development. It is known that

Таблица 5 Сравнение периоперационных осложнений в исследуемых группах

Осложнение Complication	I группа Group 1 n=50	II группа Group 2 n=50	p
Кровотечение Bleeding	3 (6%)	2 (4%)	>0.05
Увеличение класса острой сердечной недостаточности Worsening of Killip class of acute heart failure	1 (2%)	8 (16%)	=0.03
Перфорация ИЗА IRA perforation	1 (2%)		
Диссекция ИЗА IRA dissection		1 (2%)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (по точному критерию Фишера)

Note: p – statistical significance of differences between groups (according to Fisher's exact test)

Исследуемые группы статистически значимо отличались между собой по увеличению класса острой сердечной недостаточности после реваскуляризации. В первой группе данное событие произошло только у одного пациента группы высокого риска развития ФННК через 10 минут после имплантации стента в ИЗА. Несмотря на следование предложенному алгоритму лечения, при контрольной ангиографии после ЧКВ выявлена степень ТИМІ I, без признаков тромбоза и диссекции сосуда, на ЭКГ сегмент ST не возвращался к изолинии, а систолическое АД начало снижаться ниже 90 мм Нг. Пациенту понадобилась инотропная поддержка, интраоперационно было принято решение о постановке внутриаортального баллонного контрпульсатора. После его имплантации пациент был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии. На следующий день состояние пациента стабилизировалось, сегмент ST достиг изолинии, баллонный контрпульсатор был извлечён, инотропная поддержка отменена, и на третий день после операции пациент был переведён в общую палату. Во второй группе у 8 пациентов увеличился класс острой сердечной недостаточности. Важно отметить, что все 8 пациентов были из группы высокого риска развития ФННК.

Однофакторный логистический анализ также показал, что применение предложенной модели для предсказания вероятности развития ФННК и использование предложенного алгоритма предотвращения ФННК у пациентов группы высокого риска статистически значимо увеличивает шанс благоприятного исхода (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,2-10,8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Подход к предотвращению ФННК в данной работе основан на разобращении патофизиологических звеньев его развития. Известно, что ведущими механизмами возникновения феномена no-reflow являются дистальная эмболизация микрофрагментами тромба, фрагментами и содержимым атеросклеротической бляшки и обструкция микроваскулярного русла миокарда. Последнее является сложным системным ответом на асептическое воспаление вследствие ишемии сердечной мышцы, основными патофизиологическими звеньями которого являются спазм, отёк капиллярного русла и выход в перикапиллярное пространство нейтрофилов, продуцирующих экстрацеллюлярные ловушки. Совокупность этих процессов приводит к стазу крови и характерной для ФННК клинико-инструментальной картине [7]. Коварство данного паттерна, в том числе заключается в том, что его последствия не всегда видны на ангиографической картине и гибель кардиомиоцитов продолжается после визуально успешной реперфузии,

Table 5 Comparison of perioperative complications in the study groups

the leading mechanisms for the NRP are distal embolization by microfragments of a thrombus, fragments and contents of an atherosclerotic plaque and obstruction of the myocardial microvascular bed. The latter is a complex systemic response to aseptic inflammation due to ischemia of the cardiac muscle, the main pathophysiological links of which are spasm, edema of the capillary bed, and the release of neutrophils into the pericapillary space, producing extracellular traps. Combining these factors leads to blood stasis and a typical clinical and instrumental picture of NRP [7]. The insidiousness of this phenomenon lies in the fact that its consequences are not always angiographically visible. The death of cardiomyocytes continues after visually successful reperfusion, and the lack of ST-segment resolution is explained by arrhythmias. In this work, when verifying the NRP, the ECG dynamics were also taken into account.

Preventive administration of GP IIb/IIIa inhibitors and manual thrombus aspiration are not recommended for routine treatment of patients with STEMI. However, in most studies stratification risk scales for the NRP development were not applied, and so far their results remain controversial. A notable example is the TOTAL study, which was retrospectively analyzed in 2023. The results of a subanalysis showed that the NRP incidence was lower in patients in thrombus aspiration group who underwent PCI with direct stenting of the IRA compared with patients after predilation with a balloon catheter [8]. At the same time, the world literature data on the effect of balloon angioplasty on the NRP risk are surprisingly controversial. In a number of studies, including two meta-analyses, balloon angioplasty of IRA is an independent predictor of NRP [9-12]. At the same time, data from a meta-analysis by Azzalini L et al (2015) indicate that according to the results of randomized studies, in contrast to non-randomized ones, there was no significant difference between the groups with direct stenting and preliminary balloon angioplasty of the affected artery [11]. In this study, in Group 2, balloon angioplasty was chosen as the method of IRA blood flow restoration before stenting, as it is the most commonly used in routine practice.

Limitations of the study. This study was performed in a small group of patients and in a single center, which is an essential limitation. It should also be noted that in the study groups there were no patients with cardiogenic shock, treatment of which might have different results.

а отсутствие резюлюции сегмента ST списываются на нарушения ритма. В данной работе при верификации феномена no-reflow так же учитывались динамика ЭКГ у пациентов.

Превентивное введение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и мануальная тромбаспирация не рекомендованы к рутинному использованию при лечении пациентов с ИМпСТ. Однако большинство исследований, посвящённых изучению данных методов, проводилось без использования стратификационных шкал рисков развития ФНKK, к тому же их результаты по сей день остаются дискуссионными. Ярким примером является исследование TOTAL, подвергнутое ретроспективному анализу в 2023 году. Результаты субанализа показали, что встречаемость ФНKK была ниже у пациентов группы тромбаспирации, подвергшихся ЧКВ с прямым стентированием ИЗА, в сравнении с пациентами после предилатации баллонным катетером [8]. При этом, данные мировой литературы о влиянии баллонной ангиопластики на вероятность возникновения ФНKK отличаются интересным образом. В ряде исследований, в том числе двух метаанализах, баллонная ангиопластика ИЗА является независимым предиктором ФНKK [9-12]. При этом, данные метаанализа Azzalini L et al (2015) говорят о том, что по результатам рандомизированных исследований, в отличие от не рандомизированных, между группами с прямым стентированием и предварительной баллонной ангиопластикой поражённой артерии значительной разницы не было [11]. В данном исследовании в группе контроля методом восстановления кровотока в ИЗА перед стентированием была выбрана баллонная ангиопластика, как наиболее часто применяемая в рутинной практике.

Ограничения исследования. Данное исследование выполнено на малой группе пациентов и в одном центре, что является важным ограничением. Так же следует отметить отсутствие в исследуемых группах пациентов с истинным кардиогенным шоком, у данной группы пациентов результаты лечения могут отличаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование предложенного алгоритма предотвращения ФНKK повышает эффективность лечения пациентов с ИМпСТ. Превентивное введение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, мануальная тромбаспирация с переходом к прямому стентированию ИЗА показало свою эффективность и безопасность при стратификационном подходе к выбору больных.

CONCLUSION

The use of the proposed algorithm for NRP prevention increases the effectiveness of treatment of patients with STEMI. Preventive administration of GP IIb/IIIa inhibitors, manual thrombus aspiration with subsequent direct stenting of the IRA showed its effectiveness and safety in a stratified approach to patient selection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: The no reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:273-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.359>
2. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Circ Res.* 2019;125(2):245-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
4. Фролов АА, Починка ИГ, Шахов БЕ, Шарабрин ЕГ, Кузьмичёв КВ Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):18-27. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27>

REFERENCES

1. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: The no reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:273-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.359>
2. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Circ Res.* 2019;125(2):245-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
4. Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, Sharabrin EG, Kuzmichyov KV. Fenomen koronarnoy mikrososudistoy obstruktsii (no-reflow) pri provedenii chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv u patsientov s infarktom miokarda [The phenomenon of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction]. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya.* 2020;24(1):18-27. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27>

5. Хубулава ГГ, Козлов КЛ, Шишкевич АН, Михайлов СС, Токарев ПА, Пачков ДА, и др. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 2: феномен невосстановленного коронарного кровотока, или феномен no-reflow (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;79(3):4-10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-3-4-10>
6. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2015;38(4):208-15. <https://doi.org/10.1002/clc.22376>
7. Хубулава ГГ, Шишкевич АН, Михайлов СС, Бессонов ЕЮ. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;1:196-200.
8. d'Entremont MA, Alazzoni A, Dzavik A, Sharma V, Overgaard CB, Lemaire-Paquette S, et al. No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: An angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*. 2023;19(5):e394-e401. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00112>
9. Бессонов ИС, Кузнецов ВА, Зырянов ИП, Сапожников СС. Прямое стентирование в сравнении со стентированием после предилатации или мануальной тромбоаспирации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(4):410-7. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-4-410-417>
10. Бессонов ИС, Кузнецов ВА, Горбатенко ЕА, Сапожников СС, Дьякова АО, Зырянов ИП, и др. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):68-76. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-35-68-76>
11. Azzalini L, Millan X, Ly HQ, L'Allier PL, Jolicoeur EM. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2015;28(2):119-31. <https://doi.org/10.1111/joic.12190>
12. Li C, Zhang B, Li M, Liu J, Wang L, Liu Y, et al. Comparing direct stenting with conventional stenting in patients with acute coronary syndromes: A meta-analysis of 12 clinical trials. *Angiology*. 2016;67(4):317-25. <https://doi.org/10.1177/0003319715585662>
5. Khubulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, Mikhaylov SS, Bessonov EYu, Tokarev PA, i dr. Prediktory reperfuzionnogo sindroma miokarda: sovremennyy vzglyad na vopros i aktual'nye problemy Chast' 2: fenomen nevosstanovlennogo koronarnogo krovotoka, ili fenomen no-reflow (obzor literatury) [Predictors of myocardial reperfusion syndrome: A modern view of the issue and current problems. Part 2: The phenomenon of unrestored coronary blood flow, or the no-reflow phenomenon (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2021;79(3):4-10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-3-4-10>
6. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2015;38(4):208-15. <https://doi.org/10.1002/clc.22376>
7. Khubulava GG, Shishkevich AN, Mikhaylov SS, Bessonov EYu. Sindrom reperfuzii miokarda: patogenez, klinika, diagnostika [Myocardial reperfusion syndrome: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2020;1:196-200.
8. d'Entremont MA, Alazzoni A, Dzavik A, Sharma V, Overgaard CB, Lemaire-Paquette S, et al. No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: An angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*. 2023;19(5):e394-e401. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00112>
9. Bessonov IS, Kuznetsov VA, Zyryanov IP, Sapozhnikov SS. Pryamoe stentirovanie v sravnenii so stentirovaniiem posle predilatatsii ili manual'noy tromboaspiratsii u patsientov s ostrym infarktom miokarda s pod'yomom segmenta ST i polnoy tromboticheskoy okklyuziei infarkt-svyazannoy koronarnoy arterii [Direct stenting versus pre-dilatation or manual thromboaspiration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and complete thrombotic occlusion of the infarct-related coronary artery]. *Endovaskulyarnaya khirurgiya*. 2018;5(4):410-7. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-4-410-417>
10. Bessonov IS, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, Sapozhnikov SS, Diakova AO, Zyryanov IP, i dr. Shkala otsenki riska fenomena no-reflow pri chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stvakh u patsientov s ostrym infarktom miokarda s pod'yomom segmenta ST [A scale for assessing the risk of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020;24(3):68-76. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-35-68-76>
11. Azzalini L, Millan X, Ly HQ, L'Allier PL, Jolicoeur EM. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2015;28(2):119-31. <https://doi.org/10.1111/joic.12190>
12. Li C, Zhang B, Li M, Liu J, Wang L, Liu Y, et al. Comparing direct stenting with conventional stenting in patients with acute coronary syndromes: A meta-analysis of 12 clinical trials. *Angiology*. 2016;67(4):317-25. <https://doi.org/10.1177/0003319715585662>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бессонов Евгений Юрьевич, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Александровская больница

ORCID ID: 0000-0003-2960-6543

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Шишкевич Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, преподаватель 1 кафедры хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

ORCID ID: 0000-0003-4605-6678

E-mail: shishkevich50@mail.ru

Михайлов Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, 1 кафедра хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

ORCID ID: 0000-0001-6093-2203

E-mail: mikhailov.vma@gmail.com

И AUTHORS' INFORMATION

Bessonov Evgeniy Yurievich, Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Alexander Hospital

ORCID ID: 0000-0003-2960-6543

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Shishkevich Andrey Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Lecturer at the 1st Department of Advanced Training Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

ORCID ID: 0000-0003-4605-6678

E-mail: shishkevich50@mail.ru

Mikhaylov Sergey Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, 1st Department of Advanced Training Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Assistant at the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

ORCID ID: 0000-0001-6093-2203

E-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Кравчук Вячеслав Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1 кафедры хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

ORCID ID: 0000-0002-6337-104X

E-mail: kravchuk9@yandex.ru

Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1 кафедрой хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

ORCID ID: 0000-0001-9093-8024

E-mail: as015@rambler.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:

Бессонов Евгений Юрьевич

врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Александровская больница

193312, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, проспект Солидарности, 4

Тел.: +7 (911) 1956808

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЕЮ, ШАН, МСС, КВН, ХГГ

Сбор материала: БЕЮ, ШАН

Статистическая обработка данных: БЕЮ

Анализ полученных данных: БЕЮ, ШАН

Подготовка текста: БЕЮ

Редактирование: ШАН, МСС, КВН, ХГГ

Общая ответственность: БЕЮ

Поступила 06.03.24

Принята в печать 29.08.24

Kravchuk Vyacheslav Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the 1st Department of Advanced Training Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Head of the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

ORCID ID: 0000-0002-6337-104X

E-mail: kravchuk9@yandex.ru

Khubulava Gennadiy Grigorievich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the 1st Department of Advanced Training Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov

ORCID ID: 0000-0001-9093-8024

E-mail: as015@rambler.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:

Bessonov Evgeniy Yurievich

Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Alexander Hospital

193312, Russian Federation, St. Petersburg, Solidarity Avenue, 4

Tel.: +7 (911) 1956808

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BEYu, ShAN, MSS, KVN, KhGG

Data collection: BEYu, ShAN

Statistical analysis: BEYu

Analysis and interpretation: BEYu, ShAN

Writing the article: BEYu

Critical revision of the article: ShAN, MSS, KVN, KhGG

Overall responsibility: BEYu

Submitted 06.03.24

Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-399-406

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ПЕРИТОНИТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Д.А. АБДУЛЛОЗОДА¹, А.Р. САРАЕВ², Ш.К. НАЗАРОВ², С.Г. АЛИ-ЗАДЕ²

¹ Кафедра общей хирургии № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра хирургических болезней № 1 им. академика К.М. Курбонова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: улучшить результаты лечения пациентов с распространённым перитонитом на основе оптимального прогнозирования прогрессирующего периститирующего перитонита в послеоперационном периоде.

Материал и методы: в исследование включены 75 больных с распространённым перитонитом, которые были разделены на 2 группы в зависимости от прогрессирующего или отсутствия периститирующего перитонита после операции и необходимости повторного хирургического вмешательства. Использовались пред- и интраоперационные инструментальные и клиничко-лабораторные предикторы прогрессирующего перитонита.

Результаты: предоперационное КТ-значение свободной жидкости брюшной полости по шкале Хаунсфилда, измеряемое в единицах Хаунсфилда (ЕХ), было значительно выше в основной группе пациентов, чем в контрольной (28,35 ЕХ против 18,3 ЕХ; $p < 0,001$). Баллы по шкале Мангеймского индекса перитонита (МИП) были значительно выше в основной группе, нежели в контрольной (25 против 16; $p < 0,001$). Значения пресепсина (ПСР), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) в основной группе были 1149,1 (153,7-2591) пг/мл, 12,7815 (4,286-22,557) нг/мл и 232,5 (162,2-312,4) мг/л, а в контрольной группе – 410,3 (56,1-980,9) пг/мл, 3,087 (0,995-13,399) нг/мл и 120,8 (25,7-280) мг/л соответственно ($p < 0,001$).

Заключение: предлагаемая методика прогнозирования прогрессирующего перитонита на основании показателей МИП и коэффициента абсорбции свободной жидкости брюшной полости при КТ в комплексе с биомаркерами воспаления ПСР, ПКТ, СРБ позволяет практикующим хирургам распознать периститирующий перитонит, быть готовыми к ухудшению состояния пациентов при прогрессирующем периститирующем перитоните и своевременно выполнить адекватное хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: периститирующий перитонит, третичный перитонит, единица Хаунсфильда, маркёры воспаления.

Для цитирования: Абдуллозода ДА, Сараев АР, Назаров ШК, Али-Заде СГ. Прогнозирование периститирующего перитонита в послеоперационном периоде. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):399-406. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-399-406>

PREDICTION OF PERSISTENT PERITONITIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

J.A. ABDULLOZODA¹, A.R. SARAIEV², SH.K. NAZAROV², S.G. ALI-ZADE²

¹ Department of General Surgery № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Surgical Diseases № 1 named after Academician K.M. Kurbonov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Improve the treatment results of patients with diffuse peritonitis by accurately predicting the progression of persistent peritonitis to septic shock in the postoperative period.

Methods: The study involved 75 patients with diffuse peritonitis. These patients were split into two groups based on whether their peritonitis persisted after surgery and if they needed further surgery. The study used pre- and intraoperative clinical and laboratory predictors to determine the progression of peritonitis to septic shock.

Results: The preoperative CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, measured in Hounsfield units (HU), was significantly higher in the study group compared to the control group (28.35 HU vs. 18.3 HU; $p < 0.001$). The scores on the Mannheim Peritonitis Index (MPI) were also significantly higher in the study group compared to the control group (25 versus 16; $p < 0.001$). Additionally, the levels of presepsin (PSEP), procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP) were higher in the study group compared to the control group ($p < 0.001$): 1149.1 (153.7-2591) pg/ml, 12.7815 (4.286-22.557) ng/ml, and 232.5 (162.2-312.4) mg/l in the study group, and 410.3 (56.1-980.9) pg/ml, 3.087 (0.995-13.399) ng/ml, and 120.8 (25.7-280) mg/l in the control group, respectively.

Conclusion: The proposed method for predicting the progression of peritonitis to septic shock is based on the MPI score and the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, in combination with biomarkers of inflammation such as PSEP, PCT, and CRP. This method allows practical surgeons to recognize persistent peritonitis, be prepared for the deterioration of a patient's condition with the progression of persistent peritonitis to septic shock, and perform a timely and appropriate surgical intervention.

Keywords: Persistent peritonitis, tertiary peritonitis, Hounsfield unit, inflammatory markers.

For citation: Abdullozoda JA, Saraev AR, Nazarov ShK, Ali-Zade SG. Prognozirovanie persistiruyushchego peritonita v posleoperatsionnom periode [Prediction of persistent peritonitis in the postoperative period]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):399-406. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-399-406>

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационный перитонит, по-прежнему, остаётся одной из наиболее частых причин летальности после абдоминальных операций. Наиболее тяжёлое течение принимает перитонит, прогрессирующий после операции по поводу вторичного распространённого перитонита, который по сути является рецидивирующей внутрибрюшной инфекцией, обычно проявляющейся через 48 часов. Патогенез данного состояния весьма сложен и тесно связан с ареактивностью организма и стремлением брюшины активировать иммунологические процессы [1, 2]. Традиционно такие перитониты называются «третичными», хотя, фактически, они являются продолжением вторичных, реже первичных перитонитов. Чаще они развиваются у больных с сопутствующими факторами риска с присоединением синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса [3, 4]. Каскад мультиорганной дисфункции при прогрессировании персистирующего перитонита повышает летальность до 30-64%, делая эту проблему актуальной [5, 6]. Микробный пейзаж при прогрессирующем перитоните часто отличается от наблюдаемого при других формах перитонитов. Кроме того, существует высокая распространённость возбудителей с множественной антибиотикорезистентностью, и своевременное и адекватное лечение зависит от ранней диагностики, которую можно облегчить, опираясь на клинико-лабораторные показатели, имеющие достаточную прогностическую ценность [7, 8].

Ранняя диагностика и своевременное начало адекватной интенсивной терапии являются краеугольным камнем успешного лечения данной категории больных [5, 6, 9]. Компьютерная томография (КТ) позволяет выявить перитонит с чувствительностью от 73 до 100% и специфичностью, варьирующей от 61 до 100% [10-12]. Однако предсказать послеоперационное прогрессирование персистирующего перитонита остаётся сложной задачей и при применении КТ. Независимо от опыта или стажа работы хирурга, вероятность установления при физикальном обследовании больного продолжающийся перитонит на фоне проводимой симптоматической и патогенетической терапии низкая, ввиду отсутствия чётких и объективных как прогностических, так и диагностических критериев [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения пациентов с распространённым перитонитом на основе оптимального прогнозирования прогрессирования персистирующего перитонита в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были изучены истории болезней 75 пациентов с острыми хирургическими патологиями органов абдоминальной полости, которые сопровождались развитием распространённого перитонита. Все пациенты были прооперированы в экстренном порядке в хирургических отделениях Центра скорой медицинской помощи г. Душанбе в период с января 2014 г. по март 2022 г.

Исследуемые больные были распределены на 2 группы. В первую группу (основную) вошли 38 больных с появлением в послеоперационном периоде признаков продолжающегося перитонита (именуемый как персистирующий, ареактивный), что потребовало проведения повторной операции. В контрольную группу были включены 37 пациентов, у которых не отмечалось развития осложнений в послеоперационном периоде и не возникало необ-

INTRODUCTION

Postoperative peritonitis remains a significant contributor to post-surgical mortality. The most severe form is peritonitis, which progresses after surgery for diffuse peritonitis. This typically occurs as a recurrent intra-abdominal infection about 48 hours after the initial surgery. The disease development involves a complex interplay between the host's weakened defense mechanisms and the peritoneum's efforts to initiate immune responses [1, 2]. This particular type of peritonitis is commonly known as "tertiary" peritonitis, although it essentially represents a continuation of secondary peritonitis and, to a lesser extent, primary peritonitis. It more commonly occurs in patients with additional risk factors and can lead to multiple organ failure syndrome and sepsis [3, 4]. The cascade of multiorgan dysfunction during persistent peritonitis increases mortality to 30-64%, making it an urgent medical concern [5, 6]. The microbial profile in progressive peritonitis often differs from that seen in other types of peritonitis. Moreover, multidrug-resistant pathogens are highly prevalent, and early diagnosis, which can be aided by clinical and laboratory indicators with sufficient predictive value, is crucial for timely and effective treatment [7, 8].

Early diagnosis and prompt initiation of appropriate intensive therapy are fundamental for successfully treating this patient category [5, 6, 9]. Computed tomography (CT) can detect peritonitis with sensitivity ranging from 73% to 100% and specificity ranging from 61% to 100% [10-12]. However, predicting the postoperative progression of persistent peritonitis to septic shock remains challenging even with the use of CT. Irrespective of the surgeon's experience, the likelihood of identifying persistent peritonitis during a physical examination of the patient amid ongoing symptomatic and pathogenetic therapy is low due to the lack of clear and objective prognostic and diagnostic criteria [6].

PURPOSE OF THE STUDY

Improve the treatment outcomes for patients with diffuse peritonitis by accurately predicting the progression of persistent peritonitis to septic shock in the postoperative period.

METHODS

The research analyzed the medical records of 75 patients with acute surgical pathology leading to diffuse peritonitis. These patients underwent emergency surgery at the surgical departments of the Emergency Clinical Hospital, Dushanbe, Republic of Tajikistan, between January 2014 and March 2022.

The patients were split into two groups. The study group comprised 38 patients who showed signs of persistent peritonitis after the initial surgery, requiring reoperation. This type of peritonitis is referred to as refractory peritonitis. The control group included 37 patients without complications after the initial surgery and did not require reoperation. The study compared clinical outcomes between these groups.

The preoperative clinical predictors included gender, age, and body mass index. Intraoperative predictors included the surgery method (laparoscopic or open), duration of surgery, and MPI scores. Predictors after the first surgery included CT scan results, vital signs (systolic blood pressure, body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$), and

ходимости в проведении повторной операции. Было проведено сравнение клинических результатов в группах.

Предоперационные клинические предикторы включали пол, возраст, индекс массы тела. Интраоперационные предикторы включали лапароскопический метод вмешательства, длительность операции, баллы по МИП. Предикторами после первичного хирургического вмешательства были данные КТ, физикальные показатели (систолическое артериальное давление <100 мм Нг, температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$) и лабораторные данные, включая количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов и лимфоцитов для подсчёта индекса их соотношения, гемоглобина, тромбоцитов, альбумина, билирубина, креатинина а также уровень маркёров воспаления – ПСП, ПКТ и СРБ.

Рентгенологические признаки не могли достоверно свидетельствовать о продолжающемся перитоните, потому они не учитывались в качестве предикторов данной патологии. На КТ важной переменной определена средняя поглощательная способность (коэффициент абсорбции) свободной перитонеальной жидкости, которую выражали в ЕХ и рассчитывали по соответствующей шкале.

Критерием включения в исследуемую группу была острая хирургическая патология органов брюшной полости, осложнившаяся распространённым перитонитом. Пациенты с распространённым перитонитом на фоне злокачественных новообразований, с асцитом в анамнезе, были исключены из исследования. Все пациенты, включённые в исследование дали своё информированное добровольное согласие на обработку своих персональных данных.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Клинико-лабораторные и радиологические параметры сравнивались в основной и контрольной группах. U-критерий Манна-Уитни использовался для изучения различий в непрерывных данных. Точный критерий Фишера или критерий χ^2 использовались для сравнения категориальных данных между группами, значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. По результатам статистического анализа выявлены независимые предикторы прогрессирующего перитонита, требующего повторного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные характеристики больных обеих групп приведены в табл. 1.

Выбранные переменные для многофакторного анализа, основываясь на р-значении меньше 0,001 в U-тесте Манна-Уитни, были следующими:

- Баллы по МИП
- Коэффициент абсорбции перитонеальной жидкости на КТ
- ПСП
- ПКТ
- СРБ

Существенных различий в характеристиках пациентов или физикальных показателях в группах выявлено не было. Предоперационное КТ-значение свободной жидкости брюшной полости по шкале Хаунсфилда было значительно выше в основной группе пациентов, чем в контрольной (28,35 ЕХ против 18,3 ЕХ; $p < 0,001$).

Среди интраоперационных данных наиболее значимыми считались балльные оценки по шкале МИП. Данные показатели оказались статистически значимо выше в основной группе пациентов (25 баллов) относительно контрольной (16 баллов; $p < 0,001$).

various laboratory data such as leukocyte count, neutrophil and lymphocyte count for ratio index calculation, hemoglobin level, platelet count, albumin level, bilirubin level, creatinine level, and inflammatory markers such as PSEP, PCT, and CRP.

The X-ray signs were unreliable indicators of persistent peritonitis, so they were not considered predictors of this condition. Instead, for the study, an important variable was identified on CT scans based on the average CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, expressed in Hounsfield units (HU) and calculated on the appropriate scale.

Patients with diffuse peritonitis associated with malignant neoplasms and a history of ascites were excluded from the study, and only patients with acute surgical pathology leading to diffuse peritonitis were included. All included patients provided their informed, voluntary consent for processing their personal data.

The statistical calculations were done in Statistica version 10 (StatSoft Inc., USA). Clinical, laboratory, and imaging study results were compared between the study and control groups. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test, while Fisher's exact test or the χ^2 test was used to compare categorical data between groups. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Based on the statistical analysis results, independent predictors of progressive peritonitis requiring repeated intervention were identified.

RESULTS

The clinical and laboratory characteristics of patients in both groups are shown in Table 1.

The variables selected for multivariate analysis, based on a p-value less than 0.001 in the Mann-Whitney U test, were:

- MPI score
- CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid
- PSEP
- PCT
- SRP

The groups had no significant differences in patient characteristics or physical findings. According to the Hounsfield scale, the preoperative CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid was significantly higher in the study group of patients than in the control group (28.35 versus 18.3; $p < 0.001$).

Based on the intraoperative data, the MPI score was found to be significantly higher in the study group of patients (with a score of 25) compared to the control group (with a score of 16; $p < 0.001$). These differences were considered to be statistically significant.

In the study group, PSEP, PCT, and CRP values were 1149.1 pg/ml, 12.7815 ng/ml (4.286-22.557), and 232.5 mg/l, respectively. In the control group, the values were 410.3 pg/ml (56.1-980.9), 3.087 ng/ml (0.995-13.399), and 120.8 mg/l (25.7-280), respectively ($p < 0.001$).

The findings from the regression analysis revealed that the MPI score during surgery, the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, and the values of PSEP, PCT, and CRP all play a significant role in predicting the progression of persistent peritonitis that requires repeated sanitation of the abdominal cavity. The predictive model demonstrated high forecast quality with a sensitivity of 0.9733, assessed based on the ROC curve and AUC, as shown in Fig.

Таблица 1 Сравнение показателей в группах

Table 1 The clinical and laboratory characteristics in groups

Показатель Parameter	Основная группа Study group n=38	Контрольная группа Control group n=37	p
Возраст, лет Age, years	67.5 (18-78)	65 (28-74)	>0.05
Мужской пол Male gender	13 (34.2%)	16 (43.2%)	>0.05*
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	22.7 (15.8-32.4)	22.7 (15.9-32.4)	>0.05
САД <100 мм Hg SBP <100 mm Hg	14 (36.8%)	5 (13.5%)	<0.05**
Температура тела >38°C Body temperature >38°C	8 (21.1%)	6 (16.2%)	>0.05**
pH крови Blood pH	7.44 (7.22-7.58)	7.45 (7.23-7.57)	>0.05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л WBC count, ×10 ⁹ /l	15.8 (8.2-29.1)	12.7 (7.4-19.1)	<0.01
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л Neutrophil count, ×10 ⁹ /l	7.3 (2.1-13.1)	6.9 (2.8-24.6)	>0.05
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л Lymphocyte count, ×10 ⁹ /l	1.55 (0.7-3.2)	1.7 (1.1-3.1)	>0.05
Индекс СНЛ NLR	4.55 (1.8-15.6)	4.5 (1-17.1)	>0.05
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	120 (85-140)	125 (89-140)	>0.05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelet count, ×10 ⁹ /l	141.5 (75-320)	180 (76-345)	<0.05
Альбумин, г/л Albumin, g/l	34.5 (21-50)	37 (18-49)	>0.05
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/l	18.8 (3.7-28.8)	16.2 (7.3-110.4)	<0.05
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	60 (27-250)	47 (27-460)	>0.05
Баллы по МИП Mannheim Peritonitis Index (MPI) score	25 (17-30)	16 (13-24)	<0.001
Коэффициент абсорбции перитонеальной жидкости на КТ, ЕХ CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, HU	28.35 (17.2-36.5)	18.3 (10.5-38.3)	<0.001
Лапароскопическое вмешательство Laparoscopic intervention	6 (15.8%)	14 (37.8%)	<0.05**
Длительность операции, мин Operation duration, min	100 (60-290)	85 (50-155)	<0.05
ПСП, пг/мл Presepsin (PSEP), pg/ml	1149.1 (153.7-2591)	410.3 (56.1-980.9)	<0.001
ПКТ, нг/мл Procalcitonin (PCT), ng/ml	12.7815 (4.286-22.557)	3.087 (0.995-13.399)	<0.001
СРБ, мг/л CRP, mg/l	232.5 (162.2-312.4)	120.8 (25.7-280)	<0.001

Примечания: категориальные переменные выражены в процентах, количественные переменные выражены в виде медианы (мин-макс). САД – систолическое артериальное давление; СНЛ – соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, * – по критерию χ^2 , ** – с поправкой Йетса)

Notes: Categorical variables are expressed as percentages, and quantitative variables as median (min-max). SBP – systolic blood pressure; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio; p – statistical significance of the difference in indicators between groups (according to the Mann-Whitney U test, * – according to the χ^2 test, ** – with Yates' correction)

Что касается лабораторных переменных, то значения ПСП, ПКТ и СРБ в основной группе были соответственно 1149,1 (153,7-2591) пг/мл, 12,7815 (4,286-22,557) нг/мл и 232,5 (162,2-312,4) мг/л, а в контрольной группе 410,3 (56,1-980,9) пг/мл, 3,087 (0,995-13,399) нг/мл и 120,8 (25,7-280) мг/л соответственно (p<0,001).

Despite the relatively high regression coefficient for MPI and PCT, as shown in Table 2, practical experience indicates that using a comprehensive collection of predictors is still preferable, which is not complex to gather when predicting persistent peritonitis.

Рис. Площадь под ROC-кривой (AUC) для комплекса предикторов прогрессирования персистирующего перитонита

Fig. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for the logistic regression model

Результаты регрессионного анализа показали, что индекс МИП во время операции и коэффициент абсорбции перитонеальной жидкости на КТ (ЕХ) а также значения ПСП, ПКТ, СРБ являются значимыми предикторами прогрессирования персистирующего перитонита, требующего повторной санации брюшной полости. Площадь под ROC-кривой (AUC) для комплекса предикторов составил 0,9733 (рис.), что говорит о высоком качестве прогноза.

Хотя коэффициент регрессии достаточно высок лишь у МИП и ПКТ (табл. 2), практика показала, что комплексный учёт предикторов, сбор которых не представляет трудностей, всё же предпочтительнее при прогнозировании продолжающегося перитонита.

ОБСУЖДЕНИЕ

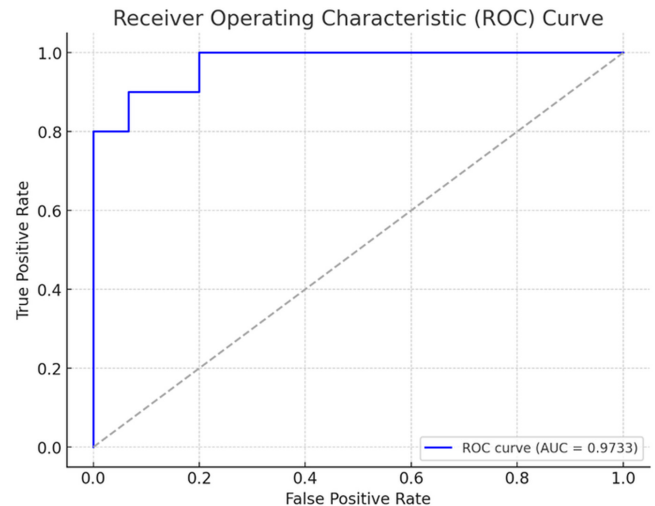
Классификация перитонитов, при которой выделяется отдельная категория «третичных» перитонитов, на наш взгляд, вызывает дискуссии. Данные перитониты, аналогично другим послеоперационным, в большинстве случаев следует причислять к «вторичным», а иногда и к «первичным». Учитывая то, что эти состояния характеризуются значительным ослаблением защитных механизмов организма против инфекции и ограниченными клиническими симптомами после хирургического вмешательства по поводу распространённого перитонита, представляется логичным обозначать такие случаи как «ареактивные персистирующие» или «прогрессирующие продолжающиеся». В зависимости от первопричины, их следует относить к категории «первичных» или «вторичных» перитонитов [13].

По результатам наших исследований выявлены наиболее значимые предикторы продолжающегося перитонита, требующего повторного оперативного вмешательства: баллы по МИП, коэффициент абсорбции перитонеальной жидкости на КТ (ЕХ), ПСП, ПКТ, СРБ. В нашем исследовании AUC данного комплекса предикторов составила 0,9733, что указывает на точный прогноз прогрессирования продолжающегося перитонита.

Интоксикация при распространённом перитоните, как обширном воспалительном процессе зоны выраженной абсорбции, быстро прогрессирует в абдоминальный сепсис, при котором ареактивность организма и иммунодепрессия, в свою очередь, способствуют усугублению инфекционного процесса в брюшной полости. Воспалительный экссудат становится гнойным со склонностью к слипчивому процессу и формированию абсцессов [14].

Таблица 2 Предикторы продолжающегося перитонита, требующего повторного вмешательства

Наиболее значимые переменные Most significant variables	Коэффициент регрессии Regression coefficient
Баллы по МИП MPI score	1.8765
Коэффициент абсорбции перитонеальной жидкости на КТ, ЕХ CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, HU	0.1841
ПСП PSEP	0.3913
ПКТ PCT	0.7867
СРБ CRP	0.0809



DISCUSSION

The categorization of peritonitis, which encompasses the distinct classification of "tertiary" peritonitis, is a subject that is currently under debate. These cases are often categorized as "secondary" peritonitis and sometimes as "primary" peritonitis. Due to the significant compromise of the body's defense mechanisms against infection and the limited clinical symptoms that manifest after surgery for diffuse peritonitis, it is reasonable to consider labeling these cases as "refractory peritonitis" or "progressive peritonitis". However, the classification of these cases should be determined as either "primary" or "secondary" peritonitis based on the underlying cause [13].

Our research identified key factors that strongly predict persistent peritonitis requiring repeated surgical intervention. These factors include the MPI score, the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, and PSEP, PCT, and CRP levels. Our study found that this combination of predictors had an AUC of 0.9733, indicating a high level of accuracy in predicting the progression of persistent peritonitis.

Endotoxemia associated with diffuse peritonitis, a significant inflammatory process involving rapid absorption, can promptly lead to abdominal sepsis. During abdominal sepsis, the body's unresponsiveness and immunosuppression can exacerbate the infectious process in the abdominal cavity. This may cause the inflammatory exudate to become purulent, leading to abscess formation and adhesive processes [14].

Table 2 Predictors of persistent peritonitis requiring surgical reintervention

В нашем исследовании густая гнойная жидкость во время операции чаще выявлялась в группе больных, которым в дальнейшем выполнялась повторная операция, чем в группе без послеоперационных осложнений, что может свидетельствовать о персистенции перитонита у основной группы больных. Имеются сообщения о КТ-значениях поглощаемости экссудативных жидкостей <10 ЕХ, в то время как значения перитонеальной жидкости при перфоративном перитоните, например, колеблются от 30,3 до 44,1 ЕХ [15]. Общеизвестно, что чем больше длительность перитонита и связанных с ним нарушений гомеостаза больного, тем больше плотность свободной жидкости на КТ.

Таким образом, комплекс предикторов позволяет объективно прогнозировать прогрессирование продолжающегося после первичной операции распространённого перитонита. Кроме того, исследование указанных предикторов доступно в большинстве медицинских учреждений.

По полученным нами данным можно заключить, что при разработке диагностической панели, предназначенной для выявления и оценки динамики прогрессирования персистирующего перитонита, были выявлены перспективные биомаркёры, а именно ПСП, ПКТ, СРБ в плазме. Особенно значимым оказался комплексный анализ данных показателей, который предоставляет наиболее полную картину о состоянии пациента и эффективности проводимого лечения. По результатам исследования мы также обнаружили, что для прогноза и/или своевременного выявления прогрессирующего течения перитонита в послеоперационном периоде наиболее эффективен сочетанный учёт показателей МИП и коэффициента абсорбции свободной жидкости брюшной полости при КТ с указанными плазменными маркёрами. Значения показателей при этом признаются прогностическими по превышении пороговых величин данных в ранее проведённых исследованиях и по превышению референтных значений маркёров. Выявленные индикаторы воспаления при перитоните могут быть учтены при разработке моделей и тестовых систем для прогнозирования прогрессирования продолжающегося перитонита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая методика прогнозирования прогрессирования продолжающегося перитонита на основании объективных переменных, а именно показателей МИП и коэффициента абсорбции свободной жидкости брюшной полости при КТ в комплексе с биомаркёрами воспаления ПСП, ПКТ, СРБ позволяет практикующим хирургам распознать персистирующий перитонит, быть готовыми к ухудшению состояния пациентов при прогрессировании продолжающегося перитонита и своевременно выполнить адекватное хирургическое вмешательство.

The research uncovered that patients requiring reoperation were significantly more likely to exhibit the presence of thick, pus-like fluid during their surgical procedure, which may indicate the persistence of peritonitis within this particular group of patients. Some reports suggest that the CT attenuation coefficient of exudates is less than 10 HU, while the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid in perforated peritonitis can range from 30.3 to 44.1 HU [15]. It is well known that the longer peritonitis lasts, the more it disrupts homeostasis, and the denser the free fluid appears on CT scans.

Analyzing multiple predictors allows for accurate prognosticating of the progression of diffuse peritonitis to septic shock after initial surgery. There have been several studies on the evaluation of these predictors. Our data shows that we have identified promising biomarkers – PSEP, PCT, and CRP in plasma – that can be used to create a diagnostic panel for monitoring the progression of persistent peritonitis. A comprehensive analysis of these indicators provides a detailed understanding of the patient's condition and the treatment's effectiveness. Our study also found that a combined assessment of the MPI score and the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, along with the indicated plasma markers, is the most effective for predicting the progressive course of peritonitis after surgery. These indicators are considered prognostic if they exceed threshold data values from previous studies and reference values. Recognizing these inflammation markers in peritonitis can prove valuable when developing predictive models and testing systems for monitoring peritonitis progression.

CONCLUSION

The suggested approach for predicting the progression of persistent peritonitis is based on objective variables. These variables include the MPI score, the CT attenuation coefficient of intraperitoneal fluid, and biomarkers of inflammation such as PSEP, PCT, and CRP. This method enables practical surgeons to identify persistent peritonitis and be prepared for any deterioration in the patient's condition. It also helps them to promptly perform the necessary surgical intervention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбонов КМ, Назирбоев КР, Полвонов ШБ, Ёров СК. Радикальное удаление источника распространённого перитонита у больных с заболеваниями полых органов. *Вестник Авиценны*. 2016;4:24-8.
2. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: Principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018;361:k1407. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1407>
3. Курбонов КМ, Назирбоев КР, Ёров СК. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных распространённым перитонитом. *Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения*. 2017;2:38-42.

REFERENCES

1. Kurbonov KM, Nazirboev KR, Polvonov ShB, Yorov SK. Radikal'noe udalenie istochnika rasprostranyonnogo peritonita u bol'nykh s zabolevaniyami polykh organov [Radical removal of the source of widespread peritonitis in patients with diseases of hollow organs]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2016;4:24-8.
2. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: Principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018;361:k1407. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1407>
3. Kurbonov KM, Nazirboev KR, Yorov SK. Korrektsiya sindroma enteral'noy nedostatochnosti u bol'nykh rasprostranyonnym peritonitom [Correction of enteral insufficiency syndrome in patients with widespread peritonitis]. *Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdavookhraneniya*. 2017;2:38-42.

- Marques HS, Araújo GRL, da Silva FAF, de Brito BB, Versiani PVD, Caires JS, et al. Tertiary peritonitis: A disease that should not be ignored. *World J Clin Cases*. 2021;9(10):2160-9. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i10.2160>
- Bass GA, Dzierba AL, Taylor B, Lane-Fall M, Kaplan LJ. Tertiary peritonitis: Considerations for complex team-based care. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(2):811-25. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01750-9>
- Паршин ДС, Топчиев МА. Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;3(9):410-6. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416>
- Салахов ЕК, Власов АП, Маркин ОВ, Федосейкин ИВ, Глухова ИВ, Ревва ОВ, и др. Оптимизация раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;5:57-62. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-57-62>
- Власов АП, Маркин ОВ, Власова ТИ, Хозина ЕА, Кумакшева ТН, Мышкина НА, и др. Поражение печени при остром перитоните. *Инфекции в хирургии*. 2022;2:78-82.
- Бобринская ИГ, Мороз ВВ, Яковенко ВН, Кудряков ОН, Спиридонова ЕА, Солдатова ВЮ. Селективная полиграфия и резонансная стимуляция желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде при перитоните. *Общая реаниматология*. 2016;2:90-9. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-90-99>
- Гаус АА, Климова НВ, Дарвин ВВ, Зинченко ОА. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в обосновании выбора хирургической тактики лечения перитонита у больных с терминальной стадией вич-инфекции. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016;3(7):61-8.
- Карпукхин ОЮ, Юсупова АФ, Панкратова ЮС, Черкашина МИ, Ахмадулина АА. Компьютерная томография в диагностике и лечении воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. *Колопроктология*. 2021;4:34-41. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-34-41>
- Becker-Weidman D, Chung CMC, Nadeem M, Virk J, Chung C. Computed tomography findings in vernix caseosa peritonitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(5):780-3. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001079>
- Сараев АР, Назаров ШК. Патогенез и классификация распространенного перитонита. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2019;12:106-10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121106>
- Figueiredo CR, Gonçalves H, Ferrer F. Abdominal abscess complicating peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *J Bras Nefrol*. 2022;44(2):301-2. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0131>
- Wong YC, Wang LJ, Wu CH, Chen HW, Lin BC, Hsu YP. Peritoneal fluid of low CT Hounsfield units as a screening criterion for traumatic bowel perforation. *Jpn J Radiol*. 2017;35(4):145-50. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0613-3>
- Marques HS, Araújo GRL, da Silva FAF, de Brito BB, Versiani PVD, Caires JS, et al. Tertiary peritonitis: A disease that should not be ignored. *World J Clinical Cases*. 2021;9(10):2160-9. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i10.2160>
- Bass GA, Dzierba AL, Taylor B, Lane-Fall M, Kaplan LJ. Tertiary peritonitis: Considerations for complex team-based care. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(2):811-25. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01750-9>
- Parshin DS, Topchiev MA. Peritoneal'naya lazernaya dopplerovskaya floumetriya v prognozirovanii i diagnostike tretichnogo peritonita [Peritoneal laser Doppler flowmetry in the prognosis and diagnosis of tertiary peritonitis. Emergency medical care]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2020;3(9):410-6. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416>
- Salakhov EK, Vlasov AP, Markin OV, Fedoseykin IV, Glukhova IV, Revva OV, i dr. Optimizatsiya ranнего послеoperatsionного периода bol'nykh ostrym peritonitom [Optimization of the early postoperative period in patients with acute peritonitis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2020;5:57-62. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-57-62>
- Vlasov AP, Markin OV, Vlasova TI, Khozina EA, Kumakshva TN, Myshkina NA, i dr. Porazhenie pecheni pri ostrym peritonite [Liver damage in acute peritonitis]. *Infektsii v khirurgii*. 2022;2:78-82.
- Bobrin'skaya IG, Moroz VV, Yakovenko VN, Kudryakov ON, Spiridonova EA, Soldatova VYu. Selektivnaya poligrafiya i rezonansnaya stimulyatsiya zheludochno-kishechnogo trakta v ranнем послеoperatsionном periode pri peritonite [Selective polygraphy and resonance stimulation of the gastrointestinal tract in the early postoperative period with peritonitis]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2016;2:90-9. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-90-99>
- Gaus AA, Klimova NV, Darvin VV, Zinchenko OA. Vozmozhnosti mul'tispiral'noy komp'yuternoy tomografii v obosnovanii vybora khirurgicheskoy taktiki lecheniya peritonita u bol'nykh s terminal'noy stadiei VICH-infektsii [Possibilities of multislice computed tomography in justifying the choice of surgical tactics for treating peritonitis in patients with end-stage HIV infection]. *Luhevaya diagnostika i terapiya*. 2016;3(7):61-8.
- Karpukhin OYu, Yusupova AF, Pankratova YS, Cherkashina MI, Akhmadullina AA. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike i lechenii vospalitel'nykh oslozhneniy divertikulyarnoy bolezni obodochnoy kishki [Computed tomography in the diagnosis and treatment of inflammatory complications of diverticular disease of the colon]. *Koloproktologiya*. 2021;4:34-41. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-34-41>
- Becker-Weidman D, Chung CMC, Nadeem M, Virk J, Chung C. Computed tomography findings in vernix caseosa peritonitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(5):780-3. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001079>
- Saraev AR, Nazarov SHK. Patogenez i klassifikatsiya rasprostranyonnogo peritonita [Pathogenesis and classification of widespread peritonitis]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;12:106-10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121106>
- Figueiredo CR, Gonçalves H, Ferrer F. Abdominal abscess complicating peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *J Bras Nephrol*. 2022;44(2):301-2. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0131>
- Wong YC, Wang LJ, Wu CH, Chen HW, Lin BC, Hsu YP. Peritoneal fluid of low CT Hounsfield units as a screening criterion for traumatic bowel perforation. *Jpn J Radiol*. 2017;35(4):145-50. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0613-3>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллозода Джамолiddин Абдулло, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-8509-4231

SPIN-код: 9268-0866

Author ID: 960954

E-mail: Abdullozoda-Jamoliddin@mail.ru

Сараев Алишер Рахматуллоевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1 им. академика К.М. Курбонова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: F-5504-2019

ORCID ID: 0000-0001-9695-1924

SPIN-код: 6911-9887

Author ID: 849178

E-mail: dr.saraev@mail.ru

AUTHORS' INFORMATION

Abdullozoda Jamoliddin Abdullo, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery № 2, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-8509-4231

SPIN: 9268-0866

Author ID: 960954

E-mail: Abdullozoda-Jamoliddin@mail.ru

Saraev Alisher Rakhmatulloevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1 named after Academician R.M. Kurbonov, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: F-5504-2019

ORCID ID: 0000-0001-9695-1924

SPIN: 6911-9887

Author ID: 849178

E-mail: dr.saraev@mail.ru

Назаров Шохин Кувватович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 им. академика К.М. Курбонова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: F-5504-2019
ORCID ID: 0000-0003-2099-2353
SPIN-код: 1817-7089
Author ID: 845034
E-mail: shohin67@mail.ru

Али-Заде Сухроб Гаффарович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1 им. академика К.М. Курбонова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-2456-7509
SPIN-код: 6854-5343
Author ID: 258253
Tel.: +992 (928) 217755
E-mail: suhrob_a@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:

Сараев Алишер Рахматуллоевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1 им. академика К.М. Курбонова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (918) 650540
E-mail: dr.saraev@mail.ru

Nazarov Shokhin Kuvvatovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Diseases № 1 named after Academician K.M. Kurbonov, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: F-5504-2019
ORCID ID: 0000-0003-2099-2353
SPIN: 1817-7089
Author ID: 845034
E-mail: shohin67@mail.ru

Ali-Zade Sukhrob Gaffarovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1 named after Academician K.M. Kurbonov, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-2456-7509
SPIN: 6854-5343
Author ID: 258253
E-mail: suhrob_a@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:

Saraev Alisher Rakhmatulloevich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1 named after Academician R.M. Kurbonov, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (918) 650540
E-mail: dr.saraev@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АДА, САР
Сбор материала: САР, АСГ
Статистическая обработка данных: АСГ
Анализ полученных данных: АДА, САР, НШК
Подготовка текста: САР
Редактирование: НШК
Общая ответственность: АДА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: AJA, SAR
Data collection: SAR, ASG
Statistical analysis: ASG
Analysis and interpretation: AJA, SAR, NShK
Writing the article: SAR
Critical revision of the article: NShK
Overall responsibility: AJA

Поступила 27.02.24
Принята в печать 29.08.24

Submitted 27.02.24
Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР, СОРБИРОВАННЫЙ НА ПОЛИЛАКТИДНЫХ НАНОЧАСТИЦАХ, ПОКРЫТЫХ ПОЛОКСАМЕРОМ 188, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА НЕЙРОЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ

Н.А.Д. БИНТИ РАЗЛАН¹, М.Ю. КАПИТОНОВА¹, С.Б. ТАЛИП¹, Н. РАМЛИ¹, И.Б. БРОХИ¹, Т.М. НВЕ², Р.Н. АЛЮТДИН^{3,4}

¹ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самархан, Малайзия

² Королевский колледж медицины, Университет ЮниКЛ, Ипох, Малайзия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

Цель: изучить влияние мозгового нейротрофического фактора, сорбированного на полилактидных наночастицах, покрытых полоксамером 188 (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), на экспериментальную депрессию, не связанную со стрессом, у мышей.

Материал и методы: эксперимент проведён на тридцати шести мышах линии C57BL/6 массой 20-25 г, у которых моделировалась резерпин-индуцированная депрессия. Животные были разделены на три группы, получавшие внутривенно: I группа – физиологический раствор (отрицательный контроль), II группа – традиционный антидепрессант флуоксетин (положительный контроль) и III группа – BDNF (экспериментальная группа). В конце эксперимента проведены поведенческие тесты (открытое поле, предпочтение сахарозы, принудительное плавание) и измерена концентрация кортикостерона в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Проведён имидж-анализ гистологических изменений надпочечников и тимуса. Все результаты были статистически обработаны с использованием программного обеспечения SPSS 27.0.1.

Результаты: у животных экспериментальной группы наблюдались статистически значимо меньший уровень кортикостерона в крови ($p < 0,01$), существенные положительные изменения поведения в тестах открытое поле (пройденное расстояние, количество задних стоек, частота мочеиспускания и дефекации, $p < 0,01$) и предпочтения сахарозы ($p < 0,01$), а также большую продолжительность активной фазы в тесте принудительного плавания ($p < 0,01$), чем у животных группы отрицательного контроля. У мышей экспериментальной группы также обнаружено статистически значимое снижение объёмной плотности пучковой зоны коры надпочечников ($p < 0,05$), а также площади её спонгиозитов и их ядер ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор, в то время как между группой отрицательного и положительного контроля различия по данным параметрам были статистически не значимы. В тимусе животных экспериментальной группы отмечено статистически значимо более высокое корково-мозговое соотношение по сравнению с группой отрицательного ($p < 0,01$) и положительного ($p < 0,05$) контролей и более низкая объёмная плотность макрофагов с апоптозными тельцами ($p < 0,05$) и по сравнению с группой отрицательного контроля, которая между контрольными группами статистически значимо не различалась.

Заключение: исследование показало эффективность лечения моделируемой депрессии BDNF, по ряду показателей сопоставимую с традиционным антидепрессантом флуоксетином (поведенческие тесты, уровень снижения кортикостерона в крови), а по другим показателям – превышающую её (гиперплазия пучковой зоны коры надпочечников, и гипертрофия её клеток, а также уровень иммуносупрессивных изменений в тимусе). Таким образом, с учётом полученных данных, BDNF можно рассматривать как потенциальное средство для лечения депрессии у человека.

Ключевые слова: BDNF, PLGA, депрессия, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Для цитирования: Бинти Разлан НАД, Капитонова МЮ, Талип СБ, Рамли Н, Брохи ИБ, Нве ТМ, Алютдин РН. Мозговой нейротрофический фактор, сорбированный на полилактидных наночастицах, покрытых полоксамером 188, как потенциальный антидепрессант, воздействующий на нейроэндокринную систему при экспериментальной депрессии. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):407-16. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416>

NANOPARTICULATE BDNF AS A POTENTIAL ANTIDEPRESSANT VIA NEUROENDOCRINE MECHANISMS IN EXPERIMENTAL MODEL OF DEPRESSION

N.A.D. BINTI RAZLAN¹, M. KAPITONOVA¹, S.B. TALIP¹, N. RAMLI¹, I.B. BROHI¹, T.M. NWE², R.N. ALYAUTDIN^{3,4}

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

² Royal College of Medicine, UniKL, Ipoh, Malaysia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific Center of Expertise of Medical Products, Moscow, Russian Federation

Objective: To study the effect of a nanoparticulate brain-derived neurotrophic factor with surfactant (BDNF) on the modeled depression not associated with stress in mice.

Methods: Thirty-six C57BL/6 mice weighing 20-25 g were included in the study with reserpine-induced depression. The animals were divided into three groups: Group 1 – negative control, involving animals treated with normal saline, Group 2 – positive control involving animals treated with a traditional antidepressant fluoxetine, and Group 3 – experimental, treated with nanoparticulate BDNF with a surfactant. Open field, sucrose

preference, and forced swimming tests were applied in the study, and the ELISA method was used to determine the corticosterone level in the serum. Digital morphometry of the adrenal cortex and thymus was done. SPSS 27.0.1 software was used for statistics, with a $p < 0.05$ level of significance.

Results: The mice of the BDNF and fluoxetine groups exhibited meaningfully lower levels of serum corticosterone ($p < 0.01$), and considerable improvements in the open field, sucrose preference, and forced swimming tests ($p < 0.01$) than the animals of the normal saline group. Digital morphometry showed a meaningful reduction in the share of the zona fasciculata in the adrenal gland, the area of its cells, and their nuclei in the BDNF group compared to the animals treated with normal saline ($p < 0.05$). In contrast, the difference between the fluoxetine and normal saline groups was insignificant. A meaningfully higher thymic cortex-medulla ratio was noted in the mice of the BDNF group compared to the normal saline ($p < 0.01$) and fluoxetine ($p < 0.05$) groups, and a lower percentage of macrophages with apoptotic bodies compared to normal saline ($p < 0.01$) and fluoxetine groups ($p < 0.05$), which was not significantly different between the fluoxetine and normal saline groups.

Conclusion: Nanoparticulate BDNF with a surfactant shows the efficacy of treatment of modeled depression comparable with the traditional antidepressant fluoxetine, as evidenced by behavioral tests, decreased corticosterone levels, or even exceeding it, as shown by significantly reduced hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal gland and of its cells, as well as reduced immunosuppressive changes in the thymus (higher corticomedullary ratio, lower volume density of the tingible body macrophages). These results underscore the potential of nanoparticulate BDNF as a treatment for depression not associated with stress.

Keywords: BDNF, PLGA, depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

For citation: Binti Razlan NAD, Kapitonova M, Talip SB, Ramli N, Brohi IB, Nwe TM, Alyautdin RN. Mozgovoy neyrotroficheskiy faktor, sorbirovanny na polilaktidnykh nanochastitsakh, pokrytykh poloksamerom 188, kak potentsial'nyy antidepressant, vozdeystvuyushchiy na neyroendokrinnuyu sistemu pri eksperimental'noy depressii [Nanoparticulate BDNF as a potential antidepressant via neuroendocrine mechanisms in experimental model of depression]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):407-16. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются актуальной проблемой современного здравоохранения во всём мире, что обусловлено постоянным ростом заболеваемости, тяжёлыми личными страданиями пациентов, риском самоубийств и значительной финансовой нагрузкой на общественное здравоохранение, вызванной длительной нетрудоспособностью пациентов. На сегодняшний день около 280 миллионов человек страдает данным недугом, что делает его самым частым неврологическим расстройством и одной из наиболее частых причин смерти. По данным ВОЗ, к 2030 году депрессивные расстройства поднимутся на I место по такому показателю, как бремя болезней, с III места, которое они занимали в 2008 году. Лечение депрессий остаётся большой проблемой современной медицины, поскольку около 70% больных оказываются рефрактерными к медикаментозному лечению [1-5].

Считается, что в развитии депрессии большую роль играют нейротрофины, важнейший среди которых – BDNF [6]. С ним связаны нейрогенез, выживаемость и регенерация нейронов, их синаптическая пластичность, а также миелинизация нервных волокон, которые реализуются при его связывании с рецепторами TrkB [7-11]. Он задействован в процессах обучения, памяти, реакция на боль и стресс [12-15].

В соответствии с нейротрофической теорией депрессии стрессорные факторы внешней среды вызывают снижение синтеза BDNF и нарушение BDNF/TrkB сигналинга в отделах мозга, реализующих когнитивные функции и регуляцию настроения, что приводит к дефициту нейрогенеза и нейропластичности, снижению синаптической пластичности, нарушению синаптической передачи и усиливает дегенерацию нейронов. Эти нарушения приводят к появлению структурных изменений головного мозга, в частности, атрофии префронтальной коры и гиппокампа, что ложится в основу депрессивных расстройств [16-22].

Очевидно, что BDNF может быть эффективно использован при лечении клинической депрессии и других хронических заболеваний нервной системы, однако, будучи крупной белковой молекулой, он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Полимерные наночастицы, такие как PLGA, являются средством доставки BDNF в головной мозг [23].

INTRODUCTION

Depressive disorders are a big problem of modern health-care worldwide, which is due to the constant increase in morbidity, severe personal sufferings of patients, the risk of suicide, and a significant financial burden on public healthcare caused by long-term disability of patients. Today, about 280 million people suffer from this disease, which makes it the most common neurological disorder and one of the most common causes of death. According to WHO, by 2030, depressive disorders will rise from 3rd place as a disease burden, which they occupied in 2008, to 1st place. Treatment of depression remains a significant problem of modern medicine since about 70% of patients are refractory to drug treatment [1-5].

It is believed that neurotrophins, the most important of which is BDNF, play a major role in the development of depression [6]. Neurogenesis, survival, and regeneration of neurons, their synaptic plasticity, and myelination of nerve fibers are associated with BDNF, which binds to the TrkB receptors [7-11]. BDNF is involved in learning, memory, pain, and stress responses [12-15].

According to the neurotrophic theory of depression, environmental stressors decrease BDNF synthesis and disrupt BDNF/TrkB signaling in brain regions involved in cognitive function and mood regulation, resulting in deficits in neurogenesis and neuroplasticity, reduced synaptic plasticity, impaired synaptic transmission, and increased neuronal degeneration. These impairments result in structural changes in the brain, particularly atrophy of the prefrontal cortex and hippocampus, which underlie depressive disorders [16-22].

BDNF can effectively treat clinical depression and other chronic diseases of the nervous system. However, being a large protein molecule, it does not penetrate the blood-brain barrier. Polymer nanoparticles like PLGA may deliver BDNF to the brain [23].

At the same time, there is evidence [6] that selective serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine, do not increase BDNF levels in the blood even if the clinical effect is achieved, and therefore it cannot be used as an indicator of the severity

Вместе с тем, есть данные [6] о том, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин, не способствует повышению уровня BDNF в крови даже при достижении выраженного антидепрессивного действия. Помимо этого, даже при изменении уровня BDNF в крови, в связи с лечением антидепрессантами, его параллелизма с клиническим эффектом не наблюдается, в связи чем использовать его в качестве показателя тяжести течения заболевания и эффективности лечения не представляется возможным [18], что может объясняться тем, что на уровень BDNF крови может влиять его экспрессия эндотелиальными клетками, лимфоцитами и другими клетками крови, а также гладкими миоцитами [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние BDNF, сорбированного на полилактидных наночастицах, покрытых поллоксамером 188, на экспериментальную депрессию, не связанную со стрессом, у мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включено 36 мышей самцов C57BL/6 весом 20-25 г, находящихся в стандартных условиях виварного содержания с неограниченным доступом к воде и корму, за исключением времени проведения теста предпочтения сахарозы с предварительным этапом привыкания. Ко всем животным была применена резерпиновая модель депрессии, описанная нами ранее [24], после чего мыши были произвольно распределены по трём группам. Животные первой группы получали внутривенно физраствор, второй группы – лечение стандартным антидепрессантом флуоксетином внутривенно, и третья группа получала также внутривенно раствор BDNF, сорбированный на наночастицах PLGA с поллоксамером 188 [25]. По окончании лечения были произведены тесты открытого поля, форсированного плавания и предпочтения сладкого [24]. Затем методом ELISA определялась концентрация кортикостерона в сыворотке крови. Забой проводился посредством декапитации. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с протоколом, одобренным Этическим комитетом университета Universiti Malaysia Sarawak.

Количественная оценка изменений в эндокринных железах и иммунных органах проводилась с использованием программы цифровой морфометрии Image Pro+ 7.0 (Media Cybernetics, USA). Анализу подвергались тимус и надпочечники подопытных мышей с использованием алгоритма, описанного нами ранее [24]. Поведенческие реакции и результаты тестов форсированного плавания и предпочтения сладкого оценивались с помощью статистической программы SPSS 27. Результаты цифровой морфометрии обрабатывались с применением критерия Стьюдента при $p < 0,05$ уровне статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки уровня поведенческого дефицита у экспериментальных животных показаны на рис. 1-3.

Рис. 1 демонстрирует наличие высоко статистически значимого улучшения всех трёх параметров поведения (расстояния, пройденного в тесте открытого поля; числа задних стоек и количества болюсов) при лечении флуоксетином и BDNF по сравнению с физраствором ($p < 0,01$), при этом между последними различий не выявлено.

of the disease and the effectiveness of treatment [18]. This discrepancy may be explained by BDNF expression found in endotheliocytes, lymphocytes, and the other blood cells, and smooth myocytes [7, 8]

THE PURPOSE OF THE STUDY

To investigate the effect of BDNF adsorbed on polylactide nanoparticles coated with poloxamer 188 on experimental depression not associated with stress in mice.

METHODS

The study included 36 male C57BL/6 mice weighing 20-25 g, kept under standard vivarium conditions with unlimited access to water and food, except for the time of the sucrose preference test with a preliminary habituation stage. All animals were subjected to the reserpine model of depression described by us earlier [24], after which the mice were randomly divided into three groups. Animals of the Group 1 received intravenous treatment with normal saline, Group 2 – treatment with the standard antidepressant fluoxetine intravenously, and Group 3 received an intravenous solution of BDNF adsorbed on PLGA nanoparticles with poloxamer 188 [25]. At the end of the treatment, open field, forced swimming, and sucrose preference tests were performed [24]. Then, the concentration of serum corticosterone was measured by ELISA. Animals were sacrificed by decapitation. All manipulations with animals were carried out per the protocol approved by the Universiti Malaysia Sarawak Ethics Committee.

Quantitative assessment of changes in the endocrine glands and immune organs performed using the digital morphometry program Image Pro+ 7.0 (Media Cybernetics, USA). The thymus and adrenal glands of the experimental mice were analyzed using the algorithm described by us earlier [24]. The open field, forced swimming, and sucrose preference test results were assessed using the statistical program SPSS 27. The results of digital morphometry were processed using the Student's test at a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of assessing the behavioral deficit level in experimental animals are shown in Fig. 1-3.

Fig. 1 demonstrates the presence of highly significant improvement in all three behavioral parameters (distance covered in the open field test, number of rearings, and number of boluses) with fluoxetine and BDNF treatment compared to saline ($p < 0.01$), while no differences were found between the fluoxetine and BDNF.

Fig. 2 shows the behavior of the experimental mice during forced swimming. This test was conducted before and after treatment. Before treatment, the animals of all three groups had approximately the same swimming, freezing, and struggling time, with a significant predominance of the freezing phase. After treatment, the animals of the fluoxetine and BDNF groups significantly increased in the time of swimming and struggling, while the freezing time decreased ($p < 0.01$). This test also did not reveal any significant differences between the mice treated with fluoxetine and BDNF.

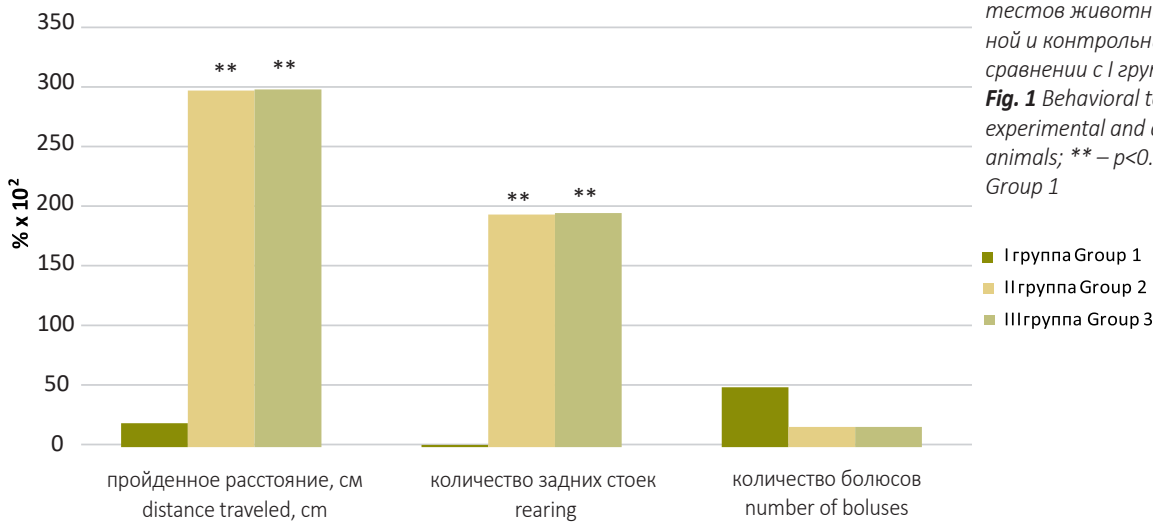


Рис. 1 Результаты поведенческих тестов животных экспериментальной и контрольных групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 1 Behavioral test results in experimental and control groups of animals; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

Рис. 2 отражает поведение подопытных мышей при форсированном плавании. Данный тест проводился до и после лечения. Если до лечения животные всех трёх групп имели примерно одинаковое время плавания, замирания и борьбы со значительным преобладанием фазы замирания, то у животных после лечения с помощью флуоксетина и BDNF статистически значимо увеличилось время плавания и борьбы, в то время как время замирания сократилось ($p < 0,01$). Данный тест также не выявил существенных различий между мышами, получавших лечение флуоксетином и BDNF.

Рис. 3 показывает сходную динамику ещё одного поведенческого параметра – предпочтения сладкого у подопытных мышей. У леченных флуоксетином и BDNF животных данный показатель был статистически значимо выше, чем у мышей, получавших физраствор ($p < 0,01$). Уровень кортикостерона, напротив, был статистически значимо ниже после лечения флуоксетином и BDNF, чем после применения физраствора ($p < 0,01$). Так же, как и по предыдущим поведенческим тестам, по данным показателями группы животных, получавших BDNF и флуоксетин, между собой значимо не различались.

Таким образом, по характеру поведенческих реакций и уровню кортикостерона в крови подопытных животных можно сделать

Fig. 3 shows similar dynamics of another behavioral parameter – preference for sucrose in experimental mice. In animals treated with fluoxetine and BDNF, this indicator was significantly higher than in mice treated with saline ($p < 0.01$). The level of corticosterone, on the contrary, was significantly lower after treatment with fluoxetine and BDNF than after saline ($p < 0.01$). According to these indicators, the groups of animals treated with BDNF and fluoxetine did not differ significantly.

Based on the results of behavioral reactions and the level of corticosterone in the blood of animals, it can be confidently concluded that the effectiveness of treatment of experimental depression with the traditional antidepressant fluoxetine and nanoparticulate BDNF with poloxamer 188 is comparable.

Fig. 4 allows us to qualitatively compare the changes in the adrenal cortex and thymus of the experimental animals with different types of medications for experimental depression. Animals that received saline (Fig. 4a) showed pronounced hyperplasia of the adrenal cortex, an obvious dominance of the zona fasciculata, hypertrophy of its cells and their nuclei, a foamy cytoplasm, and capillary plethora. While in the animal that received BDNF (Fig. 4b), hyperplasia of the zona fasciculata was less pronounced, the cellularity of the cytoplasm was moderate,

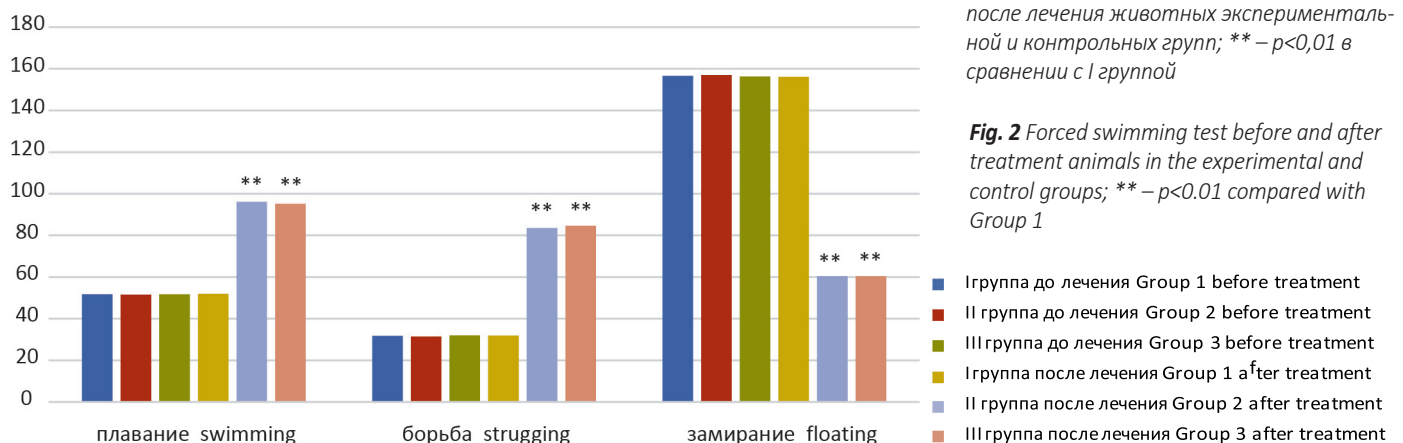


Рис. 2 Тест форсированного плавания до и после лечения животных экспериментальной и контрольных групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 2 Forced swimming test before and after treatment animals in the experimental and control groups; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

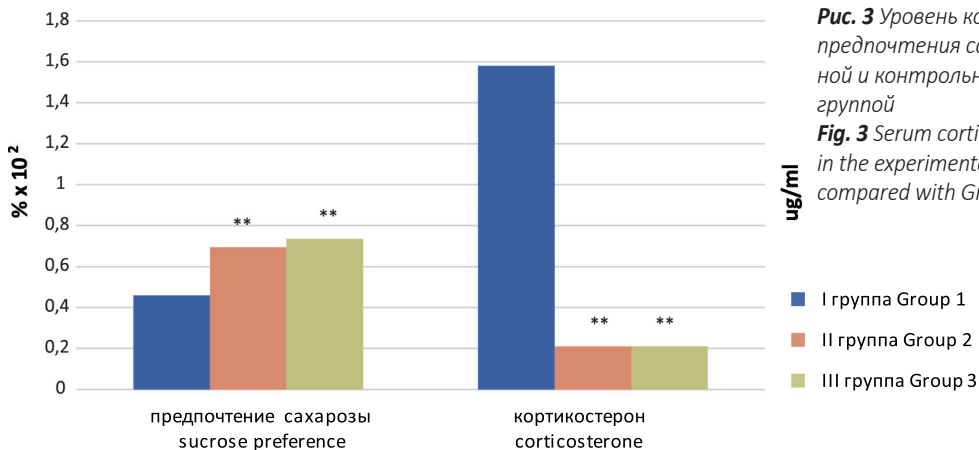


Рис. 3 Уровень кортикостерона в крови и тест предпочтения сахарозы животных экспериментальной и контрольной групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 3 Serum corticosterone and sucrose preference level in the experimental and control groups; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

вывод об эффективности лечения экспериментальной депрессии традиционным антидепрессантом флуоксетином и сорбированным на наночастицах с поллоксамером 188 BDNF, сопоставимой при применении обеих лекарственных форм.

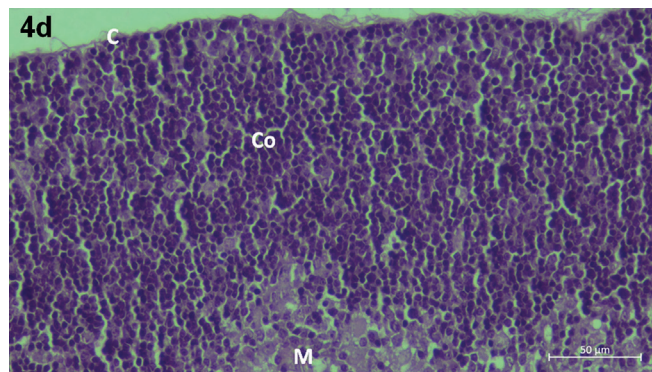
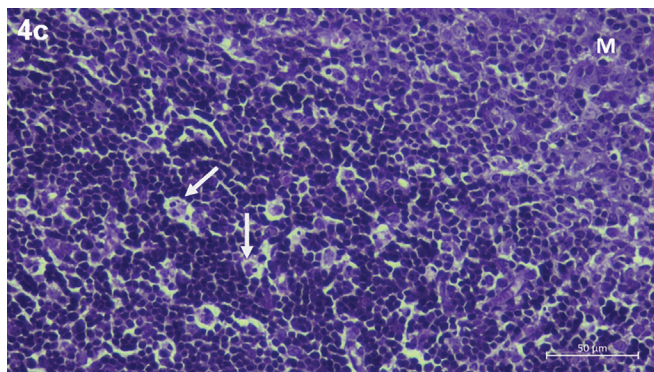
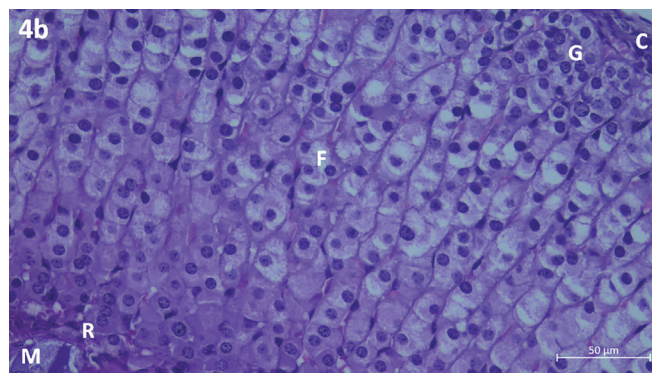
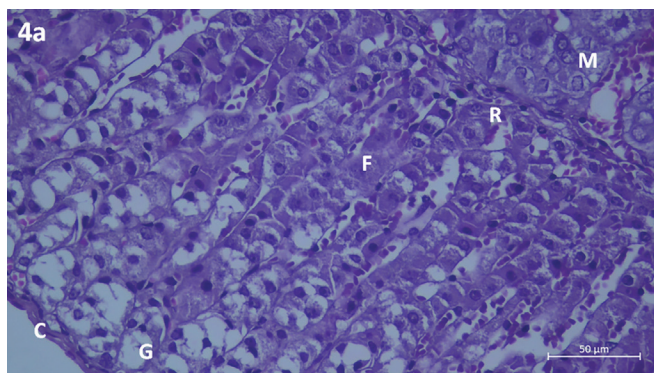
Рис. 4 позволяет качественно сравнить изменения в коре надпочечников и тимусе подопытных животных при разных видах медикаментозного лечения экспериментальной депрессии. У животных, получавших физраствор (рис. 4а) отмечается выраженная гиперплазия коркового вещества надпочечника, резкое доминирование zona fasciculata, гипертрофия её клеток и их ядер, высо-

and there were no apparent differences in the structure of the zona glomerulosa and zona reticularis. Animals that received fluoxetine had a comparable histological picture of the adrenal glands.

Fig. 4 shows a comparative picture of the thymus of mice that received saline (4c) and BDNF (4d). Fig. 4c displays the hypocellularity of the cortex, unclear border contours between the cortex and medulla, and many macrophages with apoptotic bodies. At the same time, in Fig. 4d, thymocytes of varying degrees of maturity are tightly adjacent to each other, separat-

Рис. 4 Надпочечник (4а, 4b) и тимус (4с, 4d) животных I (4а, 4с) и III (4b, 4d) групп. Микрофотографии. Окраска гематоксилином-эозином. Об.х40. Со – корковое вещество, М – мозговое вещество, стрелка – макрофаг с апоптотными тельцами, С – капсула, G, F, R – клубочковая, пучковая и сетчатая зоны

Fig. 4 Adrenal gland (4a, 4b) and thymus (4c, 4d) of Group 1 (4a, 4c) and Group 3 (4b, 4d) animals. Micrographs. Hematoxylin-eosin staining. x40. Co – cortex, M – medulla, arrow – macrophage with apoptotic bodies, C – capsule, G, F, R – zone glomerulosa, fasciculata, reticularis



кая степень ячеистости цитоплазмы, полнокровие капилляров. В то время, как у животного, получавшего BDNF (рис. 4b), гиперплазия zona fasciculata выражена меньше, ячеистость цитоплазмы умеренная, в строении zona glomerulosa и zona reticularis принципиальных отличий нет. У животных, получавших флуоксетин, имела место сопоставимая гистологическая картина надпочечников.

На рис. 4с также показана сравнительная картина тимуса мыши, получавшей физраствор и BDNF (рис. 4d). На рис. 4с заметна гипоцеллюлярность коркового вещества, нечёткие контуры границ между корковым и мозговым веществом, большое количество макрофагов с апоптозными тельцами. В то же время, на рис. 4d разрежённость коркового вещества не выражена, тимциты разной степени зрелости плотно прилегают друг к другу, разделённые единичными ретикулоэпителиальными клетками и редко встречающимися макрофагами с апоптозными тельцами. При этом у животных из группы флуоксетина изменения в микроструктуре тимуса были аналогичными таковым в группе BDNF.

Количественная оценка гистологических изменений в надпочечнике представлена на рис. 5.

Как следует из рис. 5, удельная площадь zona fasciculata, площадь её клеток, а также ядер этих клеток была статистически значимо ниже в группе животных, получавших BDNF по сравнению с группой, получавшей физраствор ($p < 0,05$). Однако в группе животных, которым вводили флуоксетин, они были статистически незначимо ниже, чем в группе мышей, получавших физраствор и статистически незначимо выше, чем у животных, получавших BDNF.

На рис. 6 представлены сравнительные данные цифровой морфометрии тимуса.

Показано, что кортико-медулярное соотношение в тимусе мышей, получавших BDNF, статистически значимо выше, чем у животных группы флуоксетина и статистически значимо выше, чем в группе, получавшей физраствор ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом флуоксетиновая группа также статистически значимо отличалась по данному параметру от группы животных, получавших физраствор ($p < 0,05$). Удельная площадь макрофагов была наивысшей у животных, получавших физраствор. У животных флуоксетиновой группы она была статистически незначимо ниже, чем у мышей, получавших физраствор и статистически незначимо выше, чем у мышей, которым вводили BDNF.

Таким образом, проведённое исследование показало, что BDNF, сорбированный на полилактидных наночастицах, оказы-

ed by scarce reticuloepithelial cells and rare macrophages with apoptotic bodies. In animals of the fluoxetine group, changes in the thymus microstructure were similar to those in the BDNF group.

As follows from Fig. 5, the volume density of the zona fasciculata, the area of its cells, and their nuclei were significantly lower in the group of animals receiving BDNF compared to the group receiving saline ($p < 0.05$). However, in the fluoxetine group, these parameters were significantly lower in comparison neither with the group receiving saline nor receiving BDNF.

Fig. 6 shows comparative data of digital morphometry of the thymus. It demonstrates that the corticomedullary ratio in the thymus of BDNF group mice is significantly higher than in the fluoxetine group and meaningfully higher than in the group receiving saline ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). At the same time, the fluoxetine group also significantly differed in this parameter from the group receiving saline ($p < 0.05$). The volume density of macrophages with apoptotic bodies was highest in animals receiving saline. In animals of the fluoxetine group, it was not significantly lower than in mice receiving saline and not significantly higher than in mice of the BDNF group.

The study's key findings reveal that nanoparticulate BDNF has a positive impact on modeled depression in mice. This is supported by significant improvements in behavioral reactions in the open field, forced swimming, and glucose preference tests.

Commonly, depression is associated with stress since interpersonal conflicts, losses, financial problems, unemployment, and loneliness, as well as childhood psycho-emotional trauma, are often stated in the case histories. Stress activates the HPA axis and causes maladaptive changes in various neurobiological systems, which provoke the development of depression and trigger a cascade of disorders in the immune system [26, 27]. In this study, similar changes were observed. However, the experimental animals were not stressed since we assessed the effect of depression modeled without a stress trigger on the HPA axis and the immunomodulation mediated by it. Treatment of depression with BDNF made these changes reversible.

The present experiment showed that the efficacy of nanoparticulate BDNF with a surfactant is comparable with that

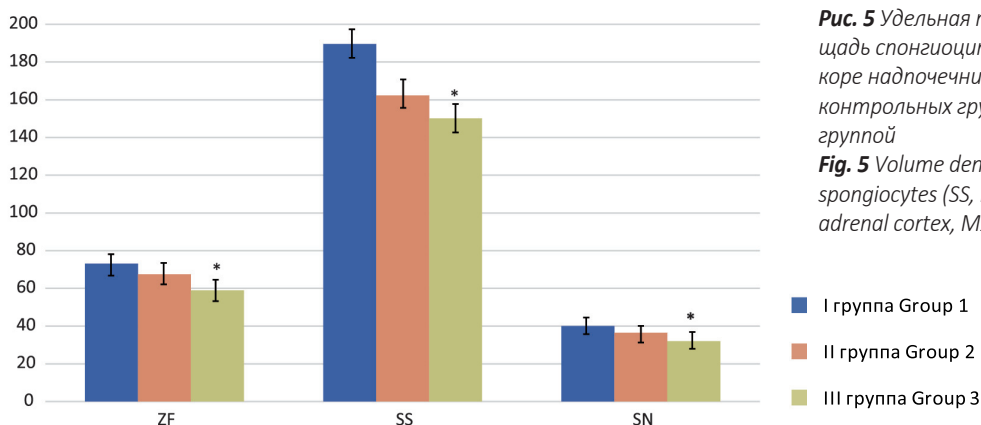


Рис. 5 Удельная площадь пучковой зоны (ZF, %), площадь спонгиоцитов (SS, мкм²) и их ядер (SN, мкм²) в коре надпочечников животных экспериментальной и контрольных групп, $M \pm m$; * – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 5 Volume density of the zona fasciculata (ZF, %), area of spongiocytes (SS, mcm²), and their nuclei (SN, mcm²) in the adrenal cortex, $M \pm m$; * – $p < 0.01$ compared with Group 1

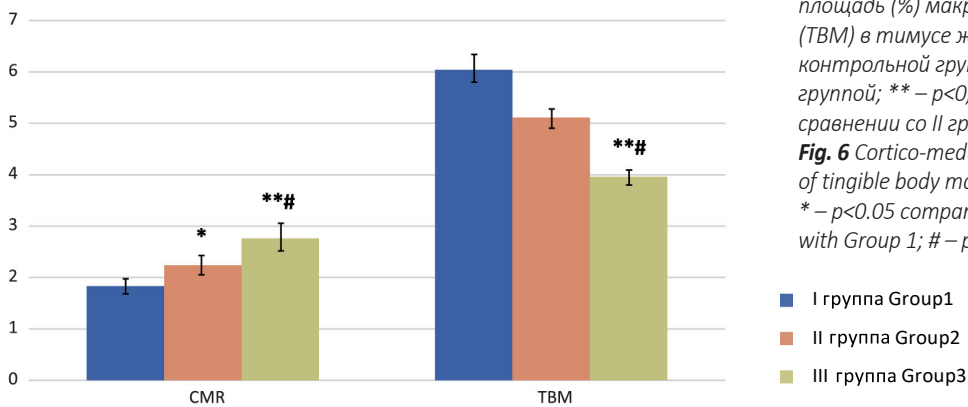


Рис. 6 Кортико-мозговое соотношение (CMR) и удельная площадь (%) макрофагов с апоптозными тельцами (TBM) в тимусе животных экспериментальной и контрольной групп, $M \pm m$; * – $p < 0,05$ в сравнении с I группой; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой; # – $p < 0,05$ в сравнении со II группой

Fig. 6 Cortico-medullary ratio (CMR) and volume density (%) of tingible body macrophages (TBM) in the thymus, $M \pm m$; * – $p < 0.05$ compared with Group 1; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1; # – $p < 0.05$ compared with Group 2

вает позитивное действие при моделированной депрессии у мышей, о чём свидетельствуют статистически значимые положительные изменения поведенческих реакций в тестах открытое поле, форсированного плавания и предпочтения глюкозы.

Считается, что возникновение депрессии связано со стрессом, так как нередко в историях болезни можно найти упоминание потерь, межличностных конфликтов, финансовых проблем, безработицы и одиночества, а также детских психозомоциональных травм. Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО) и вызывает дезадаптационные изменения в различных нейробиологических системах, что провоцирует развитие депрессии и запускает каскад нарушений в иммунной системе [26, 27]. Описанные в нашем исследовании изменения в поведении, уровне активности ГГНО и в иммунной системе перекликаются с вышеупомянутыми, однако в используемой нами модели депрессии стресс отсутствовал, поскольку перед нами стояла задача изучения влияния депрессии, свободной от стрессорного триггера, на ГГНО и опосредованную ей иммуномодуляцию, а также возможности сделать эти изменения обратимыми с помощью BDNF.

Настоящий эксперимент показал, что эффективность положительного действия сорбированного на наночастицах BDNF при экспериментальной депрессии оказывается сопоставимой с таковой у традиционного антидепрессанта флуоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина. При этом введение BDNF параллельно вызывает уменьшение активации ГГНО, вызываемой депрессией, о чём свидетельствует статистически значимое снижение уровня кортикостерона в крови, также сопоставимое при использовании BDNF и флуоксетина, и уменьшение степени гиперплазии коры надпочечников, которое, напротив, статистически значимо снижало последнюю лишь при использовании BDNF, но не флуоксетина. Одновременно отмечается уменьшение уровня кортикостерон-ассоциированной иммуносупрессии, о чём свидетельствует выявленное морфометрически снижение уровня инволюции тимуса. Таким образом, сравнение действия BDNF и флуоксетина при моделированной депрессии показало, что по ряду параметров оно сопоставимо (улучшение поведенческих реакций, снижение уровня кортикостерона в крови), а по ряду показателей оно статистически значимо более эффективно при использовании BDNF (уменьшение гиперплазии коры надпочечников и уровня ассоциированной с ней иммуносупрессии). Полученные данные также позволяют заключить, что

of the traditional antidepressant fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. BDNF simultaneously reduced the activation of the HPA axis caused by depression, as evidenced by a significant decrease of corticosterone in the blood, which was similar in BDNF and fluoxetine groups and meaningfully reduced hyperplasia of the adrenal cortex, while in the fluoxetine group, this reduction was not significant. At the same time, BDNF reduced corticosterone-associated immunosuppression, as evidenced by the digital morphometry of the thymus. Thus, the effect of BDNF and fluoxetine in modeled depression was comparable in several parameters (improved behavioral reactions and decreased corticosterone levels in the blood). In contrast, other parameters (hyperplasia of the adrenal cortex, thymic involution) showed higher BDNF efficacy compared with fluoxetine. The obtained data allow us to conclude that the effect of BDNF in the treatment of modeled depression is mediated by its action on the HPA axis. Our results are consistent with the data on the ability of BDNF to antagonize the action of glucocorticoids under certain conditions [28].

Earlier studies [25, 29, 30] demonstrated the effect of nanoparticulate BDNF in the treatment of experimental pathology of the central nervous system, such as traumatic brain injury, parkinsonism, and ischemic stroke. The present study shows another potential application of this drug in experimental depression, which has not been done so far. Demonstration of the antidepressant effect of BDNF prompts for search of low molecular weight agonists of its receptors as a potential medication for the treatment of depression.

A limitation of this study: The level of BDNF was not determined, which could demonstrate specific correlations with the obtained indicators of HPA axis activation, the level of immunosuppression, and behavioral changes in animals with modeled depression. At the same time, there is an opinion that the accuracy and reproducibility of existing methods for determining the level of BDNF raises serious concerns [19].

CONCLUSION

This study unequivocally demonstrates the effectiveness of BDNF in treating modeled depression. In some aspects, BDNF's performance is comparable to the traditional antidepres-

эффект BDNF при лечении моделированной депрессии опосредовано воздействием на ГГНО. Полученные нами результаты согласуются с данными о способности BDNF при определённых условиях выступать антагонистом глюкокортикоидов [28].

В более ранних исследованиях [25, 29, 30] было продемонстрировано успешное применение сорбированного на наночастицах BDNF для лечения экспериментальной патологии центральной нервной системы, такой как черепно-мозговая травма, паркинсонизм и ишемический инсульт. Настоящее исследование показывает ещё одно потенциальное применение данного препарата при экспериментальной депрессии, которое до сих пор не проводилось. Демонстрация антидепрессивного действия BDNF делает перспективным поиск низкомолекулярных агонистов его рецепторов.

Ограничение данного исследования заключается в том, что не было проведено определение уровня BDNF, которое могло бы позволить дополнительно выявить определённые корреляции с полученными показателями активации ГГНО, уровня иммуносупрессии и изменений поведения у животных с моделированной депрессией. Вместе с тем, есть мнение, что точность и воспроизводимость существующих методов определения уровня BDNF вызывает серьёзные опасения [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало эффективность лечения моделируемой депрессии BDNF, по ряду показателей сопоставимую с традиционным антидепрессантом флуоксетином (поведенческие тесты, уровень снижения кортикостерона в крови), а по другим показателям – превышающую её (гиперплазия пучковой зоны коры надпочечников, и гипертрофия её клеток, а также уровень иммуносупрессивных изменений в тимусе). Таким образом, с учётом полученных данных, BDNF можно рассматривать как потенциальное средство для лечения депрессии у человека.

sant fluoxetine, as evidenced by improved behavioral tests and decreased corticosterone levels in the blood. BDNF surpasses fluoxetine in other aspects, such as reversing hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal cortex, hypertrophy of its cells, and immunosuppressive changes in the thymus. These findings strongly suggest that BDNF could be a promising treatment for depression in humans.

ЛИТЕРАТУРА

- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Dodd S, Bauer M, Carvalho AF, Eyre H, Fava M, Kasper S, et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry*. 2021;22:483-94. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1851052>
- Monroe SM, Harkness KL. Major depression and its recurrences: Life course matters. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022;18:329-57. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>
- Alizadeh Pahlavani H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players. *Behav Brain Res*. 2024;459:114791. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114791>
- Stecher C, Cloonan S, Domino ME. The economics of treatment for depression. *Annu Rev Public Health*. 2024;45:527-51. <https://doi.org/10.1146/annurev-publichealth-061022-040533>
- Talaei N, Azadvar S, Khodadadi S, Abbasi N, Asli-Pashaki ZN, Mirabzadeh Y, et al. Comparing the effect of fluoxetine, escitalopram, and sertraline, on the level of BDNF and depression in preclinical and clinical studies: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80:983-1016. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03680-y>
- Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382:15-45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
- Cefis M, Quiríe A, Pernet N, Marie C, Garnier P, Prigent-Tessier A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vascul Pharmacol*. 2020;128-129:106674. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106674>

REFERENCES

- Miranda-Loureiro C, Ribeiro-Rodrigues L, Fonseca-Gomes J, Tanqueiro SR, Belo RF, Ferreira CB, et al. Challenges of BDNF-based therapies: From common to rare diseases. *Pharmacol Res*. 2020;162:105281. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105281>
- Xue Y, Liang H, Yang R, Deng K, Tang M, Zhang M. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behav Brain Res*. 2021;404:113162. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113162>
- Fukuyama Y, Kubo M, Harada K. Neurotrophic natural products. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2024;123:1-473. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42422-9_1
- Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Antolasic EJ, Jaehne EJ, van den Buuse M. Interaction of brain-derived neurotrophic factor, exercise, and fear extinction: Implications for post-traumatic stress disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22:543-56. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230724101321>
- Sun YX, Su YA, Wang Q, Zheng JY, Zhang CC, Wang T. The causal involvement of the BDNF-TrkB pathway in dentate gyrus in early-life stress-induced cognitive deficits in male mice. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):173. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02476-5>
- Lozano-Ureña A, Frade JM. Differential contribution of TrkB and p75(NTR) to BDNF-dependent self-renewal, proliferation, and differentiation of adult neural stem cells. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1271820. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1271820>

16. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
17. Miyanishi H, Nitta A. A role of BDNF in the depression pathogenesis and a potential target as antidepressant: The modulator of stress sensitivity 'shati/Nat8l-BDNF system' in the dorsal striatum. *Pharmaceuticals.* 2021;14:889. <https://doi.org/10.3390/ph14090889>
18. Madsen CA, Navarro ML, Elfving B, Kessing LV, Castrén E, Mikkelsen JD, et al. The effect of antidepressant treatment on blood BDNF levels in depressed patients: A review and methodological recommendations for assessment of BDNF in blood. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;87:35-55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.06.008>
19. Ye Z, Wang J, Fang F, Wang Y, Liu Z, Shen C, et al. Zhi-Zi-Hou-Po decoction alleviates depressive-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in chronic unpredictable mild stress induced mice via activating the BDNF/TrkB/CREB pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;319:117355. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117355>
20. Zagrebelsky M, Korte M. Are TrkB receptor agonists the right tool to fulfill the promises for a therapeutic value of the brain-derived neurotrophic factor? *Neural Regen Res.* 2024;19(1):29-34. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.374138>. PMID:37488840
21. Zarza-Rebollo JA, López-Isac E, Rivera M, Gómez-Hernández L, Pérez-Gutiérrez AM, Molina E. The relationship between BDNF and physical activity on depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;134:111033. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111033>
22. Zhao X, Du Y, Yao Y, Dai W, Yin Y, Wang G, et al. Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *J Psychopharmacol.* 2024;38(5):489-99. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>
23. Lampe KJ, Kern DS, Mahoney MJ, Bjugstad KB. The administration of BDNF and GDNF to the brain via PLGA microparticles patterned within a degradable PEG-based hydrogel: Protein distribution and the glial response. *J Biomed Mater Res A.* 2011;96(3):595-607. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33011>
24. Binti Razlan NAD, Kapitonova M, Alyautdin RN, Talip SB, Ramli N, Nwe TM. Experimental depression-modulated activation pattern of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Avicenna Bulletin.* 2024;26(1):57-66. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-57-66>
25. Kapitonova MY, Alyautdin RN, Wan-Syazli RWAL, Nor-Ashikin MNK, Ahmad A, Norita S, et al. Application of nanoscale polymer colloid carriers for targeted delivery of the brain-derived neurotrophic factor through the blood-brain barrier in experimental parkinsonism. *Bulletin of RSMU.* 2018;6:107-12. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.072>
26. Hinkelmann K, Rose M. Stress and depression – a neurobiological perspective. *HNO.* 2024 Jul 25. <https://doi.org/10.1007/s00106-024-01500-4>
27. Menke A. The HPA axis as target for depression. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22:904-15. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230811141557>
28. Tsimpolis A, Kalafatakis K, Charalampopoulos I. Recent advances in the crosstalk between the brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1362573. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1362573>
29. Khalil I, Alyautdin R, Wong TW, Gnanou J, Kocherga G, Kreuter J. Brain-derived neurotrophic factor delivered to the brain using poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles improves neurological and cognitive outcome in mice with traumatic brain injury. *Drug Deliv.* 2016;23:3520-8. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1199609>
30. Kamarudin SN, Iezhitsa I, Tripathy M, Alyautdin R, Ismail NM. Neuroprotective effect of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle-bound brain-derived neurotrophic factor in a permanent middle cerebral artery occlusion model of ischemia in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2020;80:1-18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бинти Разлан Нур Амира Дияна, аспирант кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0009-0001-6515-7098

E-mail: amirah6497@gmail.com

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: kmarina@unimas.my

Талип Сайфул Бахри, кандидат медицинских наук, старший преподаватель анатомии, факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак

Researcher ID: 57191838596

Scopus ID: 57191838596

ORCID ID: 0000-0001-9470-4559

E-mail: tsbahri@unimas.my

Рамли Норхида, кандидат медицинских наук, преподаватель анатомии, факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак

Researcher ID: 56893285800

Scopus ID: 56893285800

ORCID ID: 0000-0002-8764-5340

E-mail: rnorhida@unimas.my

Брохи Имам Букс, доктор медицины, доцент кафедры семейной медицины, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

AUTHORS' INFORMATION

Binti Razlan Nur Amirah Diyana, Postgraduate Student, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0009-0001-6515-7098

E-mail: amirah6497@gmail.com

Kapitonova Marina, MD, PhD, Professor, Professor of Anatomy, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: kmarina@unimas.my

Talip Saiful Bahri, MD, Senior Lecturer, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID 57191838596

Scopus ID: 57191838596

ORCID ID: 0000-0001-9470-4559

E-mail: tsbahri@unimas.my

Ramli Norhida, MD, Senior Lecturer, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID 56893285800

Scopus ID: 56893285800

ORCID ID: 0000-0002-8764-5340

E-mail: rnorhida@unimas.my

Brohi Imam Bux, MD, Associate Professor of the Family Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Нве Тин Мое, доктор медицинских наук, доцент анатомии, Королевский колледж медицины, Университет ЮниКЛ

Researcher ID: 8854275100

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: mntin@unimas.my

Аляутдин Ренад Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Начальник управления экспертизы безопасности лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Researcher ID: L-9261-2014

Scopus ID: 6701792451

ORCID ID: 0000-0002-4647-977X

E-mail: alyautdin@mail.ru

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

Настоящее исследование поддержано грантом (RDCRG/CAT/2019/17) Саравакского совета по науке и развитию (SRDC). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Капитонова Марина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

94300, Малайзия, Кота Самарahan

Тел.: +60 (176) 243699

E-mail: kmarina@unimas.my

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КМЮ, БИБ, АРН

Сбор материала: БРНАД

Статистическая обработка данных: БРНАД

Анализ полученных данных: КМЮ, БИБ, ТСБ, РН, НТМ, АРН

Подготовка текста: БРНАД

Редактирование: КМЮ, БИБ, ТСБ, РН, НТМ, АРН

Общая ответственность: КМЮ, БИБ, АРН

Поступила 21.06.24

Принята в печать 29.08.24

Nwe Tin Moe, MD, PhD, Associate Professor, Royal College of Medicine, Faculty UniKL

Researcher ID 8854275100

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: mntin@unimas.my

Alyautdin Renad Nikolaevich, MD, PhD, Professor of the Pharmacology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products

Researcher ID: L-9261-2014

Scopus ID: 6701792451

ORCID ID: 0000-0002-4647-977X

E-mail: alyautdin@mail.ru

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

This study was supported by a grant (RDCRG/CAT/2019/17) from the Sarawak Research and Development Council (SRDC). 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:

Kapitonova Marina, MD, PhD

Professor, Professor of Anatomy, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan

Kota Samarahan 94300, Malaysia

Tel.: +60 (176) 243699

E-mail: kmarina@unimas.my

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KM, BIB, ARN

Data collection: BRNAD

Statistical analysis: BRNAD

Analysis and interpretation: KM, BIB, TSB, RN, NTM, ARN

Writing the article: BRNAD

Critical revision of the article: KM, BIB, TSB, RN, NTM, ARN

Overall responsibility: KM, BIB, ARN

Submitted 21.06.24

Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426

ОЦЕНКА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПО УРОВНЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ И В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «СЕРОГАРД»

М.Г. ШУРЫГИН¹, С.Л. БОГОРОДСКАЯ¹, Е.Е. ЧЕПУРНЫХ^{1,2}, Л.В. РОДИОНОВА¹, Л.Г. САМОЙЛОВА¹, И.А. ШУРЫГИНА¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

² Кафедра факультетской хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

Цель: изучение активности протеолитических процессов при экспериментальном перитоните и при использовании препарата «Серогард» в качестве локального противовоспалительного агента.

Материал и методы: эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 6 месяцев. Всем животным моделировался экспериментальный перитонит по разработанной авторами методике. Животным контрольной группы (n=20) через сутки после моделирования перитонита внутривентриально вводилось 3 мл физиологического раствора, опытной группе (n=19) – такой же объём препарата «Серогард»® (АО «Фармасинтез», Россия, товарный знак № 529254, дата регистрации 11 декабря 2014 г.), являющийся раствором конъюгата малой молекулы, ингибирующей фермент p38 MAP-киназу, с поливинилимидазолом. У здоровых крыс (n=7) определялись значения показателей, характерные для интактных животных самцов сопоставимого возраста. Содержание общего белка и низкомолекулярных белков (НМБ) в гомогенатах ткани печени определялось модифицированным методом Lowry OY, общий белок и альбумин сыворотки крови – с использованием коммерческих наборов BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain).

Результаты: развитие экспериментального перитонита оказывало значительное влияние на содержание низкомолекулярных протеинов в ткани печени, статистически значимо увеличивая их накопление в группе с гнойным перитонитом без введения «Серогарда» на всех сроках наблюдения. Однократное введение препарата «Серогард» ограничивало выраженность протеолитических реакций при перитоните. Также применение препарата «Серогард» приводило к торможению синтеза альбуминов гепатоцитами в сроки до 3 суток с последующей компенсацией к 7-ым суткам наблюдения.

Заключение: гнойный неограниченный перитонит сопровождается значительной активацией протеолитических процессов с накоплением продуктов протеолиза в печени. Препарат «Серогард» сдерживал рост активности протеолиза. При однократном его введении в брюшную полость в первые сутки моделирования гнойного воспалительного процесса этот эффект более выражен на ранних сроках наблюдения. Снижение образования продуктов протеолиза может стать значимым фактором подобной терапии для снижения риска развития системных нарушений при перитоните, однако выявленное снижение продукции альбуминов в первые дни после введения препарата на фоне обширного повреждения брюшины должно быть объектом внимания при клинических исследованиях безопасности применения препарата при данной патологии.

Ключевые слова: перитонит, ингибитор p38 MAPK, протеолиз, низкомолекулярные белки.

Для цитирования: Шурыгин МГ, Богородская СЛ, Чепурных ЕЕ, Родионова ЛВ, Самойлова ЛГ, Шурыгина ИА. Оценка протеолитических процессов по уровню низкомолекулярных белков при экспериментальном перитоните и в условиях применения препарата «Серогард». *Вестник Авиценны.* 2024;26(3):417-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426>

EVALUATION OF PROTEOLYTIC ACTIVITY IN EXPERIMENTAL PERITONITIS WITH SEROGUARD® TREATMENT

M.G. SHURYGIN¹, S.L. BOGORODSKAYA¹, E.E. CHEPURNYKH^{1,2}, L.V. RODIONOVA¹, L.G. SAMOYLOVA¹, I.A. SHURYGINA¹

¹ Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

² Department of Faculty Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Objective: Study the proteolytic activity during experimental peritonitis using Seroguard® as a local anti-inflammatory agent.

Methods: The experiment involved male Wistar rats aged 6 months. The researchers induced experimental peritonitis in the animals using a specific technique they developed. In the control group (n=20), the rats were given an intraperitoneal injection of 3 ml of saline one day after simulating peritonitis. The experimental group (n=19) received the same volume of the Seroguard® solution (JSC Pharmasintez, Russia), a prolonged form of the p38 MAPK inhibitor. Healthy age-matched rats (n=7) are used to determine indicators typical for intact animals. Total protein and low molecular weight proteins (LMWP) in liver homogenates were determined using the modified Lowry protein assay, and serum total protein and albumin were measured using kits purchased from BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain).

Results: The experimental peritonitis significantly impacted the levels of LMWP in the liver tissue. A statistically significant increase in their accumulation in the group with purulent peritonitis was observed when Seroguard® was not administered throughout the study period. However, a single administration of the Seroguard® reduced the severity of proteolytic reactions in peritonitis. Additionally, Seroguard® led to a temporary inhibition of albumin synthesis by hepatocytes for up to 3 days, followed by compensation by the 7th day of observation.

Conclusion: Diffuse purulent peritonitis is characterized by significant activation of proteolytic processes and the accumulation of proteolysis products in the liver. Seroguard® inhibited the increase in proteolysis activity. When administered as a single injection into the abdominal cavity on the first day of simulating a purulent inflammatory process, this effect is more noticeable in the initial stages of observation. Reducing the production of proteolysis products may play a significant role in therapy to decrease the risk of developing multiorgan failure in peritonitis. However, the observed decrease in albumin production in the initial days after drug administration in the settings of extensive peritoneal damage should be a focus of clinical studies to assess the safety of the drug in this pathology.

Keywords: Peritonitis, p38 MAPK inhibitor, proteolysis, low molecular weight proteins.

For citation: Shurygin MG, Bogorodskaya SL, Chepurnykh EE, Rodionova LV, Samoylova LG, Shurygina IA. Otsenka proteoliticheskikh protsessov po urovnyu nizkomolekulyarnykh belkov pri eksperimental'nom peritonite i v usloviyakh primeneniya preparata «Serogard» [Evaluation of proteolytic activity in experimental peritonitis with Seroguard® treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):417-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что бактериальный перитонит, в соответствии со степенью своей распространённости, характеризуется значительной тяжестью патологических процессов. При этом формируются ответные стрессовые реакции организма, которые также выражены и, в свою очередь, могут усугублять повреждение. Изучение реактивности на повреждающие факторы и возможности регуляции амплитуды ответных реакций, в том числе при гнойных процессах в брюшной полости, вызывают большой интерес [1-3].

Так, при перитоните неизбежная активация протеолитических процессов на фоне выраженного воспаления приводит к повреждению собственных белков с нарушением структур и функций заинтересованных органов и тканей, а также с увеличением риска формирования системных нарушений [1, 3-5]. Исследование уровня продуктов протеолиза – низкомолекулярных белков – позволяет оценить степень активации протеолитических процессов и связать их с этапами и тяжестью течения данного заболевания [6].

Известно, что основная ответственность за выведение конечных продуктов белкового обмена, а также за метаболизм ксенобиотиков и токсинов возлагается на печень. Печень в организме человека обладает наиболее выраженной активностью белкового обмена. Здесь синтезируется большинство белков крови, белки острой фазы воспаления, в том числе проферменты, ингибиторы протеаз. Печень играет большую роль в регуляции процессов воспаления. Большая роль в осуществлении воспалительных реакций, в том числе протеолитических, также принадлежит клеткам крови [7-10].

В связи с изучением механизмов регуляции ответных защитных реакций организма на повреждение, вызванное перитонеальной инфекцией, большой интерес представляет использование селективных ингибиторов митоген-активируемой киназы p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase), которые подавляют каталитическую активность p38 MAPK путём конкурентного связывания с её АТФ-карманом, и, как известно, эффективны в нескольких моделях воспалительных процессов [11, 12]. Для минимизации системного влияния в качестве фармацевтически активного агента с таким механизмом действия выбран лекарственный препарат «Серогард», находящийся на III стадии клинических исследований, в котором ингибитор p38 MAPK конъюгирован с полимерной матрицей для уменьшения абсорбции из брюшной полости в системный кровоток. С другой стороны, интерес к данному препарату связан с основным показанием, при котором изучается его эффективность – профилактикой спаечной болезни [13]. Хорошо известно, что применение существующих противовоспалительных композиций, основанных на эффекте разделе-

INTRODUCTION

Bacterial peritonitis is a severe complication that can lead to significant pathological processes and stress responses, further exacerbating the damage. Understanding bodily responses to harmful factors and regulating response reactions, especially during purulent processes in the abdominal cavity, is of great interest and importance [1-3].

During peritonitis, the body's response to severe inflammation triggers proteolytic processes that damage its proteins. Proteolysis disrupts the structures and functions of organs and tissues, increasing the risk of systemic inflammation and widespread tissue injury [1, 3-5]. Evaluating the level of proteolysis products, such as LMWP, allows for assessing the degree of proteolytic processes' activation and the stage-related severity of the condition [6].

The liver plays a crucial role in eliminating end products of protein metabolism and metabolizing xenobiotics and toxins. It has the highest activity of protein metabolism in the human body, synthesizing most blood proteins, acute-phase proteins, proenzymes, and protease inhibitors. The liver also has a significant role in regulating inflammation. Blood cells also play an essential role in body inflammatory response, including proteolytic processes [7-10].

Studying selective inhibitors of mitogen-activated kinases, like p38 MAPK, can provide valuable insights into how the body regulates its response to damage caused by peritoneal infection. These inhibitors are effective in several inflammatory process models [11, 12]. Seroguard®, currently in the advanced stage III of clinical trials, showcases promising effectiveness in inhibiting p38 MAPK, a protein associated with inflammation. This innovative drug is formulated to be embedded in nanocrystal-polymer microparticles to minimize absorption from the abdominal cavity into the systemic circulation, potentially reducing systemic side effects. Furthermore, Seroguard® is undergoing extensive research for its potential to prevent adhesive disease, underscoring its significant therapeutic promise [13]. To emphasize the therapeutic potential, it is essential to note that current anti-adhesive compositions, based on the separation of peritoneal layers, should not be utilized for infectious processes in the abdominal cavity [14].

PURPOSE OF THE STUDY

Study of the activity of proteolytic processes in experimental peritonitis when using Seroguard® as a local anti-inflammatory agent.

ния листов брюшины, является противопоказанием при инфекционном процессе в брюшной полости [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение активности протеолитических процессов при экспериментальном перитоните и при использовании препарата «Серогард» в качестве локального противовоспалительного агента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 6 месяцев, массой тела 250-290 грамм. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в соответствии с нормативом ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2015 г., служба ветеринарии Иркутской области). Исследования на животных выполнялись в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Экспериментальное исследование одобрено комитетом по этике Иркутского научного центра хирургии и травматологии (протокол заседания № 1 от 29.02.2019 г.).

Всем животным выполнялись лапаротомия и моделирование послеоперационного разлитого перитонита по предложенной нами методике [15]. В качестве инфекта использовались госпитальные штаммы: клинический изолят *Escherichia coli* БРЛС 109 и *Bacteroides fragilis* 109 (штамм ISCST1982, зарегистрирован в Genbank), выделенные от больных острым аппендицитом, общим объёмом 1,0 мл на крысу. Животные были разделены на контрольную (n=20) и опытную (n=19) группы. Крысам контрольной группы (n=20) через сутки после моделирования перитонита внутрибрюшинно вводилось 3 мл физиологического раствора, опытной группы (n=19) – 3 мл препарата «Серогард»® (АО «Фармасинтез», Россия), представляющего собой стерильный водный раствор конъюгата 4-[4-(4-флюорофенил)-2-(4-метилсульфинил-фенил)-1H-имидазол-5-пиридина с поли-1-винил-имидазолом в концентрации 0,41 г/л. Вводимое количество было определено по необходимому для покрытия поверхности брюшины экспериментального животного объёму [16]. Базовые значения изучаемых показателей определялись в группе здоровых интактных крыс, самцов Wistar в возрасте 6 месяцев (n=7).

Животные выводились из эксперимента на 3-и, 7-е и 14-е сутки после операции. На выведении осуществлялся забор крови и печени крыс.

Экстракция гомогенизированной ткани печени проводилась в охлаждённом 0,177 М трис-НСI-буфере, pH 7,2. В экстрактах исследовались содержание общего белка и низкомолекулярной белковой фракции модифицированным методом Lowry OY с использованием 10% трихлоруксусной кислоты для осаждения высокомолекулярных белков, измерения проводились на фотометре КФК-3 (ЗОМЗ, Россия). В сыворотке крови исследовались общий белок и альбумин с помощью наборов реактивов BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain): общий белок определялся биуретовым методом (код наборов 11500), альбумин – бромкрезоловым зелёным

METHODS

The study used a Wistar rats animal model aged 6 months, weighing 250-290 grams. The animals were kept in vivarium conditions (vivarium category I, veterinary certificate number 238 dated April 30, 2015, issued by the State Veterinary Service of Irkutsk Region, Russia) with free access to water and food, according to animal research standards defined by Russian law and EASC technical standards for Good Laboratory Practice (GLP) according to GOST R 53434-2009 and GOST R 51000.4-2011. The experiments on animals were conducted in compliance with the regulations for the humane treatment of animals. These regulations are governed by the "Rules for carrying out work using experimental animals", which were approved by Order No. 742 of the Ministry of Health of the USSR on November 13, 1984, and by Order No. 48 of January 23, 1985, "On control over work using experimental animals". The experimental study was approved by the ethics committee of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia (Protocol No. 1 held on February 29, 2019).

An experimental model of postoperative diffuse peritonitis was induced via laparotomy in all animals according to our proposed technique [15]. Clinically isolated extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* strains and *Bacteroides fragilis* strain ISCST1982 at a concentration of 109 CFU/mL, obtained from patients with acute appendicitis – were used as infective agents. Each rat was injected with a total volume of 1.0 ml. The animals were divided into control (n=20) and experimental (n=19) groups. The rats in the control group were intraperitoneally injected with 3 ml of physiological solution one day after peritonitis modeling. In comparison, the experimental group received 3 ml of Seroguard® (JSC "Pharmasintez", Russia) as a sterile aqueous solution of the conjugate 4-(4-Fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazole-5-pyridine with poly(1-vinylimidazole) at a concentration of 0.41 g/l. The administered amount was determined based on the necessary coverage of the peritoneal surface of the experimental animal [16]. Additionally, healthy age-matched rats (n=7) are used to determine indicators typical for intact animals.

Animals were sacrificed on the 3rd, 7th, and 14th postoperative days. After sacrificing the animals, blood and liver samples from the rats were collected.

Liver tissue samples were homogenized in chilled 0.177 M Tris-HCl buffer, pH 7.2. The total protein and low molecular weight protein fraction in the extracts were determined after the precipitation of high molecular weight proteins with 10% trichloroacetic acid by the modified Lowry method. The measurements were conducted utilizing a photometer KFK-3 (ZOMZ, Russia). The total protein level was measured using the Total Protein Kit with the Biuret Method (kit code 11500), and the albumin levels were determined using the Bromocresol Green (BCG) albumin assay kit (kit code 11573) obtained from BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain). The measurement was performed via a spectrophotometric method on the automatic analyzer SAPPHERE 400 Premium (Tokyo Boeki Medisys Inc., Japan).

The statistical calculations were done in STATISTICA version 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). The results are presented as the median, lower, and upper quartiles, Me (Q1; Q3). The nonparametric Mann-Whitney U test was used to continuous variables between the experimental and control groups at each

(код наборов 11573) на биохимическом автоматическом анализаторе SAPPHERE 400 Premium (Tokyo Boeki Medisys Inc., Japan).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением программы «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. При межгрупповом сравнении опытной и контрольной групп в каждой временной точке использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни, внутри групп в разных временных точках применены множественные сравнения с критерием Крускала-Уоллиса. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сыворотке крови животных на 3-и сутки после моделирования гнойного перитонита отмечается статистически значимое снижение уровня общего белка в опытной группе животных на 10-15%. Это снижение носит транзиторный характер, и уже к 7-м суткам уровень белка нормализуется (рис. 1А).

Наблюдаемое изменение в группе с введением «Серогарда», очевидно, происходит за счёт снижения уровня альбуминов ($p=0,002$, рис. 1В). Так как в естественных условиях период полувыведения альбумина у крыс составляет приблизительно 2 суток [17], то, прежде всего, возникает вопрос о достаточности восполнения альбуминов в организме животных за счёт синтеза в печени.

При исследовании уровня общего белка в печени не было выявлено значимой депрессии общей белково-синтетической функции в опытной группе, однако это не исключает возможности изолированного снижения секреции гепатоцитами альбумина под действием блокатора p38 MAPK (рис. 2А). Дело в том, что, в отличие от сыворотки крови, в которой фракция альбуминов составляет у крыс около 50% общего содержания белка, в печени фракция альбуминов составляет только 6% уровня общих белков [18].

Обращает на себя внимание факт повышения уровня общего белка в сыворотке крови в группе контроля к концу наблюдения – 73 [71,1;75,3] г/л, где у половины животных группы он превышал границу значений среднего +2SD, наблюдаемых у здоровых животных. В результате этого, различия с опытной группой уровень общего белка у большинства животных которой находится в области нижних значений нормальных показателей (67,4 [63,6;70,2] г/л), становятся статистически значимыми ($p=0,022$). При отсутствии повышения уровня альбуминов это можно объяснить по-

time point. Multiple comparisons were made using the Kruskal-Wallis test for comparisons within groups at different points in time (a time series). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Three days after developing purulent peritonitis, the total serum protein levels in the experimental group of animals showed a statistically significant decrease of 10-15%. However, the decrease is short-lived; by the 7th day, the protein levels returned to normal (see Fig. 1A).

The observed change in the group with the use of Seroguard® appears to be due to a decrease in albumin levels ($p=0.002$, see Fig. 1B). Considering that albumin normally has a half-life of around 2 days in rats [17], there is a concern about whether the rat liver can produce enough albumin to adequately replenish the levels of this protein. In the study of total protein levels in the liver, no significant decrease in overall protein synthesis function was observed in the experimental group. However, it is conceivable that the p38 MAPK inhibitor led to a targeted reduction in the secretion of albumin by hepatocytes, as shown in Fig. 2A. In rats, the albumin fraction accounts for approximately 50% of the total serum protein, but only 6% in the liver [1-8].

Notably, the total serum protein level in the control group increased by the end of the study period to 73 [71.1;75.3] g/l. In half of the animals in the group, the total protein level exceeded the mean +2SD values observed in healthy animals. As a result, the differences with the experimental group, where the level of total protein in most animals was found to be within the lower limit of the normal range, 67.4 [63.6;70.2] g/l, become statistically significant ($p=0.022$). This increase in total protein can be attributed to a rise in acute-phase proteins, indicating a severe inflammatory process in the control group.

When studying the levels of LMWP, typically seen in inflammatory processes due to the breakdown of normal tissues and plasma proteins, an increase in this indicator in both groups with simulated purulent peritonitis is expected. In the control group, the fraction of LMWP in the liver tissue of animals significantly exceeded the levels observed in healthy animals throughout the study period (Fig. 2B), with concentrations of 15.16

Рис. 1 Уровень общего белка (А) и альбумина (В) в сыворотке крови крыс с экспериментальным перитонитом

Fig. 1 Variations in circulating total serum protein (A) and albumin (B) in rats with experimental peritonitis

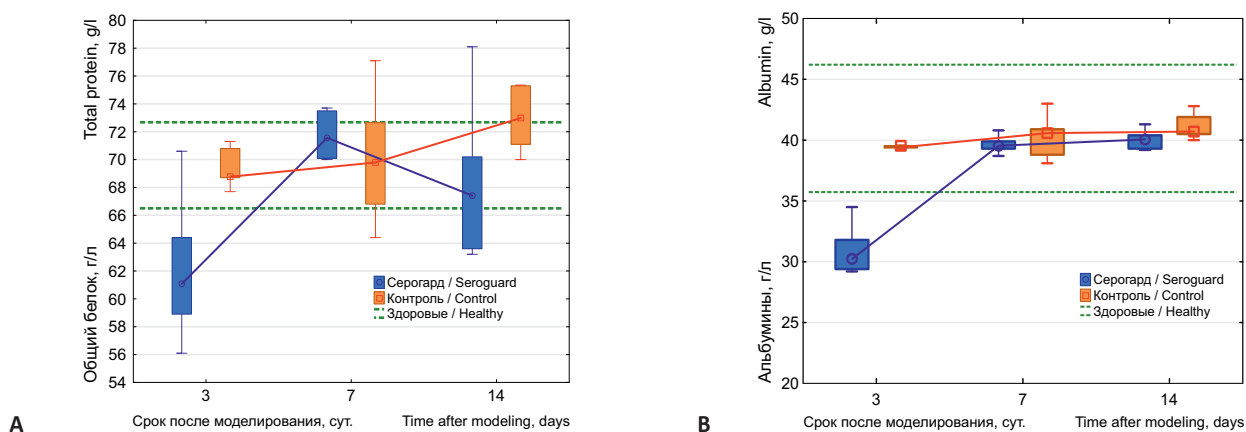
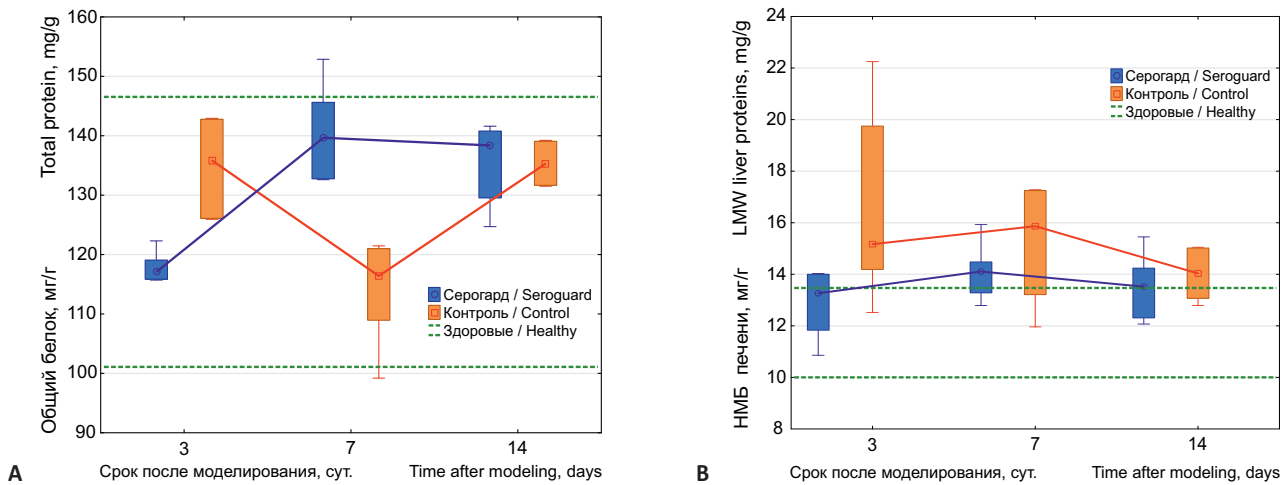


Рис. 2 Динамика уровней общего (А) и низкомолекулярных (В) белков в ткани печени крыс с экспериментальным перитонитом
Fig. 2 Variation of concentration of total (A) and low molecular weight (B) proteins in the liver tissue of rats with experimental peritonitis



вышением уровня белков острой фазы воспаления, что свидетельствует о продолжающемся выраженном воспалительном процессе в организме животных контрольной группы.

При исследовании уровня низкомолекулярных белков, основным источником которых при воспалительных процессах является протеолиз типичных для нормальных тканей и сыворотки крови белков, закономерным должно быть повышение данного показателя в обеих группах с моделированием гнойного перитонита.

Действительно, фракция низкомолекулярных белков в ткани печени у животных контрольной группы значимо превышала аналогичный показатель, наблюдаемый у здоровых животных во все сроки наблюдения (рис. 2B), и их концентрация составляла 15,16 [14,19;19,75] мг/г на 3-и; 15,86 [13,21;17,25] мг/г на 7-е и 14,05 [13,07;15,02] мг/г на 14-е сутки.

В противоположность этому в опытной группе различий к 3-им суткам эксперимента в сравнении с базовым уровнем у здоровых животных не наблюдалось. Как следствие сохранения близкого к норме уровня низкомолекулярных протеинов в печени животных опытной группы, имеется статистическая значимость различий между показателями опытной и контрольной групп в этой временной точке (13,28 [11,83;14,0] мг/г и 15,16 [14,19;19,75] мг/г соответственно, $p=0,03$). В последующие сроки в группе с введением «Серогарда» наблюдалось хоть и менее выраженное, чем в контроле, но всё же статистически значимое в сравнении с уровнем у здоровых животных повышение концентрации низкомолекулярных белков в ткани печени (на 7-е сутки – 14,12 [13,28;14,48] г/л, на 14-е сутки – 13,52 [12,31;14,24] мг/г). Различия между опытной и контрольной группами по уровню низкомолекулярных протеинов в ткани печени на 7-е и 14-е сутки не достигали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретируя полученные в эксперименте данные, необходимо опираться на те факты, что при распространённом гнойном перитоните воспалительный процесс имеет значительную выраженность и вовлекает большие площади как висцеральной, так и париетальной брюшины. При этом венозный отток от большей части висцеральной брюшины и покрытых ею органов осуществляется в систему воротной вены [19], в то время как с париетальной поверхности, имеющей меньшую площадь, отток крови происходит непосредственно в системное русло.

[14.19;19.75], 15.86 [13.21;17.25], and 14.05 [13.0;15.02] mg/g on the 3rd, 7th, and 14th days, respectively.

In contrast, no differences were observed in the experimental group on the 3rd day compared to the baseline levels in healthy animals. The levels of LMWP in the livers of animals in the experimental group were close to normal, with a statistically significant difference between the experimental and control groups. On the 3rd day, the levels were 13.28 [11.83;14.0] mg/g in the experimental group and 15.16 [14.19;19.75] mg/g in the control group ($p=0.03$). Afterward, the experimental group displayed a moderate but still statistically significant rise in the level of LMWP in the liver tissue compared to healthy animals. The concentrations were 14.12 [13.28;14.48] g/l and 13.52 [12.31;14.24] mg/g on the 7th and 14th days, respectively. The differences in the level of LMWP in the liver tissue between the experimental and control groups on the 7th and 14th days did not reach statistical significance.

DISCUSSION

When interpreting the data obtained from the experiment, it is essential to consider that with diffuse purulent peritonitis, the inflammatory process affects large areas of the visceral and parietal peritoneum. In these settings, the venous outflow from most of the visceral peritoneum and its associated organs is directed into the portal vein system [19]. At the same time, the parietal surface, which has a smaller area, allows venous outflow directly into the systemic circulation.

The liver plays a vital role in detoxification and protein metabolism. It synthesizes proteins for essential bodily functions and is critical to adaptive processes. It synthesizes various blood proteins, except immunoglobulins and protein hormones. Notably, the liver produces acute-phase proteins, including protease inhibitors, which are significant in the host response to inflammation.

The concept of the study is based on the assumption that Seroguard®, a prolonged form of the p38 MAPK inhibitor, which has shown a reduction in the expression of proinflammatory cytokines in the subserosal layer in a model of aseptic peritoneal injury [11, 20] will also reduce the severity of proteolytic processes.

Печень является не только органом с активной функцией детоксикации, но это и наиболее активно участвующим в белковом обмене органом. В печени происходит синтез белков для системного использования, в том числе в процессах адаптации: синтезируется большинство белков крови (за исключением иммуноглобулинов и гормонов белковой природы), среди которых хорошо известны белки острой фазы воспаления, в том числе ингибиторы протеаз.

Концепция исследования опиралась на предположение, что исследуемый препарат «Серогард», содержащий конъюгированный на полимере ингибитор p38 MAPK, вводимый локально в брюшную полость и в доклинических исследованиях снижающий выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов в субсерозном слое на модели асептического повреждения брюшины [11, 20], позволит снизить выраженность протеолитических процессов.

Известно, что p38 MAP-киназа активируется в клетках, как при многочисленных стимулах мембранных рецепторов, так и посредством фосфорилирования МКК киназами при опосредованной активации [21]. Считаемый одним из основных стресс-активируемых внутриклеточных сигнальных каскадов, p38 MAPK стимулируется провоспалительными цитокинами (уровень продукции TNF- α и IL-1 резко возрастает под действием липополисахаридов бактерий при септических процессах), факторами роста, повышением температуры, гиперосмотическим воздействием, передавая сигналы в ядро на факторы регуляции транскрипции ДНК и стимулируя трансляцию соответствующих белков. При подавлении активности p38 MAP-киназы будет тормозиться процесс активации транскрипции в ответ на внеклеточные стимулы [21, 22]. Значимость функционирования опосредуемых p38 MAPK реакций трудно переоценить, так как каскад участвует в процессах пролиферации, дифференцировки, регуляции функции и апоптоза клетки. Лекарственная форма с мобилизацией ингибитора p38 MAPK на полимере для минимизации системного действия не демонстрировала значимых изменений системных показателей при внутрибрюшинном введении в ранее проведённых исследованиях [23].

В связи с этим, изменение уровня общего белка на 10-15% в сыворотке за счёт снижения альбуминовой фракции в первые дни моделирования гнойного перитонита в группе с введением «Серогарда» расценено как непрогнозируемая нежелательная реакция. Наиболее вероятной непосредственной причиной, исходя из знаний о малом времени жизни альбуминов в крови грызунов, могло стать снижение продукции альбуминов печенью в ранние сроки после формирования модели. При этом общий уровень белка в самой печени не претерпевает значимых изменений, соответственно можно говорить только о вероятном транзитном снижении продукции альбуминов гепатоцитами.

Эта трактовка укладывается в существующие представления о вовлеченности p38 MAPK в регуляцию синтеза белков как через основной механизм действия посредством влияния на факторы управления транскрипцией, так и опосредованно на механизм трансляции через MNK1/2/eEF2K киназы [21]. Известно, что после введения «Серогарда» в брюшную полость клиренс малых молекул ингибитора p38 MAPK, попавших в системный кровоток, происходит достаточно быстро ($T_{1/2}=1,8$ ч), в то время как мобилизованная фракция регистрируется в брюшной полости до четвертых суток [22]. Размер полимера (средневесовая молекулярная масса 15-20 kDa) препятствует абсорбции через неповреждённый мезотелий. Однако не исключается то, что в случае повреждения мезотелия при гнойном воспалительном процессе его проницаемость

It is known that p38 MAP kinase is activated in cells by various stimuli from membrane receptors and through the phosphorylation of MKK kinases-mediated activation [21]. As one of the central stress-activated intracellular signaling cascades, p38 MAPK is stimulated by proinflammatory cytokines. During septic processes, there is a significant increase in the production levels of TNF- α and IL-1 due to the stimulation of immune cells to generate proinflammatory cytokines by bacterial lipopolysaccharides, growth factors, elevated temperature, and hyperosmotic effects. The cascade transmits signals to the nucleus, regulating DNA transcription and stimulating the translation of corresponding proteins. When p38 MAP kinase activity is suppressed, the transcriptional activation process in response to extracellular stimuli is inhibited [21, 22]. The p38 MAPK pathway is crucial in regulating cell proliferation, differentiation, function, and apoptosis. Previous research found that embedding the p38 MAPK inhibitor in nanocrystal-polymer microparticles to lower systemic exposure and associated systemic adverse effects did not affect systemic exposure parameters when administered intraperitoneally [23].

In purulent peritonitis modeling, a 10-15% decrease in the albumin fraction led to an unexpected adverse reaction, causing a change in the total serum protein level. This decrease is likely due to reduced albumin production by the liver during the early stages of the model formation. Although the total protein level in the liver remains unchanged, we can attribute the decrease to a transient reduction in albumin production by hepatocytes.

This interpretation aligns with the existing understanding of the role of p38 MAPK in regulating protein synthesis, both through direct mechanisms influencing transcription control factors and indirect effects on the translation mechanism through MNK1/2/eEF2K kinases [21]. After injecting Seroguard[®] into the abdominal cavity, small molecule p38 inhibitors that enter systemic circulation are quickly eliminated with a half-life ($t_{1/2}$) of 1.8 hours. At the same time, a detectable fraction of the p38 MAPK inhibitor remains in the abdominal cavity for up to four days [22]. The size of the microparticles (15-20 kDa of average molecular weight) prevents them from being absorbed through intact mesothelium. However, if the mesothelium is damaged during a purulent inflammatory process, increased permeability can lead to an elevated concentration of the p38 MAPK inhibitor in the portal venous system [22, 24].

The albumin levels in the experimental group initially decreased temporarily. However, the levels returned to normal by the end of the first week of the study period and remained within the normal range until the end of the study period. This finding should be the focal point in studies on the safety of using Seroguard[®] for human peritonitis. However, it is unlikely that serum albumin will decrease in humans, given its average half-life of 21 days and compensatory production by the 7th day.

The fluctuations in levels of LMWP, mainly proteolysis products, in experimental peritonitis indicated the severity of the acute phase of inflammation. The portal vein receives the outflow from most of the organs involved in the inflammatory process in the abdominal cavity. Therefore, in the liver tissue, LMWP in the control group consistently remained higher than those observed in healthy animals throughout the study period. Seroguard[®] can prevent a significant increase in proteolysis activity within 3 days. However, a single administration is not

увеличивается [22, 24], что может привести к увеличению концентрации блокатора p38 MAPK в системе портальных вен.

После транзиторного снижения уровня альбуминов их уровень в основной группе нормализуется уже к концу первой недели наблюдения и остаётся в пределах нормальных значений до конца срока наблюдения. Выявленная особенность, безусловно, должна стать объектом внимания при исследованиях безопасности применения «Серогарда» при перитонитах у людей, однако вероятность снижения альбумина в сыворотке крови у людей, учитывая среднее время полужизни сывороточного альбумина в 21 день и кратковременность эффекта с компенсацией продукции к 7-ым суткам, невысока.

Динамика низкомолекулярных белков, являющихся преимущественно продуктами протеолиза при экспериментальном перитоните, отражала выраженность острой фазы воспаления. В ткани печени, в которую по воротной вене поступает отток от большей части вовлечённых в воспалительный процесс в брюшной полости органов, уровень низкомолекулярных протеинов в контрольной группе держится весь срок наблюдения стабильно выше уровня, наблюдаемого у здоровых животных. При применении «Серогарда» в сроки до 3 суток после введения препарата удаётся не допустить значительного роста активности протеолиза, однако однократного введения оказывается недостаточно, и к концу первой недели уровень низкомолекулярных протеинов в печени всё же становится выше нормы, хоть и амплитуда этого повышения меньше, чем в группе контроля. Высокий уровень низкомолекулярных протеинов в контрольной группе свидетельствовал о более высокой токсической нагрузке за счёт продуктов протеолиза на организм этих животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие экспериментального перитонита вызывает активацию протеолиза, проявляющуюся в значительном росте уровня низкомолекулярных протеинов прежде всего в печени, куда осуществляется отток крови от большинства органов брюшной полости. Это повышение без вмешательства в естественное течение гнойного воспалительного процесса происходит на всех сроках наблюдения. Также у животных с перитонитом без вмешательства в естественный процесс отмечается повышение уровня общего белка в сыворотке крови, что в совокупности с неизменной концентрацией альбуминов говорит о повышенной продукции и накоплении белков острой фазы воспаления.

При интраперитонеальном введении конъюгированного с полимером блокатора p38 MAPK происходит не только снижение уровня протеолитических процессов, отчётливо выраженное в виде достаточно низких для распространённого воспалительного процесса значений концентрации низкомолекулярных протеинов в ткани печени в ранние сроки, но и снижение продукции альбуминов гепатоцитами в срок до 3 суток после развития гнойного процесса. Влияние препарата на синтез альбуминов, которого не наблюдали в ранее проведённых исследованиях при локальных повреждениях брюшины, регистрируется на фоне сочетания таких факторов, как выраженное распространённое поражение брюшины, при котором нарушается её барьерная функция, и коротком времени полувыведения альбуминов у мелких грызунов. Тем не менее, несмотря на T_{1/2} альбуминов у людей в среднем в 10 раз более длительное в сравнении с менее чем 2 суток у крыс, этот факт должен стать объектом внимания при оценке параметров безопасности в клинических исследованиях при распространённом гнойном перитоните у людей.

sufficient. By the end of the first week, the level of low molecular weight proteins in the liver becomes higher than normal, although the amplitude of this increase is less than in the control group. The elevated levels of LMWP in the control group suggested a more significant toxic burden from proteolysis by-products.

CONCLUSION

Experimental peritonitis causes proteolysis activation, which significantly increases the level of LMWP, mainly in the liver, receiving blood from most abdominal organs. This increase occurs throughout the study without affecting the purulent inflammatory process. Additionally, in experimental peritonitis, there is an increase in the total serum protein level, indicating increased production and accumulation of acute-phase proteins, along with a constant concentration of albumin.

When a p38 MAPK inhibitor embedded in microparticles is administered intraperitoneally, there is a decrease in the level of proteolytic processes, leading to low concentrations of LMWP in liver tissue during the early stages of the inflammatory process. Additionally, there is a decrease in the albumin production by hepatocytes for up to 3 days after developing a purulent process. The Seroguard® influence on albumin synthesis, not reported in previous studies with local damage to the peritoneum, is observed in the settings of severe widespread damage to the peritoneum, impairing its barrier function and a short half-life of albumin in small rodents. Although the half-life of albumin in humans is, on average, 10 times longer compared to less than 2 days in rats, this should be considered when evaluating safety parameters in clinical trials for diffuse purulent peritonitis in humans.

Considering the role of proteolysis in systemic disorders and multiple organ failure in extensive injuries, a decrease in proteolysis in the abdominal organs when using Seroguard® can significantly improve the treatment of systemic complications in diffuse purulent processes in the abdominal cavity.

Учитывая вклад протеолиза в риск системных нарушений с развитием полиорганной недостаточности при обширных повреждениях, снижение протеолиза в органах брюшной полости при применении «Серогарда» может стать значимым доводом

для достижения успехов в терапии системных осложнений при распространённых гнойных процессах в брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд БР (ред.), Кириенко АИ (ред.), Хачатрян НН (ред.) *Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. 2-е издание, переработанное и дополненное*. Москва, РФ: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. 168 с.
2. Аюшинова НИ, Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Григорьев ЕГ Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(4):115-8.
3. Liao S, Lin Y, Liu L, Yang S, Lin Y, He J, Shao Y. ADAM10-a "multitasker" in sepsis: Focus on its posttranslational target. *Inflamm Res*. 2023;72(3):395-423. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01673-0>
4. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352-64. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
5. Rao S, Grover M. Intestinal proteases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(6):472-8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000972>
6. Коханов АВ, Кчибеков ЭА, Луцева ОА, Мусагалиев АА. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:78.
7. Нестерова ИВ, Колесникова НВ, Чудилова ГА, Ломтатидзе ЛВ, Ковалёва СВ, Евлевский АА. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на старых «игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015;36(4):257-65.
8. Bond JS. Proteases: History, discovery, and roles in health and disease. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1643-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004156>
9. Newton K, Dixit VM, Nobuhiko K. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*. 2021;374(6571):1076-80. <https://doi.org/10.1126/science.abi5934>
10. Zhang X, Liu H, Hashimoto K, Yuan S, Zhang J. The gut-liver axis in sepsis: Interaction mechanisms and therapeutic potential. *Crit Care*. 2022;26(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04090-1>
11. Shurygina I, Trukhan I, Dremina N, Shurygin M. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York, USA; 2023. p. 99-122.
12. Zhang HW, Ding JD, Zhang ZS, Zhao SS, Duan KY, Zhu BQ, et al. Critical role of p38 in spinal cord injury by regulating inflammation and apoptosis in a rat model. *Spine*. 2020;45(7):E355-E363. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003282>
13. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Чепурных ЕЕ. Способ лечения энтеральной недостаточности при воспалительных и травматических повреждениях брюшины. Патент Российской Федерации № 2749435. 10.06.2021.
14. Крылов Н, Рыбин В. Спайки в брюшной полости: существуют ли эффективные методы их профилактики? *Врач*. 2014;11:2-5.
15. Чепурных ЕЕ, Шурыгина ИА, Фадеева ТВ, Григорьев ЕГ. Способ моделирования перитонита. Патент Российской Федерации № 2716482. 11.03.2020.
16. diZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: diZerega GS. (eds.) *Peritoneal surgery*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2006. p. 3-38.
17. Pestel S, Beltz HW, Claar P, Lind H, Mischnick M, Raquet E, et al. FVIII half-life extension by coadministration of a D'D3 albumin fusion protein in mice, rabbits, rats, and monkeys. *Blood Adv*. 2020;4(9):1870-80. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000999>

REFERENCES

1. Gelfand BR (red.), Kirienko AI (red.), Khachatryan NN (red.) *Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [Abdominal surgical infection: Russian national recommendations. 2nd edition, revised and expanded]*. Moscow, RF: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. 168 p.
2. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Grigoriev EG. Gospital'naya epidemiologiya spaechnoy bolezni bryushnoy polosti [Hospital epidemiology of abdominal adhesive disease]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016;1(4):115-8.
3. Liao S, Lin Y, Liu L, Yang S, Lin Y, He J, Shao Y. ADAM10-a "multitasker" in sepsis: Focus on its posttranslational target. *Inflamm Res*. 2023;72(3):395-423. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01673-0>
4. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352-64. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
5. Rao S, Grover M. Intestinal proteases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(6):472-8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000972>
6. Kokhanov AV, Kchibekov EA, Lutseva OA, Musagaliev AA. Urovni syvorotochnogo ferritina i termostabil'noy fraktsii al'bimina v krvi u bol'nykh appendikulyarnym peritonitom [Levels of serum ferritin and thermostable fraction of albumin in the blood in patients with appendiceal peritonitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:78.
7. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Kovalyova SV, Evlevskiy AA. Neytrofil'nye granulotsity: novyy vzglyad na starykh «igrokov» na immunologicheskom pole [Neutrophil granulocytes: A new look at old "players" in the immunological field]. *Immunologiya*. 2015;36(4):257-65.
8. Bond JS. Proteases: History, discovery, and roles in health and disease. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1643-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004156>
9. Newton K, Dixit VM, Nobuhiko K. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*. 2021;374(6571):1076-80. <https://doi.org/10.1126/science.abi5934>
10. Zhang X, Liu H, Hashimoto K, Yuan S, Zhang J. The gut-liver axis in sepsis: Interaction mechanisms and therapeutic potential. *Crit Care*. 2022;26(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04090-1>
11. Shurygina I, Trukhan I, Dremina N, Shurygin M. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York, USA; 2023. p. 99-122.
12. Zhang HW, Ding JD, Zhang ZS, Zhao SS, Duan KY, Zhu BQ, et al. Critical role of p38 in spinal cord injury by regulating inflammation and apoptosis in a rat model. *Spine*. 2020;45(7):E355-E363. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003282>
13. Shurygina IA, Shurygin MG, Chepurnykh EE. Sposob lecheniya enteral'noy nedostatocchnosti pri vospalitel'nykh i travmaticheskikh povrezhdeniyakh bryushiny [Method for treating enteral insufficiency in inflammatory and traumatic injuries of the peritoneum]. Patent Rossiyskoy Federatsii № 2749435. 10.06.2021.
14. Krylov N, Rybin V. Spayki v bryushnoy polosti: sushchestvuyut li effektivnye metody ikh profilaktiki [Adhesions in the abdominal cavity: are there effective methods for their prevention]? *Vrach*. 2014;11:2-5.
15. Chepurnykh EE, Shurygina IA, Fadeeva TV, Grigor'ev EG. Sposob modelirovaniya peritonit [Method for modeling peritonitis]. Patent Rossiyskoy Aederatsii № 2716482. 11.03.2020.
16. diZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: diZerega GS. (eds.) *Peritoneal surgery*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2006. p. 3-38.
17. Pestel S, Beltz HW, Claar P, Lind H, Mischnick M, Raquet E, et al. FVIII half-life extension by coadministration of a D'D3 albumin fusion protein in mice, rabbits, rats, and monkeys. *Blood Adv*. 2020;4(9):1870-80. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000999>

18. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Agren A, Magnusson M, Sparrelid E, Rooyackers O, Wernerman J. Fibrinogen and albumin synthesis rates in major upper abdominal surgery. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276775>
19. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum*. 2016;1(3):145-58. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0015>
20. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Granina GB, Zelenin NV. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*. 2012;6(2):232-7.
21. Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. p38 signalling pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1003. <https://doi.org/10.3390/ijms22031003>
22. Canovas B, Nebreda AR. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(5):346-66. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00322-w>
23. Шурыгина ИА, Аюшинова НИ, Родионова ЛВ, Чепурных ЕЕ, Шурыгин МГ. Изучение гепатотоксичности и нефротоксичности нового противовоспалительного препарата (экспериментальное исследование). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):92-6. https://doi.org/10.12737/article_59f03600d074b4.31010834
24. Фадеева ТВ, Шурыгина ИА, Дремина НН, Ветехина АВ, Чепурных ЕЕ, Шурыгин МГ. Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;4:128-33.
18. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Agren A, Magnusson M, Sparrelid E, Rooyackers O, Wernerman J. Fibrinogen and albumin synthesis rates in major upper abdominal surgery. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276775>
19. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum*. 2016;1(3):145-58. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0015>
20. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Granina GB, Zelenin NV. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*. 2012;6(2):232-7.
21. Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. p38 signalling pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1003. <https://doi.org/10.3390/ijms22031003>
22. Canovas B, Nebreda AR. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(5):346-66. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00322-w>
23. Shurygina IA, Ayushinova NI, Rodionova LV, Chepurnykh EE, Shurygin MG. Izuchenie gepatotoksichnosti i nefrotoksichnosti novogo protivospaechnogo preparata (eksperimental'noe issledovanie) [Study of hepatotoxicity and nephrotoxicity of a new anti-adhesion drug (experimental study)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):92-6. https://doi.org/10.12737/article_59f03600d074b4.31010834
24. Fadeeva TV, Shurygina IA, Dremina NN, Vetokhina AV, Chepurnykh EE, Shurygin MG. Baktarial'naya translokatsiya pri eksperimental'nom peritonite [Bacterial translocation in experimental peritonitis]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2019;4:128-33.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шурыгин Михаил Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Scopus ID: 36159014400
 ORCID ID: 0000-0001-5921-0318
 SPIN-код: 6638-5630
 Author ID: 484911
 E-mail: mshurygin@gmail.com

Богородская Светлана Леонидовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: JZK-6695-2024
 Scopus ID: 25651703400
 ORCID ID: 0000-0002-2471-4230
 SPIN-код: 1457-6856
 Author ID: 635889
 E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

Чепурных Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, учёный секретарь, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; доцент кафедры факультетской хирургии, Иркутский государственный медицинский университет

Scopus ID: 57221861398
 ORCID ID: 0000-0002-3197-4276
 SPIN-код: 6020-9356
 Author ID: 220736
 E-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru

Родионова Любовь Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: S-3053-2016
 Scopus ID: 57219936626
 ORCID ID: 0000-0002-5080-9225
 SPIN-код: 7467-1670
 Author ID: 92385
 E-mail: greidmacho@yandex.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Shurygin Mikhail Gennadievich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Scopus ID: 36159014400
 ORCID ID: 0000-0001-5921-0318
 SPIN: 6638-5630
 Author ID: 484911
 E-mail: mshurygin@gmail.com

Bogorodskaya Svetlana Leonidovna, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: JZK-6695-2024
 Scopus ID: 25651703400
 ORCID ID: 0000-0002-2471-4230
 SPIN: 1457-6856
 Author ID: 635889
 E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

Chepurnykh Elena Evgenievna, Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Faculty Surgery, Irkutsk State Medical University

Scopus ID: 57221861398
 ORCID ID: 0000-0002-3197-4276
 SPIN: 6020-9356
 Author ID: 220736
 E-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru

Rodionova Lyubov Viktorovna, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: S-3053-2016
 Scopus ID: 57219936626
 ORCID ID: 0000-0002-5080-9225
 SPIN: 7467-1670
 Author ID: 92385
 E-mail: greidmacho@yandex.ru

Самойлова Лилия Григорьевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Scopus ID: 57221874558
ORCID ID: 0000-0003-4482-6130
SPIN-код: 9380-2988
Author ID: 693413
E-mail: popovalg@mail.ru

Шурыгина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: B-4059-2018
Scopus ID: 36244455300
ORCID ID: 0000-0003-3980-050X
SPIN-код: 6745-5426
Author ID: 161435
E-mail: irinashurygina@gmail.com

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского научного центра хирургии и травматологии по теме «Исследование патогенеза репаративного процесса и разработка способов воздействия на патологический процесс при хирургической, травматологической патологии» (№ госрегистрации – 122022200212-6). Финансовой поддержки со стороны компаний производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Богородская Светлана Леонидовна

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, а/я 12

Тел.: +7 (3952) 290336
E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМГ, БСЛ
Сбор материала: ЧЕЕ, РЛВ, СЛГ
Статистическая обработка данных: ШМГ, БСЛ
Анализ полученных данных: ШМГ, БСЛ, ЧЕЕ, РЛВ, СЛГ, ШИА
Подготовка текста: БСЛ
Редактирование: ШМГ, ЧЕЕ, ШИА
Общая ответственность: ШМГ

Поступила 07.03.24
Принята в печать 29.08.24

Samoylova Liliya Grigorievna, Junior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Scopus ID: 57221874558
ORCID ID: 0000-0003-4482-6130
SPIN: 9380-2988
Author ID: 693413
E-mail: popovalg@mail.ru

Shurygina Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: B-4059-2018
Scopus ID: 36244455300
ORCID ID: 0000-0003-3980-050X
SPIN: 6745-5426
Author ID: 161435
E-mail: irinashurygina@gmail.com

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

The research was carried out in accordance with the research plan of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology «Study of the pathogenesis of the reparative process and development of methods of influencing the pathological process in surgical and traumatological pathology» (state registration number – 122022200212-6). 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:

Bogorodskaya Svetlana Leonidovna

Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, post office box 12

Тел.: +7 (3952) 290336
E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMG, BSL
Data collection: ChEE, RLV, SLG
Statistical analysis: ShMG, BSL
Analysis and interpretation: ShMG, BSL, ChEE, RLV, SLG, ShIA
Writing the article: BSL
Critical revision of the article: ShMG, ChEE, ShIA
Overall responsibility: ShMG

Submitted 07.03.24
Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-427-438

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Ю.В. БЫКОВ^{1,2}, А.Н. ОБЕДИН^{1,3}, В.В. ФИШЕР^{1,4}, Е.В. ВОЛКОВ^{1,5}, О.В. ЗИНЧЕНКО¹, А.А. МУРАВЬЁВА¹, И.В. ЯЦУК^{1,6}

¹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация,

² Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Российская Федерация

³ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ Шпаковская районная больница, Михайловск, Российская Федерация

⁵ Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

⁶ Ставропольская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Ставрополь, Российская Федерация

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – тяжёлое заболевание среди детей и подростков с высоким риском инвалидизации. Проведён обзор литературных данных по проблематике интенсивной терапии ОНМК у детей и подростков. Поиск информации проводился по базам данных PubMed, Science Direct, eLibrary с использованием ключевых слов: «острое нарушение мозгового кровообращения», «инсульт», «дети», «клинические проявления», «интенсивная терапия». В обзор включены источники за последние 10 лет (2014-2024 гг.). Критериями включения работ в обзор были: наличие описания клинических проявлений и особенностей интенсивной терапии ОНМК в детском и подростковом возрасте. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по клинике и лечению инсульта у взрослых пациентов. К основным факторам риска ОНМК в детском возрасте относят серповидно-клеточную анемию, сердечно-сосудистые заболевания, онкологическую патологию и генетические нарушения. Проявления инсульта у детей и подростков характеризуются не специфичностью клинических проявлений. Утверждённых протоколов лечения ОНМК для детей не существует, клинических исследований при данной патологии проведено недостаточно. Аспекты интенсивной терапии инсульта в педиатрической практике экстраполированы из результатов по взрослому населению. Особенности неотложной помощи при данной патологии у детей, в первую очередь, зависят от вида ОНМК: артериальный ишемический инсульт, геморрагический инсульт, венозный тромбоз синуса головного мозга или инсульт на фоне серповидно-клеточной анемии. Интенсивная терапия должна проводиться в условиях отделения анестезиологии и реанимации, быть направлена на стабилизацию витальных функций и поддержание церебральной перфузии. Разработка собственных протоколов по интенсивной терапии инсульта детей и подростков улучшит качество оказания экстренной помощи данному контингенту пациентов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, дети и подростки, клинические проявления, интенсивная терапия.

Для цитирования: Быков ЮВ, Обедин АН, Фишер ВВ, Волков ЕВ, Зинченко ОВ, Муравьёва АА, Яцук ИВ. Острое нарушение мозгового кровообращения в детском возрасте: клинические проявления и интенсивная терапия. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):427-38. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-427-438>

ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN CHILDREN: CLINICAL PRESENTATION AND INTENSIVE CARE MANAGEMENT

YU.V. BYKOV^{1,2}, A.N. OBEDIN^{1,3}, V.V. FISCHER^{1,4}, E.V. VOLKOV^{1,5}, O.V. ZINCHENKO¹, A.A. MURAVYOVA¹, I.V. YATSUK^{1,6}

¹ Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital named after G.K. Filippky, Stavropol, Russian Federation

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russian Federation

⁴ Shpakovskaya District Hospital, Михайловск, Russian Federation

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

⁶ Stavropol City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russian Federation

Acute cerebrovascular accident (CVA) is a severe condition in children and adolescents with a high risk of disability. A literature review was carried out on intensive stroke care in children and adolescents using databases such as PubMed, Science Direct, and eLibrary. The search utilized keywords such as "acute cerebrovascular accident", "stroke", "children", "clinical manifestations", and "intensive care". The review includes sources for the last 10 years (2014-2024). The inclusion criteria consisted of descriptions of clinical manifestations and intensive care management for stroke in childhood and adolescence. The exclusion criteria referred to articles on the clinical presentation and treatment of stroke in adult patients. The main factors for stroke in childhood include sickle cell anemia, cardiovascular diseases, cancer pathology, and genetic disorders. The manifestations of stroke in children and adolescents have nonspecific clinical features. There are currently no approved protocols for the treatment of stroke in children, and there are insufficient clinical studies for this condition. Therefore, pediatric practice often extrapolates aspects of intensive care for stroke from the adult population. The type of stroke, such as arterial ischemic stroke (AIS) or hemorrhagic stroke (HS), cerebral venous sinus thrombosis, or stroke due to sickle cell anemia, determines the emergency care required for children. Intensive therapy should be carried out in a pediatric intensive care unit (PICU), focusing on stabilizing vital functions and maintaining optimal cerebral perfusion pressure. Developing specific protocols for intensive stroke

treatment in children and adolescents is necessary to improve the quality of emergency care for this patient population.

Keywords: Cerebrovascular accident, stroke, children and adolescents, clinical manifestations, intensive care.

For citation: Bykov YuV, Obedin AN, Fisher VV, Volkov EV, Zinchenko OV, Muravyova AA, Yatsuk IV. Ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya v detskom vozraste: klinicheskie proyavleniya i intensivnaya terapiya [Acute cerebrovascular accident in children: Clinical presentation and intensive care management]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):427-38. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-427-438>

ВВЕДЕНИЕ

Хотя ОНМК обычно считается заболеванием взрослого и пожилого населения, оно также встречается и у детей, что приводит к значительной заболеваемости и смертности в данной возрастной группе [1, 2]. Инсульт в детском и подростковом возрасте часто диагностируется с опозданием, вызывая тяжёлую инвалидность, снижая качество жизни, что приводит к серьёзным социально-экономическим последствиям [2-4]. Актуальность проблемы ОНМК в педиатрической практике объясняется тем, что данная патология входит в десятку основных причин летальности среди детей от 1 года [5-7]. Оптимизация стратегий лечения при этой патологии имеет важное значение для улучшения клинических результатов в педиатрической практике [3].

Количество диагностированных случаев инсульта у детей увеличивается с каждым годом [6]. Оценить чёткую распространённость ОНМК у детей в Российской Федерации крайне проблематично, потому что регистр таких пациентов в масштабах страны не учитывается, а статистические данные основаны на относительно небольшом количестве случаев [3, 4]. Так, совокупная заболеваемость артериальным ишемическим инсультом (АИИ) и геморрагическим инсультом (ГИ) имеет разброс в пределах 1,3-13,0 детей на 100000 детского населения (до 18 лет) [2-4, 6, 8]. Показано, что частота заболеваемости ОНМК выше у новорождённых, чем у детей старшего возраста примерно в 6 раз: 1/3500 живорождений против 1-2/100000 в год [1, 5, 7]. У грудных детей (>30 дней, но <1 года) наблюдается самая высокая частота ОНМК, включая АИИ и ГИ [1]. Повышенный риск инсульта также имеют дети 3-5 лет, на которых приходится 38% от общего числа всех диагностированных ОНМК в детском возрасте (0,38/100000 в год) [7, 9]. ОНМК чаще диагностируется у мальчиков, чем у девочек, и риск возникновения заболевания вновь повышается в подростковом возрасте (от 15 до 18 лет) с частотой заболеваемости 0,48-0,6/100000 в год [1, 7, 9]. ГИ составляют почти половину всех ОНМК у детей (с преобладанием субарахноидальных кровоизлияний) что приводит к значительной инвалидизации и смертности [1]. Показано, что у 60-90% детей с ОНМК в дальнейшем отмечается стойкий неврологический дефицит [1, 10]. Инсульты входят в десятку основных причин детской смертности, при этом уровень летальности достигает 10-30% при АИИ и 25-50% при ГИ [3, 10, 11].

ВИДЫ ИНСУЛЬТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

На сегодняшний день нет единой классификации инсультов в детском возрасте [7]. ОНМК по этиологической причине у детей можно разделить на ишемические инсульты, к которым относятся АИИ, венозные тромбозы синусов головного мозга (ВТСГМ) и ГИ [1, 7]. Кроме этого, по временному фактору, ОНМК подразделяются на перинатальные, возникающие между 20 неделями внутриутробной жизни и 28-м днём постнатального периода, и детские, диагностируемые в возрасте от 29 дней до 18 лет [1, 3, 7].

INTRODUCTION

Although CVA are generally considered a disease of the adult and elderly population, they also occur in children, resulting in significant morbidity and mortality in this age group [1, 2]. Stroke in childhood and adolescence is often diagnosed late, causing severe disability and reducing quality of life, which leads to serious socio-economic consequences [2-4]. The relevance of the problem of stroke in pediatric practice is highlighted by the fact that this pathology is one of the ten leading causes of mortality among children over 1 year of age [5-7]. Therefore, optimizing treatment strategies for this pathology is essential to improve clinical outcomes in pediatric practice [3].

The number of diagnosed cases of stroke in children increases every year [6]. Assessing the exact prevalence of stroke in children in the Russian Federation is highly challenging due to the lack of a nationwide registry for such patients, and the statistical data are based on a relatively small number of cases. [3, 4]. Thus, the cumulative incidence of AIS and HS ranges from 1.3 to 13.0 children per 100,000 pediatric population (under 18 years of age) [2-4, 6, 8]. It has been demonstrated that the rate of stroke is about six times higher in newborns compared to older children: 1 in 3500 live births versus 1-2 in 100,000 annually. [1, 5, 7]. Infants older than 30 days but younger than one year have the highest incidence of stroke, including AIS and HS [1]. Children aged 3-5 years also have an increased risk of stroke, accounting for 38% of the total number of all diagnosed strokes in childhood (0.38/100,000 per year) [7, 9]. CVA are more often diagnosed in boys than in girls, and the risk of the disease increases again in adolescence (from 15 to 18 years), with an incidence rate of 0.48-0.6/100,000 per year [1, 7, 9]. HS accounts for almost half of all strokes in children (with a predominance of subarachnoid hemorrhages), which leads to significant disability and mortality [1]. It has been shown that 60-90% of children with stroke subsequently experience persistent neurological deficits [1, 10]. Strokes are among the top ten leading causes of child mortality, with the mortality rate reaching 10-30% in AIS and 25-50% in HS [3, 10, 11].

TYPES OF STROKES IN PEDIATRIC PRACTICE

There is no standardized classification of strokes in childhood [7]. Strokes in children can be categorized based on their cause, and they can be categorized into ischemic strokes, including AIS, cerebral venous sinus thrombosis (CVST), and HS [1, 7]. They can also be classified based on the age when the stroke occurs, as perinatal strokes, which occur between 20 weeks of gestation and 28 days of postnatal life, and pediatric strokes, which are diagnosed in infants aged 29 days to 18 years [1, 3, 7]. According to the ICD-10 (International Classification of Diseases 10th Revision), in neonatology, the abbreviation ACVA is

Согласно МКБ 10 в неонатологии больше не применяется диагноз и аббревиатура ОНМК, а указывается точный диагноз, например – «внутрижелудочковое кровоизлияние с геморрагическим инсультом». Существует условное разделение ОНМК на периоды течения заболевания: 1) острейший – первые 5 суток с момента атаки; 2) острый – до 21 дня; 3) период умеренной стабилизации неврологического дефицита или, наоборот, ухудшения состояния ребёнка; 4) восстановительный период с постепенным регрессом патологической симптоматики [7].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Если большинство ОНМК у взрослых обусловлено атеросклерозом, вследствие гиперлипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и ожирения, то ОНМК у детей имеют иную (гетерогенную) этиологию и факторы риска [1, 8]. Например, АИИ в педиатрической практике может быть вызван несколькими причинами, вызывающими тромбоз эмболическую окклюзию сосудов головного мозга и активацию сложного каскада событий, приводящих к необратимому повреждению нейронов [12].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

АИИ может быть вызван врождёнными и приобретёнными кардиологическими заболеваниями в детском возрасте [1, 7]. Врождённые пороки сердца являются важным фактором риска развития ОНМК, и при этом риск ишемического или геморрагического ОНМК у таких детей увеличивается в 19 раз [1, 7]. У детей с АИИ к основным триггерам относят: дефекты атриовентрикулярной перегородки, аритмии и кардиомиопатии, применение антикоагулянтов, ревмокардиты, тромботический эндокардит и др. [1, 4, 13]. Также наиболее распространёнными факторами риска АИИ в детском возрасте являются артериопатии, риск повторного инсульта при которых увеличивается в 5 раз [1].

Серповидно-клеточная анемия (СКА)

Ишемические и геморрагические ОНМК являются важными причинами заболеваемости и смертности при СКА, распространённость которой в детском возрасте оценивается в 4% [1, 4, 8]. Дети с СКА подвергаются высокому риску развития васкулопатии, обычно внутренней сонной и средней мозговой артерий, что подвергает их повышенной частоте развития ОНМК, особенно АИИ [1].

Венозный тромбоз синуса головного мозга (ВТСГМ)

ВТСГМ является редкой, но важной причиной инсульта у детей [1]. Тромбоз синуса приводит к повышению венозного давления в головном мозге, что вызывает вторичную ишемию и инфаркт, также может произойти геморрагическая трансформация [1]. Частота ВТСГМ составляет 0,67 случаев на 100000 педиатрических пациентов, из них 43% составляют новорождённые и 54% дети в возрасте <1 года [1]. Ведущими причинами ВТСГМ являются инфекции головного мозга, такие как средний отит, синусит и перiorбитальные инфекции [1, 4]. В перинатальном периоде частыми триггерами ОНМК служат обезвоживание и гипоксическая энцефалопатия [1, 4].

Иные факторы

У большинства детей с ГИ наблюдаются сосудистые аномалии с последующими гематологическими нарушениями и коагулопатиями [1]. ГИ в детском возрасте часто возникают на фоне сосудистых пороков развития, возникают из-за генетических нарушений или имеют врождённый характер (например, артерио-

no longer used, and an exact diagnosis is indicated, for example, "intraventricular hemorrhage with hemorrhagic stroke". Strokes can be categorized based on the time elapsed since the onset of the attack into the following stages: 1) acute – the first 5 days after the attack; 2) subacute – within 21 days; 3) a period of moderate stabilization or worsening of the child's neurological condition; 4) recovery period with a gradual reduction of abnormal symptoms [7].

ETIOLOGY AND RISK FACTORS

most strokes in adults are caused by atherosclerosis due to hyperlipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, and obesity. Strokes in children have different (heterogeneous) etiology and risk factors [1, 8]. For example, in pediatric practice, acute ischemic stroke can be caused by several factors, leading to blood clot formation in the brain's blood vessels and triggering a series of events that result in permanent damage to the neurons [12].

Cardiovascular comorbidities

AIS can be caused by congenital and acquired cardiac diseases in childhood [1, 7]. Congenital heart defects are an essential risk factor for the development of stroke, increasing the risk of ischemic or hemorrhagic stroke in such children by 19 times [1, 7]. In children with AIS, the primary triggers include atrioventricular septal defects, arrhythmias, cardiomyopathy, the use of anticoagulants, rheumatic carditis, thrombotic endocarditis, etc. [1, 4, 13]. The most common risk factor for AIS in childhood is arteriopathy, which increases the risk of recurrent stroke by 5 times [1].

Sickle cell anemia (SCA)

Ischemic and hemorrhagic strokes are significant contributors to illness and death in individuals with SCA. The prevalence of SCA in childhood is estimated at 4% [1, 4, 8]. Children with SCA face a high risk of developing vasculopathy, typically affecting the internal carotid and middle cerebral arteries, which increases their chances of experiencing a stroke, particularly AIS [1].

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST)

CVST is an uncommon but critical condition characterized by the presence of blood clots in the dural venous sinuses, which are the veins responsible for draining blood from the brain [1]. Sinus thrombosis can lead to increased venous pressure in the brain, resulting in secondary ischemia, infarction, and potential hemorrhagic transformation [1]. The incidence of CVST is 0.67 cases per 100,000 pediatric patients, with 43% occurring in newborns and 54% in children under 1 year of age [1]. The primary causes of CVST include brain infections such as otitis media, sinusitis, and periorbital infections [1, 4]. Dehydration and hypoxic encephalopathy are common triggers for CVST during the perinatal period [1, 4].

Other factors

Vascular abnormalities are common in children with HS and can lead to hematological disorders and coagulopathies [1]. HS often occurs in the background of vascular lesions, some of which are hereditary and have a genetic basis, such as arte-

нозные мальформации) [4]. Инсульты у детей могут возникать как на фоне онкологической патологии, так и в результате проведения лучевой или химиотерапии [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Несмотря на то, что инсульт в детском возрасте может проявляться, как и у взрослых, характерными локальными симптомами (гемипарез, нарушение речи и зрения, атаксия) [1, 2, 13, 14], проявления ОНМК в этой группе сильно зависят от возраста ребёнка и часто бывают неспецифическими [1, 8]. Очаговые признаки (онемение или слабость) являются наиболее распространёнными клиническими проявлениями в начале заболевания во всех возрастных группах [15]. У пациентов с АИИ в возрасте от 29 дней до 16 лет в 85% наблюдается очаговая симптоматика, у 72% – гемипарез, у значительного числа асимметрия лицевой мускулатуры и нарушение речи [1, 2, 15]. У 61% детей диагностируются нарушение уровня сознания, головная боль и рвота, у 29% пациентов – судороги [1, 15]. В первые месяцы жизни частыми клиническими признаками являются именно судороги и нарушения мышечного тонуса, в то время как очаговые симптомы и признаки энцефалопатии могут встречаться в меньшем количестве случаев [1, 2, 13-16]. У детей с ВТСГМ наблюдаются едва выраженные клинические симптомы [1]. У новорождённых, которые составляют самый большой процент пациентов с ОНМК, часто отмечаются нервные тики, раздражительность и артериальная гипотония, очаговая симптоматика: гемипарез, нарушение зрения, атаксия и нарушение глотания [1, 8].

Дети с ГИ имеют ту же симптоматику, что и взрослые: у более половины из них выявляется головная боль или рвота [1]. У значительного числа детей с ГИ наблюдаются судороги и нарушения сознания, а также очаговые неврологические нарушения, такие как гемипарез или афазия [1].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

С учётом неспецифических проявлений ОНМК в детском возрасте необходимо чётко подходить к вопросам дифференциальной диагностики [1, 2, 17]. Почти у 21-76% детей с острым очаговым неврологическим дефицитом среди других возможных причин диагностируется мигрень, фокальные судороги, демиелинизирующие заболевания, конверсионные расстройства и опухоли ЦНС [2, 18]. У детей гетерогенная этиология в сочетании с вариabельными клиническими проявлениями приводит к задержке диагностики, что увеличивает количество осложнений и процент смертности [7, 8, 11]. У детей часто бывает запоздалая диагностика инсульта: рандомизированные клинические исследования (РКИ) показывают, что среднее время от появления симптомов до постановки диагноза АИИ составляет >20 часов [11, 15]. При первоначальной госпитализации ребёнка в стационар диагноз ОНМК был заподозрен только у 26-38% детей [1, 11].

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Общая проблематика

Инсульт у детей, как и у взрослых, требует грамотной неотложной медицинской помощи для достижения максимального благоприятного исхода [1]. У взрослого населения диагностика и интенсивная терапия инсульта понятны, они основаны на относительном единообразии клинических проявлений, чётких алгоритмах и имеют надёжную доказательную базу [2, 8]. В педиатрической практике на сегодняшний день нет клинических стандартов

риovenous malformations [4]. Strokes in children can occur as a result of oncological pathology, radiation, or chemotherapy [4].

CLINICAL PRESENTATION

It is important to note that stroke in childhood can exhibit similar local symptoms to those seen in adults, such as hemiparesis, speech and vision impairment, and ataxia [1, 2, 13, 14]. However, the manifestations of stroke in children are age-dependent and are often nonspecific [1, 8]. Focal signs like numbness or weakness are the most common clinical presentations at the onset of the disease across all age groups [15]. In children aged from 29 days to 16 years with AIS, 85% present with focal symptoms, 72% with hemiparesis, and a significant number show asymmetry of facial muscles and speech impairment [1, 2, 15]. 61% of children are diagnosed with altered levels of consciousness, headache, and vomiting, and 29% with convulsions [1, 15]. Among infants, convulsions and muscle tone disorders are common clinical signs, with fewer cases displaying focal neurological deficits and signs of encephalopathy [1, 2, 13-16]. Children with CVST tend to have mild clinical symptoms [1]. Newborns, who make up the most significant percentage of stroke patients, often experience muscle spasms and twitching, irritability, arterial hypotension, and focal neurological deficits such as hemiparesis, visual impairment, ataxia, and dysphagia [1, 8].

Children with HS exhibit symptoms similar to adults, with over half of them experiencing headaches or vomiting [1]. A significant number of children with HS also suffer from seizures, changes in consciousness, and focal neurological deficits such as hemiparesis or aphasia [1].

DIAGNOSTICS

When dealing with the nonspecific symptoms of stroke in children, it is essential to carefully consider the aspects of differential diagnosis [1, 2, 17]. Approximately 21-76% of children presenting with acute focal neurological deficits are initially diagnosed with conditions such as migraine, focal seizures, demyelinating diseases, conversion disorders, and central nervous system tumors, among other potential causes [2, 18]. The varied etiology and diverse clinical presentations in children often result in delayed diagnosis, leading to an increased risk of complications and mortality [7, 8, 11]. Diagnosis of stroke is frequently delayed in children, with findings from randomized clinical trials (RCTs) indicating that the average time from symptom onset to diagnosis of acute ischemic stroke is over 20 hours [11, 15]. Interestingly, during a child's initial hospitalization, stroke as a diagnosis was only suspected in 26-38% of cases [1, 11].

INTENSIVE CARE MANAGEMENT

General considerations

Stroke in children, just like in adults, requires immediate and skilled medical attention to achieve the best possible outcome [1]. While the diagnosis and intensive treatment of stroke in adults is based on precise algorithms and a reliable evidence base due to the relative uniformity of clinical manifestations [2, 8], the same approach cannot be applied to pediatric practice [2, 3, 7]. There are no established clinical standards for the

лечения ОНМК [2, 3, 7]. Проведено лишь ограниченное число РКИ по лечению инсульта у детей и подростков [4]. Стремясь улучшить лечение ОНМК у детей, протоколы неотложного лечения инсультов были экстраполированы от взрослых, хотя этиопатогенез инсульта у детей имеет кардинальные отличия [1, 4, 8, 11].

Рекомендации Американской кардиологической ассоциации от 2008 года у детей предлагают внутривенную антикоагулянтную терапию в течение 3-6 месяцев в сочетании с пероральным антикоагулянтным лечением у пациентов с экстракраниальной диссекцией [2, 3, 7]. Подходы к терапии ОНМК у детей и подростков, в первую очередь, определяются этиологией инсульта, что является сложной задачей, поскольку имеется недостаточно данных, подтверждающих эффективность вмешательств, и интенсивная терапия основана, в первую очередь, на мнении экспертов (за исключением детей с СКА) [10, 11].

Основные аспекты интенсивной терапии

Интенсивная терапия у детей с ОНМК должна проводиться в условиях детских отделений анестезиологии и реанимации (ОАИР), желательно на базах специализированного (неврологического) стационара [1]. Дети с ОНМК обычно находятся под наблюдением в ОАИР в течение как минимум 24 часов после начала атаки и получают общую нейропротекторную и нейрокритическую поддерживающую терапию [19, 20, 21]. Обязательно необходимо обеспечить венозный доступ [1]. В случаях подтвержденного ГИ, наличия тошноты или рвоты или других признаков повышенного внутричерепного давления (ВЧД), изголовье кровати следует поднять на 30° и держать голову ребёнка по средней линии, чтобы стимулировать венозный отток [1, 19]. Детям в тяжёлом/критическом состоянии требуется ряд обследований для оказания экстренной помощи, включая электроэнцефалографию, индивидуальную визуализацию головного мозга, необходима стабилизация гемодинамических нарушений и дыхательных расстройств [20, 21]. Важно поддерживать нормотермию и купировать лихорадку жаропонижающими средствами (парацетамол 10-15 мг/кг), избегать гипоксии и гиперкапнии (подача увлажнённого кислорода через лицевую маску или интраназальные канюли) [1].

Особенности интенсивной терапии АИИ

Интенсивная терапия детского АИИ включает стратегии, направленные на борьбу с артериальной гипертензией и гипотензией, гипергликемией, лихорадкой, отёком головного мозга и судорогами [2]. Неотложное лечение детского ишемического ОНМК нацелено на нейропротекторное лечение путём поддержания церебральной перфузии и снижения метаболических потребностей [2]. В лечении АИИ существуют большие расхождения, в связи с отсутствием стандарта лечения данной патологии у детей, в том числе и в России [7]. По некоторым данным, нефракционированные или низкомолекулярные гепарины могут быть рекомендованы всем детям с АИИ в течение одной недели болезни, пока устанавливается этиология заболевания [1, 7, 22, 23].

Реканализационная терапия

Реканализационная терапия включает внутривенное/внутриартериальное введение тканевого активатора плазминогена (tPA) и эндоваскулярную тромбэктомия [1, 10]. РКИ по оценке безопасности и эффективности тромболитика и/или эндоваскулярного лечения для детского возраста никогда не проводились [23]. На основании данных по взрослым РКИ, у педиатрических пациентов в возрасте до 18 лет с АИИ можно рассмотреть возможность внутривенного или внутриартериального тромболити-

reatment of stroke in children and only a limited number of RCTs have been conducted on the treatment of stroke in children and adolescents [4]. Efforts to improve the treatment of pediatric stroke have involved extrapolating emergency treatment protocols from adults despite the fundamental differences in the etiopathogenesis of stroke in children [1, 4, 8, 11].

According to the 2008 American Heart Association pediatric guidelines, intravenous anticoagulation therapy for 3-6 months in combination with oral anticoagulant administration is recommended for patients with extracranial dissections [2, 3, 7]. The approaches to the treatment of stroke in children and adolescents are primarily determined by the etiology of the stroke. However, this is a challenging task due to insufficient data confirming the effectiveness of interventions. Intensive therapy is based primarily on expert opinion, except for children with SCA [10, 11].

Intensive care fundamentals

Intensive therapy for children with stroke should be carried out in a PICU, preferably in a specialist neurological hospital [1]. Children with acute stroke are usually monitored in the PICU for at least 24 hours after the onset of the attack and receive general neuroprotective and neurocritical care [19, 20, 21]. Maintaining venous access for medical procedures is of utmost importance [1]. In cases of confirmed HS, the presence of nausea or vomiting, or other signs of increased intracranial pressure (IICP), the head of the bed should be raised 30°, and the child's head should be kept in the midline to stimulate venous outflow [1, 19]. Children in severe/critical condition require several emergency care examinations, including electroencephalography, dedicated brain imaging, and stabilization of cardiopulmonary hemodynamic parameters [20, 21]. It is essential to maintain normothermia and relieve fever with antipyretics such as paracetamol at a dose of 10-15 mg/kg and to avoid hypoxia and hypercapnia, which can be achieved with supplementation of humidified oxygen through a face mask or intranasal cannulas [1].

Intensive care in patients with AIS

Intensive care for pediatric AIS includes strategies aimed at controlling hypertension, hypotension, hyperglycemia, fever, cerebral edema, and seizures [2]. In treating childhood ischemic stroke, the goal is to provide neuroprotective treatment by maintaining cerebral perfusion and reducing metabolic demands [2]. The treatment of AIS in children varies widely due to the lack of standard treatment protocols, generally and in Russia in particular [7]. Some data suggest that unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparins (LMWHs) can be recommended for all children with AIS for one week while the disease's cause is established [1, 7, 22, 23].

Recanalization therapy

Recanalization therapy involves intravenous or intra-arterial tissue plasminogen activator (tPA) and endovascular thrombectomy [1, 10]. No RCTs have evaluated the safety and effectiveness of thrombolysis and/or endovascular treatment in children [23]. Based on data from adult RCTs, intravenous or intra-arterial thrombolysis with tPA and mechanical/endovascular thrombectomy may be considered in pediatric patients under 18 years of age with AIS [24]. The effectiveness of this

са (tPA) и механической/эндоваскулярной тромбэктомии [24]. Эффективность этого лечения прямо пропорциональна временной отсрочке (минимальная задержка – лучший результат), и лечение должно быть начато в определённые временные интервалы: для внутривенного tPA – 4,5 часа, а для механической тромбэктомии – 6 часов от появления симптомов АИИ [25]. Реализация реканализационной терапии у педиатрических пациентов должна основываться на индивидуальном подходе (риск данного вмешательства может оказаться выше, чем терапевтическая польза) [26].

Тромболитическая терапия

Интенсивная терапия внутривенным/внутриартериальным tPA является революционным в лечении АИИ у взрослых, хотя отсутствуют чёткие доказательства того, что этот метод можно применить к детям [1, 2, 10]. 5-летнее проспективное многоцентровое РКИ «Тромболизис при детском инсульте» (TIPS) начатое в 2010 году попыталось определить потенциальные критерии безопасного применения тромболизиса у детей с АИИ [1, 27, 28]. Исследование не было завершено из-за недостаточного набора участников и последующего прекращения финансирования, однако именно оно способствовало созданию педиатрических специализированных педиатрических центров по ОНМК и протоколов интенсивной терапии детского инсульта [8, 19, 27, 28].

В самых последних зарубежных руководствах по лечению АИИ у детей указано, что возможно применение tPA у детей от 2-х лет со стойким инвалидирующим неврологическим дефицитом (балл по педиатрической шкале инсульта NIH ≥ 6 на момент вмешательства), в течение 4,5 часов после появления первых симптомов и рентгенологически подтверждённой окклюзией крупных церебральных артерий, а также при отсутствии внутричерепного кровоизлияния [8, 21, 23, 29].

В настоящее время рекомендуется назначать tPA взрослым в дозе 0,9 мг/кг внутривенно, при этом первые 10% вводятся болюсно (в течение 1 минуты), а оставшаяся доза вводится в течение 1 часа [1]. У детей рекомендуемая дозировка препарата такая же, как и для взрослых, хотя в соответствии с известными возрастными различиями в фибринолитической системе (у детей наблюдаются более высокие уровни тканевого ингибитора плазминогена, чем у взрослых), было бы разумно предположить, что детям могут быть полезны более высокие дозы [22]. Различные исследовательские группы рекомендовали вариации дозировки tPA от 0,3 до 1,0 мг/кг без каких-либо адекватных подтверждённых данных [4].

Тромбэктомия

На данный момент недостаточно доказательств для чётких показаний по проведению механической тромбэктомии у детей и подростков при ОНМК, хотя существуют обнадеживающие результаты РКИ у взрослых для дополнительной механической тромбэктомии по сравнению с одним лишь внутривенным тромболизисом [1, 8]. Имеются только небольшие серии случаев эндоваскулярной тромбэктомии при АИИ у детей, которые продемонстрировали удовлетворительные результаты [1, 8, 30]. Согласно консенсусному заявлению Американской кардиологической ассоциации (2019 год), эндоваскулярную тромбэктомию следует рассматривать только у детей со стойким инвалидирующим неврологическим дефицитом (NIHSS >6 баллов) на момент вмешательства и рентгенологически подтверждённым крупным церебральным поражением (окклюзия артерии) [1, 17]. Недавнее исследование «случай-контроль» у тщательно отобранных детей в возрасте от 2 до 18 лет, которым была проведена механическая

treatment is directly proportional to the time-to-treatment initiation (TTI), with the shortest TTI resulting in the best outcome. Treatment should be initiated within specific intervals: within 4.5 hours for intravenous tPA and 6 hours for mechanical thrombectomy from the onset of AIS symptoms [25]. The decision to implement recanalization therapy in pediatric patients should be case-based, considering that the risk of this intervention may outweigh the therapeutic benefit [26].

Thrombolytic therapy

The use of intravenous or intraarterial tPA in intensive therapy has been groundbreaking for the treatment of AIS in adults. However, it is uncertain whether this approach can be applied to children [1, 2, 10]. The Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS) trial is a 5-year, multicenter RCT, which began in 2010, aimed to determine the safety, best dose, and feasibility of treatment with intravenous (IV) tPA of children who present with AIS [1, 27, 28]. Unfortunately, the study was not completed due to insufficient recruitment of participants and subsequent loss of funding. Nevertheless, it played a role in establishing specialized pediatric stroke centers and intensive care protocols for pediatric stroke [8, 19, 27, 28].

The most recent international guidelines for the treatment of AIS in children suggest that tPA can be used in children from 2 years of age with persistent disabling neurological deficits (e.g., Pediatric NIH Stroke Scale score ≥ 6 at the time of intervention) and radiographically confirmed cerebral large artery occlusion, within 4.5 h of known onset of symptoms, provided there is no intracranial hemorrhage [8, 21, 23, 29].

The recommended dose of tPA for adults is 0.9 mg/kg intravenously, with the first 10% as a bolus (over 1 minute) and the remaining dose over 1 hour [1]. In children, the recommended dosage of the drug is the same as for adults. However, considering the known age-related differences in the fibrinolytic system (children have higher levels of tissue plasminogen inhibitor than adults), it may be reasonable to assume that children may benefit from higher doses [22]. Various research groups have suggested dosage variations of tPA ranging from 0.3 to 1.0 mg/kg without providing adequate supporting data [4].

Mechanical thrombectomy

Currently, there is limited evidence to support the use of mechanical thrombectomy in children and adolescents with stroke. However, there have been positive results from RCTs in adults using mechanical thrombectomy and intravenous thrombolysis [1, 8]. There have been only a few small case series of endovascular thrombectomy for AIS in children, but these have shown promising results [1, 8, 30]. In 2019, the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing made a statement about managing stroke in infants and children. They suggested that using endovascular and hyperacute therapies should be limited to children with persistent neurological deficits (a pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of >6) and those with radiographically confirmed large vessel occlusions. They also recommended considering these therapies for children with a larger body size due to the limitations of catheters in small arteries, as well as concerns about contrast dye and radiation exposure. [1, 17]. A recent case-control study of carefully selected chil-

тромбэктомия по поводу окклюзии крупного сосуда показало эффективность данного метода [27].

Глюкокортикостероиды

Церебральная артериопатия – частая причина инсульта у детей, и его связь с инфекцией является активной областью современных исследований (завершены 2 крупных РКИ) [27]. В настоящее время проводятся ещё два других многоцентровых РКИ, целью которых является определение того, может ли применение высоких доз метилпреднизолона у детей с очаговой церебральной артериопатией улучшить/стабилизировать течение или уменьшить рецидив АИИ (исследование PASTA и исследование FOCAS) [31, 32]. На данный момент эти РКИ ещё не завершены.

Коррекция гемодинамических нарушений

При значительной артериальной гипертензии может потребоваться лечение лабеталолом (болюсная доза 0,2-1,0 мг/кг; поддерживающая доза 0,25-3,0 мг/кг/ч, внутривенно) или никардипином (болюсная доза от 30 мкг/кг до 2 мг; поддерживающая доза 0,5-4 мкг/кг/мин, внутривенно) для снижения АД на 15-25% в течение первых 24 часов или быстрее, при условии параллельного назначения тромболитиков [1]. При наличии артериальной гипотензии назначается инфузионная терапия из расчёта 20 мл/кг/сут (солевые растворы – 0,9% NaCl), при отсутствии эффекта – вазопрессорные препараты внутривенно [1]. Растворы глюкозы в качестве инфузионной терапии не применяются, если у ребёнка нет проявлений гипогликемии [1].

Новые методы в терапии АИИ

Ожидается, что современные достижения в неонатальной и педиатрической нейрохирургии улучшат результаты лечения АИИ [27]. При неонатальном инсульте в настоящее время проводятся РКИ, которые предполагают безопасность и обоснованность гормональной терапии (средства, стимулирующие эритропоэз), например, исследование DINOSAUR (дарбепоэтин при ишемическом неонатальном инсульте для усиления регенерации), или исследования ранней терапии стволовыми клетками [33]. Достижения в области нейромониторинга в сочетании с тщательно разработанными наблюдательными исследованиями судорог после неонатального и детского инсульта совершенствуют методы профилактики судорожного синдрома, вызванных ОНМК [27]. Ожидается прогресс в остром церебральном мониторинге групп высокого риска, таких как дети, перенёвшие операцию на сердце или экстракорпоральную мембранную оксигенацию, где существует потенциал для уменьшения повреждения головного мозга и улучшения исходов [27].

Особенности интенсивной терапии ГИ

Как и при АИИ, у детей с ГИ следует поддерживать нормотермию и нормогликемию [1, 34, 35]. В РКИ с участием взрослых пациентов было показано, что вероятность неблагоприятного исхода паренхиматозного кровоизлияния возрастает с увеличением температуры тела более 37,5°C [3]. Инфузионная терапия проводится изотоническими растворами без добавления глюкозы, за исключением случаев гипогликемии [1, 34, 35]. Необходимо избегать артериальной гипотонии, поскольку для поддержания церебрального перфузионного давления у ребёнка необходимо нормальное или даже умеренно повышенное АД [1, 34, 35]. В первые 24 часа после манифестации ГИ существенным является контроль за состоянием ликвородинамики и отёком головного мозга [3, 34]. Нужно рассмотреть возможность гиперосмолярной терапии,

dren aged 2 to 18 who underwent mechanical thrombectomy for large vessel occlusion demonstrated the effectiveness of this treatment method [27].

Corticosteroid treatment

Cerebral arteriopathy is a prevalent factor contributing to strokes in children. There is ongoing research exploring its connection to infections, with the completion of two significant RCTs [27]. At present, two additional multicenter RCTs are being conducted to investigate the potential effects of high-dose methylprednisolone on improving, stabilizing, or reducing the recurrence of AIS in children with focal cerebral arteriopathy. These trials, named the PASTA and FOCAS trials [31, 32], are still ongoing, and their outcomes are still pending.

Treatment of hemodynamic instability

For significant hypertension, treatment with labetalol (bolus: 0.2-1.0 mg/kg/ dose; IV infusion: 0.25-3.0 mg/kg/h) or nicardipine (direct IV ("bolus") injection: 30 mcg/kg (up to 2 mg) per dose, IV infusion: 0.5-4 mcg/kg per minute) may be required to reduce blood pressure by 15-25% within the first 24 hours or faster, along with the administration of thrombolytics [1]. If arterial hypotension is present, infusion therapy is administered at 20 ml/kg/day (using saline solutions – 0.9% NaCl). If there is no effect, intravenous vasopressor drugs are administered [1]. Glucose solutions are not used for infusion therapy unless the child has manifestations of hypoglycemia [1].

New methods in the treatment of AIS

Recent advancements in neonatal and pediatric neurosurgery are anticipated to improve the treatment outcomes for AIS [27]. For neonatal stroke, there are currently RCTs indicating the safety and efficacy of hormonal therapy (erythropoiesis-stimulating agents), such as the DINOSAUR (Darbeoetin in Neonatal Ischemic Stroke to Enhance Regeneration) trial or the Early Stem Cell Therapy trial [33]. Progress in neuromonitoring, along with well-designed observational studies of seizures after neonatal and childhood stroke, are contributing to improved methods for preventing stroke-related seizures [27]. Furthermore, advancements are expected in acute cerebral monitoring of high-risk populations, such as children undergoing cardiac surgery or extracorporeal membrane oxygenation, with the potential to reduce brain damage and enhance outcomes [27].

Intensive care management of HS

In cases of HS, it is crucial to maintain normal body temperature and blood sugar levels in children, similar to AIS [1, 34, 35]. An RCT conducted on adult patients revealed that the probability of an unfavorable outcome from brain hemorrhage increases when the body temperature exceeds 37.5°C [3]. Intravenous fluid therapy should involve isotonic solutions without glucose, except for cases of hypoglycemia [1, 34, 35]. It is crucial to avoid arterial hypotension, as maintaining normal or slightly elevated blood pressure is necessary for proper cerebral perfusion in children [1, 34, 35]. Monitoring cerebrospinal fluid dynamics and cerebral edema is essential within the first 24 hours of HS occurrence [3, 34]. Hyperosmolar therapy, such as mannitol (1 g/kg IV) or 3% hypertonic saline (2.5-5 ml/kg over 10-15 minutes), should be considered if the child exhibits symp-

такой как маннитол (1 г/кг внутривенно) или 3% гипертонический раствор (2,5-5 мл/кг в течение 10-15 минут), если у ребёнка есть симптомы повышения ВЧД [1, 3, 34, 36]. Обеспечение адекватной седации и анальгезии в условиях ОАИР может помочь избежать повышения ВЧД [1, 34, 35]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) не продемонстрировало эффективности в РКИ, включавших взрослых пациентов с ГИ [3, 34]. Кроме того, при применении ГКС существует риск возникновения гипергликемии [3]. При возникновении судорог их необходимо купировать противосудорожными препаратами (например, реланиум 0,2 мг/кг, внутривенно) и избегать гипоксии и гиперкапнии (оксигенотерапия) [1, 34, 35]. При развитии ГИ приём антикоагулянтов следует прекратить [1, 34, 35]. В наиболее тяжёлых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство, например, удаление гематомы или гемикраниэктомия, а также эмболизация или резекция сосудистой мальформации [22].

Гемикраниэктомия

Детям с ГИ декомпрессию гемикраниэктомию выполняют редко, и данных по этой манипуляции в педиатрической практике немного [1, 34]. В исследованиях у детей и подростков гемикраниэктомия привела к снижению смертности на 8%, однако у большого процента пациентов наблюдались значительные неврологические нарушения [1, 34-36].

Особенности интенсивной терапии инсульта на фоне ВТСГМ

Основным лечением ВТСГМ у детей является антикоагулянтная терапия, включая внутривенное введение нефракционированного гепарина, подкожное введение низкомолекулярного гепарина и пероральный варфарин [1]. Несколько исследований показали низкую частоту кровотечений у детей, получающих антикоагулянты, и значительный процент тромбоза у пациентов, которым не назначали антикоагулянты [1]. Хирургическое вмешательство и антибиотики могут потребоваться при мастоидите и среднем отите, наиболее частых инфекционных причинах ВТСГМ у детей [22].

Особенности интенсивной терапии инсульта на фоне СКА

Обменное переливание крови является методом выбора для пациентов с СКА и АИИ [1, 22, 37]. Если исходный гемоглобин пациента <100 г/л, можно начать простое переливание крови, но уровень гемоглобина не должен превышать 110 г/л, чтобы избежать гемоконцентрации или объёмной перегрузки [1]. Необходима неинвазивная оксигенотерапия чтобы поддерживать насыщение кислородом >95% [22]. Значительный прогресс произошел в 2016 году, когда исследование TWITCH показало, что дети с СКА, получающие ежемесячные переливания эритроцитов для первичной профилактики инсульта имели положительный результат [27]. Однако после перенесённого ОНМК рекомендуемая терапия для профилактики инсульта (регулярное переливание крови) часто недоступно детям в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает >50% детей с СКА [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи анестезиологи-реаниматологи, часто занимающиеся интенсивной терапией инсульта у детей, должны учитывать отличия данной патологии от взрослых: 1) более значительная этиопатогенетическая роль внутричерепных неатеросклеротических

toms of IICP [1, 3, 34, 36]. Adequate sedation and analgesia administration in cases of acute intracranial bleeding can help prevent the increase in ICP [1, 34, 35]. Studies have not shown the effectiveness of glucocorticosteroids (GCS) in treating adult patients with HS [3, 340, and their use carries the risk of causing hyperglycemia [3]. In cases of seizures, it is vital to stop them with anticonvulsants (e.g., intravenous diazepam 0.2 mg/kg) and prevent hypoxia and hypercapnia through oxygen therapy [1, 34, 35]. If HS occurs, anticoagulants should be discontinued [1, 34, 35]. In severe cases, surgical interventions such as hematoma removal, hemicraniectomy, embolization, or resection of a vascular malformation may be necessary [22].

Hemicraniectomy

Decompressive hemicraniectomy is not commonly carried out in children with head injuries, and there is limited data on this procedure in pediatric practice [1, 34]. Studies involving children and adolescents have shown that hemicraniectomy led to an 8% decrease in mortality, but a substantial number of patients suffered from considerable neurological impairment [1, 34-36].

Management of CVST

The primary treatment for CVST in children consists of anticoagulant therapy, which includes intravenous unfractionated heparin, subcutaneous low molecular weight heparin, and oral warfarin [1]. Several studies have indicated a low rate of bleeding in children who receive anticoagulants, while patients not prescribed anticoagulants have shown a significant rate of thrombosis [1]. Surgery and antibiotics may be necessary for mastoiditis and otitis media, the most common infectious causes of CVST in children [22].

Management of strokes in SCD

Exchange blood transfusion is recommended for patients with SCD and AIS [1, 22, 37]. If the patient's initial hemoglobin is less than 100 g/l, a simple blood transfusion can be started, but the hemoglobin level should not exceed 110 g/l to prevent hemoconcentration or volume overload [1]. Non-invasive oxygen therapy is necessary to maintain oxygen saturation above 95% [22]. A study in 2016, known as the TWITCH study, showed positive outcomes for children with SCD who received monthly red blood cell transfusions for primary stroke prevention [27]. However, after a stroke, the recommended therapy for stroke prevention (regular blood transfusions) is often unavailable to children in low- and middle-income countries, where more than 50% of children with SCA reside [27].

CONCLUSION

Intensivists who frequently treat children with intensive stroke therapy must consider the differences in clinical features between children and adults. These differences include 1) the greater significance of non-atherosclerotic arteriopathy, thromboembolic complications, congenital heart defects, hematological disorders, or coagulopathies in the development of pediatric stroke; 2) the high frequency of atypical clinical symptoms; and 3) the lack of approved recommendations for thrombolytic and endovascular treatment.

The findings of this review underscore the need for further research and the development of innovative treatments for

артериопатий, тромбоэмболических осложнений, врождённых кардиопатий, гематологических нарушений или коагулопатий; 2) высокая частота атипичных клинических проявлений и 3) отсутствие утверждённых рекомендаций по тромболитическому и эндovasкулярному лечению.

Результаты этого обзора подчёркивают важность проведения новых исследований и разработки инновационных методов лечения инсульта у детей. Улучшение достижений в этом направлении имеет огромную клиническую значимость, создавая потенциал для улучшения жизни детей, перенёсших ОНМК, за счёт повышения точности, эффективности и доступности терапевтических вмешательств.

pediatric stroke. Progress in this area could significantly impact clinical practice by enhancing the precision, efficiency, and accessibility of therapeutic measures, thus potentially improving the lives of children affected by stroke.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Baldovsky MD, Okada PJ. Pediatric stroke in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1578-86. <https://doi.org/10.1002/emp2.12275>
- Rawanduzy CA, Earl E, Mayer C, Lucke-Wold B. Pediatric stroke: A review of common etiologies and management strategies. *Biomedicines*. 2022;11(1):2. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010002>
- Хачатуров ЮА, Щедркина ИО, Плавунов НФ, Сидоров АМ, Петряйкина ЕЕ, Витковская ИП, Кадышев ВА. Инсульт у детей и подростков: Актуальные проблемы догоспитальной диагностики. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;1:21-30. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-21-30>
- Hollist M, Au K, Morgan L, Shetty PA, Rane R, Hollist A, et al. Pediatric stroke: Overview and recent updates. *Aging Dis*. 2021;12(4):1043-55. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0219>
- deVeber GA, Kirton A, Booth FA. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017;69:58-70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016>
- Хачатуров ЮА, Щедркина ИО, Плавунов НФ, Власов ПН, Кулешов НН, Сидоров АМ, и др. Инсульт у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):76-83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212276>
- Агранович ОВ, Баркаев ОМ, Агранович АО, Феденко АВ, Меликов ФН. Актуальность инсульта у детей. *Вестник молодого учёного*. 2020;9(2):69-73.
- Rajani NK, Pearce K, Campion T, Salpietro V, Planells M, Chong W, et al. Pediatric stroke: Current diagnostic and management challenges. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(10):984-91. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.11.09>
- Rambaud T, Legris N, Bejot B. Acute ischemic stroke in adolescents. *Neurology*. 2020;94:e1-e12. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008783>
- Щедркина ИО, Лившиц МИ, Кессель АЕ, Плавунов НФ, Кузнецова АА, Хачатуров ЮА, и др. Инсульт у детей: опыт работы Центра по лечению цереброваскулярных заболеваний у детей и подростков Москвы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):22-31. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308222>
- Buckowski A, Rose E. Pediatric stroke: Diagnosis and management in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2019;16(11):1-20.
- Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, et al. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):380-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.001>
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ. Diagnostic delays in paediatric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:917-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309188>
- Felling RJ, Rafay MF, Bernard TJ. Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: Results from the international pediatric stroke study. *Ann Neurol*. 2020;87(6):840-52. <https://doi.org/10.1002/ana.25718>
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: A prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13:35-43. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70290-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70290-4)
- Baldovsky MD, Okada PJ. Pediatric stroke in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1578-86. <https://doi.org/10.1002/emp2.12275>
- Rawanduzy CA, Earl E, Mayer C, Lucke-Wold B. Pediatric stroke: A review of common etiologies and management strategies. *Biomedicines*. 2022;11(1):2. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010002>
- Khachaturov YuA, Shederkina IO, Plavunov NF, Sidorov AM, Petryaykina EE, Vitkovskaya IP, i dr. Insul't u detey i podrostkov: aktual'nye problemy dogospital'noy diagnostiki [Stroke in children and adolescents: Current problems of prehospital diagnosis]. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny*. 2020;1:21-30. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-21-30>
- Hollist M, Au K, Morgan L, Shetty PA, Rane R, Hollist A, et al. Pediatric stroke: Overview and recent updates. *Aging Dis*. 2021;12(4):1043-55. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0219>
- deVeber GA, Kirton A, Booth FA. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017;69:58-70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016>
- Khachaturov YuA, Shederkina IO, Plavunov NF, Vlasov PN, Kuleshov NN, Sidorov AM, i dr. Insul't u detey i podrostkov [Stroke in children and adolescents]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(2):76-83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212276>
- Agranovich OV, Barkaev OM, Agranovich AO, Fedenko AV, Melikov FN. Aktual'nost' insul'ta u detey [The relevance of stroke in children]. *Vestnik mladogo uchyonogo*. 2020;9(2):69-73.
- Rajani NK, Pearce K, Campion T, Salpietro V, Planells M, Chong W, et al. Pediatric stroke: Current diagnostic and management challenges. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(10):984-91. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.11.09>
- Rambaud T, Legris N, Bejot B. Acute ischemic stroke in adolescents. *Neurology*. 2020;94:e1-e12. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008783>
- Shederkina IO, Livshits MI, Kessel AE, Plavunov NF, Kuznetsova AA, Khachaturov YuA, i dr. Insul't u detey: opyt raboty Tsentra po lecheniyu tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy u detey i podrostkov Moskvy [Stroke in children: Experience of the Center for the Treatment of cerebrovascular diseases in children and adolescents in Moscow]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(2):22-31. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308222>
- Buckowski A, Rose E. Pediatric stroke: Diagnosis and management in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2019;16(11):1-20.
- Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, et al. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):380-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.001>
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ. Diagnostic delays in paediatric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:917-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309188>
- Felling RJ, Rafay MF, Bernard TJ. Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: Results from the international pediatric stroke study. *Ann Neurol*. 2020;87(6):840-52. <https://doi.org/10.1002/ana.25718>
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: A prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13:35-43. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70290-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70290-4)

16. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1220-e1228. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1520>
17. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: A comprehensive review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):45-58. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04212-x>
18. Mackay MT, Chua ZK, Lee M, Yock-Corrales A, Churilov L, Monagle P, et al. Stroke and nonstroke brain attacks in children. *Neurology*. 2014;82:1434-40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000343>
19. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke*. 2015;46:880-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008210>
20. Brown KL, Agrawal S, Kirschen MP, Traube C, Topjian A, Pressler R, et al. The brain in pediatric critical care: Unique aspects of assessment, monitoring, investigations, and follow-up. *Intensive Care Med*. 2022;48(5):535-47. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06683-4>
21. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatr Neurol*. 2016;56:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016>
22. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e51-e96. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000183>
23. Pacheco JT, Siepmann T, Barlinn J. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1035-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.013>
24. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
25. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
26. Klučka J, Klabusayová E, Musilová T, Kramplová T, Skříšová K, Kratochvíl M, et al. Pediatric patient with ischemic stroke: Initial approach and early management. *Children (Basel)*. 2021;8(8):649. <https://doi.org/10.3390/children8080649>
27. Kirton A, Jordan LC. Stroke in children: Key advances in the field and the next 20 years. *Stroke*. 2024;55(1):182-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044250>
28. Chan AK, Hovinga CA, Gill JC. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke*. 2015;46(3):880-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008210>
29. Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C. Pathways for neuroimaging of childhood stroke. *Pediatr Neurol*. 2017;69:11-23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.004>
30. Buompadre MC, Andres K, Slater LA. Thrombectomy for acute stroke in childhood: A case report, literature review, and recommendations. *Pediatr Neurol*. 2017;66:21-7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.007>
31. Park Y, Fullerton HJ, Elm JJ. A pragmatic, adaptive clinical trial design for a rare disease: The FOCAL Cerebral Arteriopathy Steroid (FOCAS) trial. *Contemp Clin Trials*. 2019;86:105852. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105852>
32. ClinicalTrials.gov. High Dose Steroids in Children With Stroke (PASTA).2021. Accessed September 10, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04873583>
33. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *N Engl J Med*. 2022;387:148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119660>
34. Chowdhury SS, See AP, Eriksson LP, Boulouis G, Lehman LL, Hararr DB, et al. Closing the gap in pediatric hemorrhagic stroke: A systematic review. *Semin Pediatr Neurol*. 2022;43:101001. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2022.101001>
35. Kumar A, Unnithan A, Das JM, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2024.
36. Lehman LL, DeVeber G, Pergami P, Williams KP, Chung M, Felling R, et al. Characteristics and outcome in children with craniectomy following acute ischemic stroke in the International Pediatric Stroke Study. *J Child Neurol*. 2019;34(12):765-9. <https://doi.org/10.1177/0883073819855534>
37. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, DeBaun MR. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood*. 2015;125:3401-10. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551564>
16. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1220-e1228. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1520>
17. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: A comprehensive review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):45-58. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04212-x>
18. Mackay MT, Chua ZK, Lee M, Yock-Corrales A, Churilov L, Monagle P, et al. Stroke and nonstroke brain attacks in children. *Neurology*. 2014;82:1434-40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000343>
19. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke*. 2015;46:880-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008210>
20. Brown KL, Agrawal S, Kirschen MP, Traube C, Topjian A, Pressler R, et al. The brain in pediatric critical care: Unique aspects of assessment, monitoring, investigations, and follow-up. *Intensive Care Med*. 2022;48(5):535-47. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06683-4>
21. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatr Neurol*. 2016;56:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016>
22. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e51-e96. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000183>
23. Pacheco JT, Siepmann T, Barlinn J. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1035-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.013>
24. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
25. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
26. Klučka J, Klabusayová E, Musilová T, Kramplová T, Skříšová K, Kratochvíl M, et al. Pediatric patient with ischemic stroke: Initial approach and early management. *Children (Basel)*. 2021;8(8):649. <https://doi.org/10.3390/children8080649>
27. Kirton A, Jordan LC. Stroke in children: Key advances in the field and the next 20 years. *Stroke*. 2024;55(1):182-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044250>
28. Chan AK, Hovinga CA, Gill JC. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke*. 2015;46(3):880-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008210>
29. Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C. Pathways for neuroimaging of childhood stroke. *Pediatr Neurol*. 2017;69:11-23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.004>
30. Buompadre MC, Andres K, Slater LA. Thrombectomy for acute stroke in childhood: A case report, literature review, and recommendations. *Pediatr Neurol*. 2017;66:21-7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.007>
31. Park Y, Fullerton HJ, Elm JJ. A pragmatic, adaptive clinical trial design for a rare disease: The FOCAL Cerebral Arteriopathy Steroid (FOCAS) trial. *Contemp Clin Trials*. 2019;86:105852. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105852>
32. ClinicalTrials.gov. High Dose Steroids in Children With Stroke (PASTA).2021. Accessed September 10, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04873583>
33. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *N Engl J Med*. 2022;387:148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119660>
34. Chowdhury SS, See AP, Eriksson LP, Boulouis G, Lehman LL, Hararr DB, et al. Closing the gap in pediatric hemorrhagic stroke: A systematic review. *Semin Pediatr Neurol*. 2022;43:101001. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2022.101001>
35. Kumar A, Unnithan A, Das JM, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2024.
36. Lehman LL, DeVeber G, Pergami P, Williams KP, Chung M, Felling R, et al. Characteristics and outcome in children with craniectomy following acute ischemic stroke in the International Pediatric Stroke Study. *J Child Neurol*. 2019;34(12):765-9. <https://doi.org/10.1177/0883073819855534>
37. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, DeBaun MR. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood*. 2015;125:3401-10. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551564>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

Обедин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по педиатрической помощи, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1

ORCID ID: 0000-0002-9990-7272

E-mail: volander@mail.ru

Фишер Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по медицинской части, Шпаковская районная больница

ORCID ID: 0000-0002-9841-6930

E-mail: vvfisher26@gmail.com

Волков Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1, Ставропольская краевая клиническая больница

ORCID ID: 0000-0002-9841-6930

E-mail: volkov26@mail.ru

Зинченко Олег Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-4729-5101

E-mail: regionar2008@yandex.ru

Мурavyёва Алла Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-4460-870X

E-mail: muravyeva81@mail.ru

Яцук Иван Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1, Ставропольская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

ORCID ID: 0000-0001-5482-8581

E-mail: yatsukiv@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:

Быков Юрий Витальевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского

355031, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Тел.: + 7 (962) 4430492

E-mail: yubykov@gmail.com

 AUTHORS' INFORMATION

Bykov Yuriy Vitalyevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Anesthesiologist-Reanimatologist, Children's City Hospital named after G.K. Filippsky

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

Obedin Aleksandr Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the of Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Deputy Chief Physician for Pediatric Care, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1

ORCID ID: 0000-0002-9990-7272

E-mail: volander@mail.ru

Fischer Vasily Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Deputy Chief Medical Officer, Shpakovskaya District Hospital

ORCID ID: 0000-0002-9841-6930

E-mail: vvfisher26@gmail.com

Volkov Evgeniy Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 1, Stavropol Regional Clinical Hospital

ORCID ID: 0000-0002-9841-6930

E-mail: volkov26@mail.ru

Zinchenko Oleg Vasilievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University ORCID ID: 0000-0003-4729-5101

E-mail: regionar2008@yandex.ru

Muravyova Alla Anatolyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University ORCID ID: 0000-0002-4460-870X

E-mail: muravyeva81@mail.ru

Yatsuk Ivan Viktorovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 1, Stavropol City Clinical Emergency Hospital

ORCID ID: 0000-0001-5482-8581

E-mail: yatsukiv@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 author has no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bykov Yuriy Vitalyevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Anesthesiologist-Reanimatologist, Children's City Hospital named after G.K. Filippsky

355031, Russian Federation, Stavropol, Mira str., 310

Tel.: + 7 (962) 4430492

E-mail: yubykov@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЮВ, ОАН
Сбор материала: БЮВ, ВЕВ, ЗОВ, МАА, ЯИВ
Анализ полученных данных: БЮВ, ФВВ, ВЕВ, ЗОВ, ЯИВ
Подготовка текста: ФВВ, ВЕВ, МАА
Редактирование: БЮВ, ОАН
Общая ответственность: БЮВ, ОАН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BYuV, OAN
Data collection: BYuV, VEV, ZOV, MAA, YaIV
Analysis and interpretation: BYuV, FVV, VEV, ZOV, YaIV
Writing the article: FVV, VEV, MAA
Critical revision of the article: BYuV, OAN
Overall responsibility: BYuV, OAN

Поступила 04.03.24
Принята в печать 30.05.24

Submitted 04.03.24
Accepted 30.05.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-439-451

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ПРЕДИКТОРЫ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

О.Н. ЯМЩИКОВ^{1,2}, А.П. МАРЧЕНКО^{1,2}, С.А. ЕМЕЛЬЯНОВ^{1,2}, С.А. ИГНАТОВА¹, Н.А. МАРЧЕНКО¹

¹ Тамбовский государственный университет им. Г.П. Державина, Медицинский институт, Тамбов, Российская Федерация

² Городская клиническая больница г. Котова, Котовск, Российская Федерация

Данная статья посвящена обзору исследовательских работ на тему послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), встречаемость которой, по результатам различных исследований, составляет от 4% до 65%. Проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде в последнее время уделяется всё большее внимание как исследователей, так и практикующих врачей различных специальностей, особенно анестезиологов-реаниматологов, которые сопровождают данную категорию пациентов на всех этапах лечебного процесса. Несмотря на это, распространённость ПОКД ещё недостаточно изучена. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что, вследствие когнитивного дефицита, снижается качество жизни пациентов, удлиняется продолжительность стационарного лечения и увеличивается вероятность тяжёлых жизнеугрожающих осложнений и летального исхода. В статье на основании многочисленных исследований приведены основные предикторы ПОКД, описаны основные звенья патогенеза этого осложнения. Для диагностики когнитивных нарушений проводится нейропсихологическое тестирование до операции и в послеоперационном периоде, что позволяет выявить данную патологию и своевременно провести профилактику и лечение данного осложнения. При наличии предикторов когнитивной дисфункции проводится коррекция выявленных нарушений. Особое внимание исследователи уделяют фармакопрофилактике. Пациентам с высокой вероятностью развития ПОКД предлагаются к применению нейропротекторы, антигипоксанта, антиоксиданты, стимуляторы нейропластичности, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Одним из перспективных препаратов, применяемых для профилактики и лечения ПОКД и послеоперационного делирия, является дексмедетомидин – агонист альфа2-адренорецепторов, препарат с плейотропным действием (анксиолитик, седатик, симпатолитик и анальгетик). В ходе написания статьи проводился анализ литературы, посвящённой послеоперационным когнитивным расстройствам из открытых электронных научных баз данных PubMed, Elibrary, Cyberleninka за 2014-2023 гг. Данный обзор литературы наглядно демонстрирует большую распространённость послеоперационных когнитивных нарушений, включая послеоперационный делирий. Проблема поддержания и восстановления высших психических функций у оперируемых пациентов является одной из глобальных задач современной медицины.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, предикторы когнитивной дисфункции, делирий, дексмедетомидин.

Для цитирования: Ямщиков ОН, Марченко АП, Емельянов СА, Игнатова СА, Марченко НА. Послеоперационная когнитивная дисфункция, предикторы, диагностика, профилактика и лечение. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):439-51. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-439-451>

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: PREDICTORS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

O.N. YAMSHCHIKOV^{1,2}, A.P. MARCHENKO^{1,2}, S.A. EMELIANOV^{1,2}, S.A. IGNATOVA¹, N.A. MARCHENKO¹

¹ Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, Tambov, Russian Federation

² Kotovsk City Clinical Hospital, Kotovsk, Russian Federation

This review describes postoperative cognitive dysfunction (POCD), the incidence of which, according to the results of various studies, ranges from 4% to 65%. The problem of cognitive impairment in the postoperative period has recently received increasing attention from both researchers and practicing physicians of various specialties, especially anesthesiologists-resuscitators who treat these patients at all stages of the treatment process. The prevalence of POCD has yet to be studied in more depth. The relevance of this problem is associated with cognitive deficit, which affects the quality of life of patients, extended duration of inpatient treatment, and increasing frequency of severe life-threatening complications and death. Based on numerous studies, the article presents the main predictors of POCD and describes the main links in the pathogenesis of this condition. Neuropsychological testing is carried out to assess cognitive impairment before surgery and in the postoperative period. It allows for diagnosing this pathology and provides timely prevention and treatment of this condition. If predictors of cognitive dysfunction are identified, correction of the respective disorders is performed. Pharmacological agents are considered as prevention options. Patients with a high probability of POCD are offered neuroprotectors, antihypoxants, antioxidants, neuroplasticity stimulators, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). One of the promising drugs used for the prevention and treatment of POCD and postoperative delirium is dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic receptor agonist, a drug with pleiotropic action (anxiolytic, sedative, sympatholytic, and analgesic). Data for this paper on postoperative cognitive disorders were collected from the electronic scientific databases PubMed, Elibrary, Cyberleninka for 2014-2023. This literature review clearly demonstrates the high prevalence of postoperative cognitive impairment, including postoperative delirium. The problem of maintaining and restoring higher mental functions in patients undergoing surgery is one of the global challenges of modern medicine.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction, predictors of cognitive dysfunction, delirium, dexmedetomidine.

For citation: Yamshchikov ON, Marchenko AP, Emelianov SA, Ignatova SA, Marchenko NA. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya, prediktory, diagnostika, profilaktika i lechenie [Postoperative cognitive dysfunction: Predictors, diagnosis, prevention and treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):439-51. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-439-451>

ВВЕДЕНИЕ

ПОКД у пациентов пожилого и старческого возраста является сложной и до настоящего времени нерешённой проблемой в работе врачей стационаров хирургического профиля, особенно анестезиологов-реаниматологов, которые сопровождают данную категорию пациентов на всех этапах лечебного процесса. Rasmussen LS et al (2003) дают следующее определение ПОКД: «Это расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляющееся нарушением памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтверждённое данными нейропсихологического тестирования в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или $\pm 1SD$) от дооперационного уровня» [1].

Увеличение продолжительности жизни привело к росту количества пациентов пожилого и старческого возраста, которым требуется то или иное оперативное вмешательство. Наиболее актуальна эта проблема у пациентов травматологического профиля с переломом проксимального отдела бедра, удельный вес которых неуклонно растёт. В исследовании Серяпиной ЮВ с соавт. (2020) при моделировании количества переломов проксимального отдела бедра у пациентов старше 60 лет получена цифра 237345 человек в год. После хирургических вмешательств когнитивные нарушения встречаются от 4% до 65%, частота развития послеоперационного делирия у пожилых пациентов с переломом шейки бедренной кости может достигать до 62% [2]. У пациентов пожилого и старческого возраста после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов послеоперационные когнитивные расстройства были отмечены в 16-45%, а послеоперационный делирий в 10-30% случаев [3].

Согласно опросу в Российской Федерации у врачей анестезиологов-реаниматологов отсутствует полноценное понимание вопросов, связанных с послеоперационными когнитивными расстройствами, недостаточно знаний по диагностике, предупреждению и лечению. Также опрос показал актуальность нейропсихологического тестирования пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах, в связи с тем, что такое тестирование врачи анестезиологи проводят крайне редко, что не позволяет в полной мере оценить масштабы этой проблемы [4, 5].

ПРЕДИКТОРЫ

Послеоперационный период может осложниться когнитивными расстройствами при наличии определённых предрасполагающих факторов, так называемых предикторов. Согласно данным многочисленных исследований, к предикторам когнитивного дефицита у больных, перенёвших оперативные вмешательства, относят: заболевания сердечно-сосудистой системы, особенно со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка, цереброваскулярные заболевания, анемия (гемоглобин менее 100 г/л), метаболические нарушения (гипо- и гипергликемия, гипоальбуминемия, дисбаланс ионов калия и натрия), длительная активация иммунной системы, нейровоспаление, длительный болевой синдром как до операции, так и в послеоперационном периоде, использование наркотических анальгетиков, продолжительность оперативного вмешательства, травматичные оперативные вмешательства, алкогольная зависимость, низкий уровень образования, возраст [6]. И это не полный перечень предикторов ПОКД. С увеличением количества исследований данной проблемы к уже имеющемуся списку добавляются новые предрасполагающие факторы.

INTRODUCTION

POCD in elderly and senile patients is a complex and still unsolved problem in the work of hospital surgeons, especially anesthesiologists, and resuscitators, who follow this category of patients at all stages of the treatment process. Rasmussen LS et al (2003) give the following definition of POCD: "This is a disorder that develops in the early and persists into the late postoperative period, clinically manifested by memory impairment and other higher cortical functions (thinking, speech, etc.) and confirmed by the deterioration of neuropsychological testing in the postoperative period by at least 20% (or $\pm 1SD$) from the preoperative level" [1].

Extended life expectancy has led to an increase in the number of elderly and senile patients who require one or another surgical intervention. This problem is most relevant in trauma patients with a proximal femur fracture, the proportion of which is steadily increasing. Modeling the number of proximal femur fractures in patients over 60 years old, showed the number of 237,345 people per year. After surgical interventions, cognitive impairment occurs from 4% to 65%, and the incidence of postoperative delirium in elderly patients with a femoral neck fracture can reach 62% [2]. In elderly and senile patients after knee and hip arthroplasty, postoperative cognitive impairment was noted in 16-45% and postoperative delirium in 10-30% of cases [3].

According to a survey in the Russian Federation, anesthesiologists and resuscitators need a complete understanding of issues related to postoperative cognitive disorders, and they have insufficient knowledge of diagnostics, prevention, and treatment. The survey also showed the relevance of neuropsychological testing of patients in the preoperative and postoperative periods, as anesthesiologists rarely conduct such testing, which does not allow for a full assessment of the scale of this problem [4, 5].

PREDICTORS

The postoperative period may be complicated by cognitive disorders in the presence of certain predisposing factors, the so-called predictors. According to numerous studies, predictors of cognitive deficit in patients who have undergone surgery include cardiovascular diseases, especially with a decrease in the ejection fraction (EF) of the left ventricle, cerebrovascular diseases, anemia (hemoglobin less than 100 g/l), metabolic disorders (hypo- and hyperglycemia, hypoalbuminemia, imbalance of potassium and sodium ions), prolonged activation of the immune system, neuroinflammation, prolonged pain syndrome both before surgery and in the postoperative period, the use of narcotic analgesics, the duration of surgery, traumatic surgeries, alcohol addiction, low level of education, age [6]. This list of POCD predictors is far from being complete. With an increase in the number of studies on this issue, new predisposing factors are added to the existing list.

Any aggression encountered by the body leads to the development of a systemic inflammatory response. Proinflammatory cytokines secreted by monocytes and neutrophils, such as tumor necrosis factor and others, damage the blood-brain barrier, thereby causing neuroinflammation and damaging the brain's neurons. In this case, monocytes approach the brain cells

Любая агрессия, с которой столкнулся организм, приводит к развитию системного воспалительного ответа. Провоспалительные цитокины, продуцируемые моноцитами и нейтрофилами, такие как фактор некроза опухоли и другие, повреждают гематоэнцефалический барьер, тем самым формируют нейровоспаление и оказывают повреждающее действие на нейроны головного мозга. При этом происходит миграция моноцитов к клеткам головного мозга, при взаимодействии которых с микроглией высвобождается провоспалительный интерлейкин IL-1 β . В результате развившегося нейровоспаления нарушается синаптическая пластичность и, как следствие, долговременная потенциация с ухудшением памяти и когнитивной дисфункцией. Нарушение перфузии головного мозга, приводящее к его ишемии и гипоксии, способствует развитию нейродегенеративных изменений. Основной причиной перфузионных нарушений является гемодинамическая нестабильность во время оперативного вмешательства, особенно опасна критическая, длительная неконтролируемая гипотония. К гипоксии и ишемии наиболее восприимчивы кора головного мозга, гиппокамп, перивентрикулярное белое вещество и пограничные зоны, лежащие на границе неанастомозирующих сосудистых бассейнов, приводя к развитию неврологических осложнений. Неврологические осложнения после оперативного вмешательства могут быть очаговыми: транзиторная ишемическая атака, инфаркт головного мозга; а также диффузными: острая гипоксически-ишемическая энцефалопатия, которая имеет следующие клинические проявления: синкопе, непродолжительное когнитивное расстройство и стойкий когнитивный дефицит. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, по данным литературы, развивается у 50-70% пациентов, а инфаркт головного мозга – у 1-6% [5].

Согласно исследованиям Rundshagen I (2014), на риск развития ПОКД характер анестезии не влияет [6], а по результатам исследований других авторов, общая ингаляционная анестезия севофлюраном чаще вызывала ПОКД у пациентов старше 60 лет, чем общая внутривенная анестезия с использованием пропофола [7]. Отмечается, что ранние послеоперационные когнитивные нарушения чаще встречаются у пациентов, которым оперативные вмешательства проводились под общей многокомпонентной анестезией, чем у пациентов с регионарными методами анестезиологического обеспечения. Так же авторами отмечается, что анестезиологическое обеспечение операций эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в виде комбинированной спинально-эпидуральной анестезии с послеоперационным эпидуральным обезболиванием снижает риск когнитивных расстройств [8].

Нарушение баланса в ацетилхолин- и дофаминергической системах играет одну из определяющих ролей в развитии ПОКД [9]. В центральной нервной системе холинергическая система представлена двумя основными типами рецепторов: мускариновыми и никотиновыми холинорецепторами. Ацетилхолин, являясь основным нейромедиатором, регулирующим базальную холинергическую систему, участвует в активации гиппокампа, что напрямую связано с краткосрочной и долгосрочной памятью, вниманием и обработкой сенсорной информации [10]. Снижение активности холинергической системы на структуры головного мозга является одним из главных предикторов формирования послеоперационного когнитивного нарушения.

Многочисленными исследованиями было выявлено негативное влияние на структуры головного мозга препаратов, используемых для общей анестезии [11]. Так, например, при антагонистическом воздействии большинства препаратов на рецепторы ацетилхолинергической системы возможно развитие галлюцина-

and interact with microglia, causing the release of proinflammatory interleukin IL-1 β . As a result of the neuroinflammation, synaptic plasticity is impaired and, as a consequence, long-term potentiation with memory impairment and cognitive dysfunction develop. Impaired cerebral perfusion, leading to ischemia and hypoxia, contributes to the development of neurodegenerative changes. The leading cause of perfusion disorders is hemodynamic instability during surgery, with critical, prolonged, uncontrolled hypotension being especially dangerous. The cerebral cortex, hippocampus, periventricular white matter, and marginal zones located on the border of non-anastomosing vascular pools are most susceptible to hypoxia and ischemia, leading to the development of neurological complications. Post-surgical neurological complications can be focal (transient ischemic attack, cerebral infarction) and diffuse (acute hypoxic-ischemic encephalopathy clinically manifested by syncope, short-term cognitive impairment, and persistent cognitive deficit). Hypoxic-ischemic encephalopathy, according to the literature, develops in 50-70% of patients, while cerebral infarction – in 1-6% of them [5].

Some authors state that the risk of POCD development does not depend on the type of anesthesia [6]. In contrast, according to other authors, general inhalation anesthesia with sevoflurane more often caused POCD in patients over 60 years of age than general intravenous anesthesia using propofol [7]. Early postoperative cognitive impairment is more common in patients who underwent surgery under general multicomponent anesthesia than local anesthesia. Anesthesia for knee and hip replacement surgery in the form of combined spinal-epidural anesthesia with postoperative epidural analgesia reduces the risk of cognitive impairment [8].

Disturbance of the balance in the acetylcholine and dopaminergic systems plays one of the determining roles in POCD development [9]. In the central nervous system, the cholinergic system is represented by two main types of receptors: M- and N-cholinergic receptors. Acetylcholine, the primary neurotransmitter regulating the basal cholinergic system, is involved in the activation of the hippocampus, which is directly related to short-term and long-term memory, attention, and processing of sensory information [10]. A decrease in the activity of the cerebral cholinergic system is one of the main predictors of postoperative cognitive impairment.

Numerous studies have revealed the negative impact of drugs used for general anesthesia on the brain structures [11]. For example, with the antagonistic effect of most medications on the receptors of the acetylcholinergic system, the development of hallucinations and a oneiroid-catatonic state is possible [10]. Some authors showed the involvement of isoflurane in the development of postoperative cognitive impairment, as well as severe neurological diseases, including Alzheimer's disease, as a result of cholinergic insufficiency by blocking postsynaptic nicotinic receptors with this drug [12, 13].

Low hemoglobin levels also affect POCD development. Hemoglobin levels below 98 g/l in elderly and senile patients with a femoral neck fracture and total hip replacement surgery can be considered one of the main predictors of the development of postoperative delirium [3, 14].

POCD and delirium developmental patterns were shown to be associated with left ventricular EF in patients with acute cor-

ций и онейроидно-кататонического состояния [10]. Kong FJ et al (2015), а также Zhang S et al (2017) в своих исследованиях показали причастность изофлурана в развитии послеоперационных когнитивных нарушений, а так же тяжелых неврологических заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера в результате холинергической недостаточности путём блокирования постсинаптических никотиновых рецепторов данным препаратом [12, 13].

Низкий уровень гемоглобина также влияет на развитие ПОКД. В исследовании Политова МЕ с соавт. (2015), а также Женило ВМ с соавт. (2017) было показано, что уровень гемоглобина ниже 98 г/л у пациентов пожилого и старческого возраста с переломом шейки бедренной кости и выполненной операцией тотального эндопротезирования тазобедренного сустава может считаться одним из основных предикторов развития послеоперационного делирия [3, 14].

В исследовании Шень НП и Витик АА (2018) показана закономерность развития ПОКД и делирия в зависимости от ФВ левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом. У пациентов с нормальной ФВ (больше 60%) делирий не развивался, а при снижении ФВ ниже 60% развивался делирий, при этом, чем ниже была ФВ, тем чаще развивалось делириозное состояние: в 9,3% случаях при ФВ от 46% до 59% и в 53% случаях при ФВ менее 36% [15].

Данные нейропсихологических тестирований подтверждают факт влияния хронического болевого синдрома на развитие когнитивных нарушений как базовых функций: обработка информации, сдерживающий контроль, краткосрочная и долгосрочная память, так и более сложных функций: способность к рассуждению, принятию решений. Отмечается, что структуры головного мозга, ответственные за когнитивную функцию и ноцицепцию, тесно связаны, оказывая друг на друга реципрокное модулирующее влияние. Поэтому хронический болевой синдром является предиктором ПОКД [16].

Геронтологические больные зачастую являются пациентами с полиморбидностью, и большая часть из них страдает сахарным диабетом. Анализ литературных данных показал наличие взаимосвязи развития послеоперационных когнитивных расстройств и сахарного диабета [17-, 19]. Так, в исследовании Жихарева ВА с соавт. (2018) было показано, что длительная гипергликемия приводит к повышению осмотического давления и дегидратации и, как следствие, к нарушению в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что, в конечном итоге, оказывает токсическое действие на нейроны головного мозга и приводит к развитию ПОКД. При этом риск развития когнитивных нарушений у людей, страдающих сахарным диабетом, в 1,5 раза выше, чем у не страдающих им. что у послеоперационных больных, у которых средний уровень гликемии был 8,34 ммоль/л, не было когнитивных нарушений, а у пациентов со средним уровнем гликемии 11,36 ммоль/л развивался послеоперационный делирий [20].

По механизму преимущественного влияния предикторы ПОКД подразделяются на химические (как правило, это медиаторы воспаления; лекарственные средства, используемые при лечении пациентов в периоперационном периоде, особенно препараты для анестезии); физические (боль, как острая так и хроническая); нарушение режима день/ночь; низкий нутритивный статус и гиповитаминоз; смена обстановки с домашней на больничную; некомфортные условия пребывания; ограничение или отсутствие общения с родственниками; функциональное состояние организма (нестабильный гемодинамический профиль, нарушения ритма сердца, застойная сердечная недостаточность,

monary syndrome. In patients with normal EF (more than 60%), delirium did not develop, and with a decrease in EF below 60%, delirium developed. The lower the EF, the more often the delirium developed: in 9.3% of cases with 46% to 59% EF and in 53% of cases with EF less than 36% [15].

Neuropsychological testing data confirm that chronic pain syndrome influences the development of cognitive impairments in basic functions: information processing, inhibitory control, short-term and long-term memory, and more complex functions: reasoning ability and decision-making. It is noted that the brain structures responsible for cognitive function and nociception are closely related, exerting a reciprocal modulating effect on each other. Therefore, chronic pain syndrome is a POCD predictor [16].

Polymorbidity is common in gerontological patients, and most of them suffer from diabetes mellitus. Analysis of literary data has revealed a relationship between postoperative cognitive impairments and diabetes mellitus [17-19]. Prolonged hyperglycemia leads to an increase in osmotic pressure and dehydration and, as a consequence, to a disruption in the balance between prooxidants and components of the antioxidant defense system in the body, which ultimately has a toxic effect on brain neurons and leads to the POCD development. At the same time, the risk of developing cognitive impairment in people with diabetes is 1.5 times higher than in non-diabetic ones. Postoperative patients with an average glycemia level of 8.34 mmol/l did not have cognitive impairment, while patients with an average glycemia level of 11.36 mmol/l developed postoperative delirium [20].

According to the predominant mechanism of action, POCD predictors are divided into chemical (usually they are inflammatory mediators; drugs used in the treatment of patients in the perioperative period, especially anesthetics); physical (acute and chronic pain); violation of the day/night regimen; low nutritional status and hypovitaminosis; change of environment from home to the hospital; uncomfortable conditions of stay; limitation or lack of communication with relatives; functional state of the body (unstable hemodynamic profile, arrhythmias, congestive heart failure, hypoxia, anemia, hyperthermia, etc.); comorbidity (any concomitant pathology, occupational diseases, especially in the decompensation stage after surgery) [5, 6]. The predictors studied and discussed in this article are far from a complete list of factors that can influence the development of cognitive disorders in the postoperative period. With each new research paper devoted to this topic, new predictors can be identified, helping to prevent this complication, reduce hospital stays, provide more effective treatment, and reduce mortality.

DIAGNOSTICS

Early diagnosis and prevention of POCD in gerontological patients is crucial. An analysis of literary sources showed a significant number of research papers on postoperative delirium and cognitive disorders. However, the data on the methods of diagnosing this complication are often conflicting. In addition to patient complaints and observation results, neuropsychological scales and highly sensitive tests for studying various cognitive functions are commonly used for screening and assessing the severity of cognitive disorders. Yet, a significant drawback of some diagnostic methods is the prolonged testing duration, underscoring the need for more efficient testing methods.

гипоксия, анемия, гипертермия и др.); коморбидность (любая сопутствующая патология, профессиональные болезни, особенно в стадии декомпенсации после оперативного вмешательства) [5, 6]. Изученные и рассматриваемые в этой статье предикторы – это далеко не полный перечень факторов, которые могут влиять на развитие когнитивных расстройств в послеоперационном периоде. С каждой новой исследовательской работой, посвящённой этой теме, будут выявляться новые предикторы, что будет способствовать профилактике этого осложнения, снижению сроков госпитализации, более эффективному лечению и снижению смертности.

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика и профилактика ПОКД у геронтологических больных имеет большое значение. Анализ литературных источников показал наличие большого количества исследовательских работ по проблеме послеоперационного делирия и когнитивных расстройств, однако данные относительно методов диагностики этого осложнения достаточно противоречивы. Помимо оценки жалоб пациента и результатов наблюдения за ним, наиболее часто для скрининга и оценки тяжести когнитивных расстройств используют нейропсихологические шкалы и высокочувствительные тесты для исследования различных познавательных функций. Однако существенным недостатком некоторых диагностических методик является большая длительность тестирования.

Согласно исследованию Политова МЕ с соавт. (2015) высокочувствительные и более специфические шкалы, такие как: тест запоминания 15 слов, тест рисования связей, методика словесно-цветовой интерференции (тест Струпа), тест шифрования слов, батарея лобной дисфункции (frontal assessment battery – FAB), из-за своей продолжительности и сложности, большинство пациентов не смогло пройти полностью – 93 пациента (64,6%) – и только 51 больной (35,4%) был способен пройти полное тестирование по вышеназванным шкалам [3].

Короткие шкалы, такие как Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE) и Mini-Cog тест более комфортные для восприятия пациентами, при этом шкала MoCA обладает большей чувствительностью и специфичностью (92,3% и 92,1% соответственно), а шкала MMSE менее чувствительна и высокоспецифична (38,46% и 97,4% соответственно), Mini-Cog тест характеризуется большей чувствительностью и высокой информативностью, так как позволяет за короткое время (3-5 минут) выявить когнитивную дисфункцию [21].

Монреальская шкала (MoCA) базируется на оценке состояния когнитивной сферы: внимания и концентрации, управляющих функций, памяти, языка, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счёта и ориентации в пространстве и используется для быстрой оценки умеренных когнитивных расстройств. Время для проведения тестирования составляет около 10 минут. Количество баллов от 30 до 26 считается нормальным, 25 и менее свидетельствуют о наличии когнитивных нарушений [3].

Шкала Mini-Cog больше рекомендована для амбулаторной практики и для быстрой диагностики когнитивных нарушений, так как состоит всего из двух тестовых заданий на кратковременную память и воспроизведение, а также теста на рисование и служит для выявления выраженной ПОКД и нарушений когнитивной функции, сопровождающих дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) [14].

Шкала оценки психического статуса MMSE используется в качестве скрининга выраженных когнитивных нарушений и является

Highly sensitive and more specific scales, such as the 15-word recall test, the connection drawing test, the Stroop color and word test, words encryption test, and the frontal assessment battery (FAB), could not be completed by the majority of patients (93 patients, 64.6%) due to their duration and complexity, and only 51 patients (35.4%) were able to complete testing on the above-mentioned scales [3].

Short scales such as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), and Mini-Cog test are more comfortable for patients to perceive. In contrast, the MoCA scale has greater sensitivity and specificity (92.3% and 92.1%, respectively). The MMSE scale is less sensitive but highly specific (38.46% and 97.4%, respectively), and the Mini-Cog test is characterized by greater sensitivity and high information content since it allows for a short time (3-5 minutes) to identify cognitive dysfunction [21].

Montreal scale (MoCA) is based on the assessment of the cognitive sphere: attention and concentration, executive functions, memory, language, visual-constructive skills, abstract thinking, counting, and orientation in space. It is used for a quick assessment of moderate cognitive disorders. The testing time is about 10 minutes. A score of 30 to 26 is considered normal; 25 or less indicates cognitive impairment [3].

The Mini-Cog scale is more recommended for outpatient practice and rapid diagnosis of cognitive impairment, since it consists of only two test tasks for short-term memory and reproduction, as well as a drawing test, and is used to identify severe POCD and cognitive impairment accompanying degenerative diseases of the central nervous system (Alzheimer's and Parkinson's diseases) [14].

The MMSE is used as a screening for severe cognitive impairment. It is not very sensitive for diagnosing cognitive deficits in individuals with a low level of education and also has insufficient sensitivity for diagnosing cognitive impairment in pre-dementia, allowing for an approximate assessment of the severity of cognitive impairment [14, 21].

In neuropsychological testing, it is necessary to differentiate the tasks for diagnosing POCD and degenerative diseases of the central nervous system (the most prominent representatives are Alzheimer's and Parkinson's diseases). Short scales are designed for rapid assessment and detection of cognitive dysfunction. At the same time, the Mini-Cog test is designed for the primary diagnosis of severe cognitive dysfunction, and the MMSE, MoCA, and FAB scales are more suitable for assessing mild and moderate cognitive disorders [21].

We believe that there is no ideal method of neuropsychological testing for diagnosing POCD, dementia, and cognitive disorders in degenerative diseases. Some test scales, being short and easy to use, have greater sensitivity and specificity but are not designed to identify mild and pre-dementia cognitive disorders; other scales for more detailed screening are inconvenient to use due to their duration, and not all patients can complete them, making it difficult or impossible to conduct routinely in a multidisciplinary hospital setting due to time constraints and a shortage of specialists trained in this area.

PREVENTION AND TREATMENT

Preoperative preparation, anesthetic management, and postoperative care of patients, especially those with predictors

ся мало чувствительной для диагностики когнитивного дефицита у лиц с низким уровнем образования, а также обладает недостаточной чувствительностью при диагностике додементных когнитивных нарушений, позволяет ориентировочно оценить тяжесть когнитивных расстройств [14, 21].

При нейропсихологическом тестировании необходимо разделять задачи по выявлению ПОКД и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы (наиболее яркими представителями являются болезнь Альцгеймера и Паркинсона). Короткие шкалы предназначены для быстрой оценки и выявления когнитивной дисфункции. При этом Mini-Cog тест предназначен для первичной диагностики выраженной когнитивной дисфункции, а для оценки лёгких и средних когнитивных расстройств больше подходят шкалы MMSE, MoCA, FAB [21].

Мы считаем, что при диагностике ПОКД, деменции и когнитивных расстройств при дегенеративных заболеваниях не существует идеального метода нейропсихологического тестирования. Часть тестовых шкал, являясь короткими и удобными в применении, обладают большей чувствительностью и специфичностью, но не предназначены для выявления лёгких и додементных когнитивных расстройств, другие шкалы для более детального скрининга неудобны в применении из-за своей длительности, и не все пациенты могут пройти их до конца. Это затрудняет или делает невозможным рутинное проведение таких исследований в условиях многопрофильного стационара при дефиците времени и дефиците подготовленных по данному профилю специалистов.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Предоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение и послеоперационное ведение пациентов, особенно с наличием предикторов когнитивной дисфункции, должны предусматривать проведение профилактических мероприятий. В случае развития послеоперационного делирия неминуемо увеличиваются сроки госпитализации и стоимость лечения. Опубликовано значительное количество работ, посвящённых послеоперационным когнитивным расстройствам, в которых рассматриваются факторы риска, этиология, патогенез, профилактические меры и методы лечения. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвящённых этой теме, сформировать единое мнение по вопросам профилактики и лечению ПОКД до настоящего времени не удалось. Наиболее изучен вопрос определения предикторов ПОКД [22].

Из-за неоднородности факторов, приводящих к ПОКД (нейровоспаление, повреждение тканей, болевой синдром, анемия, дисбаланс ионов калия и натрия, применение лекарственных препаратов для наркоза и послеоперационного обезболивания и др.), маловероятно, что какой-то один из этих факторов вызовет послеоперационное когнитивное расстройство. Более вероятно, что несколько предикторов совместно будут влиять на развитие когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Это обуславливает необходимость комплексного подхода в диагностике факторов риска ПОКД и, опираясь на знание этих факторов, позволяет проводить коррекцию выявленных нарушений, а также лечебно-профилактическую нейропротективную терапию и выбирать соответствующую этой стратегии тактику ведения пациентов, чтобы избежать нейрональной деструкции [18].

Анализ современной литературы показал приоритет применения нейропротективных препаратов, основой действия которых является регулирование звеньев патогенеза повреждения нейрональных структур с целью ранней профилактики ПОКД. Одним из

of cognitive dysfunction, should include preventive measures. In the event of postoperative delirium, the length of hospital stay and cost of treatment inevitably increase. Many studies have been published on postoperative cognitive disorders, examining risk factors, etiology, pathogenesis, preventive measures, and treatment methods. However, despite the large number of studies devoted to this topic, it has not been possible to form a consensus on POCD prevention and treatment. POCD predictor determination has been thoroughly studied [22].

Due to the heterogeneity of factors leading to POCD (neuroinflammation, tissue damage, pain syndrome, anemia, imbalance of potassium and sodium ions, the use of drugs for anesthesia and postoperative pain relief, etc.), it is unlikely that any one of these factors will cause postoperative cognitive impairment. Several predictors jointly influence the development of cognitive impairment in the postoperative period. Therefore, a comprehensive approach to diagnosing POCD risk factors is necessary. Their knowledge allows for correcting identified disorders and selecting preventive neuroprotective therapy and management tactics to avoid neuronal destruction [18].

An analysis of modern literature has shown the priority of using neuroprotective drugs, the basis of which is the regulation of the links in the pathogenesis of damage to neuronal structures for early POCD prevention. Cerebrolysin, as a metabolic regulator, can increase the activity of aerobic metabolism and neutralize the damaging effects of lactic acidosis, free radicals, and proinflammatory cytokines on the neuronal structures of the brain [5]. The action on inflammatory and proinflammatory cytokines explains a possible positive effect of NSAIDs on the regression of cognitive impairment. Being catalysts, they enter the brain from the periphery and enhance the neuroinflammatory process. Faster regression of peripheral inflammation will help prevent POCD [5]. Due to the inhibitory effect on cyclooxygenase, Parecoxib sodium can suppress neuroinflammation caused by surgical trauma, thereby reducing the likelihood of POCD development [23]. In the group of patients who received sodium parecoxib, cognitive dysfunction developed within seven days after surgery in 16.7%, and in the comparison group – in 33.9% of cases [23]. Ascorbic acid and emoxipin also possess antioxidant and neuroprotective activity.

A stable hemodynamic profile in the perioperative period is crucial for POCD prevention, as it promotes good brain perfusion. Significant changes in blood pressure will lead to ischemia of the nervous tissue, which will most likely affect cognitive function [5, 6]. Therefore, correction of hemodynamic disorders is of primary importance. In elderly and senile patients, especially with polymorbidity, when choosing anesthetic support methods, regional anesthesia is preferable to the general one. Of the regional methods, conduction block anesthesia and plexus blocks have the most minor effect on hemodynamics [4].

In addition to drugs with a neuroprotective function, acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are used to correct the imbalance between dopamine and acetylcholine. It has been proven that AChE inhibitors decrease the severity of cognitive impairment, improve memory and attention, normalize sleep, and regress mental disorders [24, 25]. The main AChE inhibitors used to treat patients with cognitive impairment are donepezil, galantamine, and rivastigmine. Donepezil has a selective ability to inhibit AChE activity, while rivastigmine has a

таких препаратов является церебролизин, в качестве метаболического регулятора он способен повышать активность аэробного метаболизма, нивелировать повреждающее действие лактацидоза и свободных радикалов и провоспалительных цитокинов на нейрональные структуры головного мозга [5]. Ляшенко ЕА с соавт. (2020) в своей работе показали возможное положительное влияние НПВС на регресс когнитивных нарушений, объясняя это тем, что воспалительные и провоспалительные цитокины, поступающие в головной мозг с периферии, являясь катализаторами, способны усилить нейровоспалительный процесс. Более быстрый регресс периферического воспаления будет способствовать предупреждению ПОКД [5]. Zhu YZ et al (2016) в своём исследовании отметили, что препарат парекоксид натрия, за счёт ингибирующего влияния на циклооксигеназу, способен подавлять вызванное хирургической травмой нейровоспаление, тем самым снижая вероятность развития ПОКД. В группе пациентов, которые получали парекоксид натрия, когнитивная дисфункция в течение 7 дней после операции развивалась в 16,7%, а в группе сравнения – в 33,9 % случаев [23]. Также антиоксидантной и нейропротективной активностью обладают такие препараты, как аскорбиновая кислота и эмоксипин.

Большое значение в профилактике ПОКД имеет стабильный гемодинамический профиль в периоперационном периоде, что будет способствовать хорошей перфузии головного мозга. Значительные перепады артериального давления будут приводить к ишемизации нервной ткани, что с большей долей вероятности будет отражаться на когнитивной функции [5, 6]. Поэтому надо уделять большое значение коррекции гемодинамических нарушений. У пациентов пожилого и старческого возраста, особенно с полиморбидностью при выборе метода анестезиологического обеспечения желательнее предпочесть методы регионарного обезболивания, а не общую анестезию, если это возможно. Из регионарных методов наименьшее влияние на гемодинамику оказывают проводниковые и плексусные блокады [4].

Помимо препаратов с нейропротективной функцией, используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) основываясь на теории дисбаланса между допамином и ацетилхолином. Было доказано, что применение ингибиторов АХЭ приводит к снижению выраженности когнитивных нарушений, улучшению памяти и внимания, нормализации сна и регрессу психических расстройств [24, 25]. Основные ингибиторы АХЭ, которые применяют для лечения больных с когнитивными нарушениями, это донепезил, галантамин, ривастигмин. Донепезил обладает селективной способностью ингибировать активность АХЭ, тогда как ривастигмин оказывает блокирующее действие как на АХЭ, так и на бутирилхолинэстеразу. Галантамин, кроме ингибирующего свойства, имеет способность повышать чувствительность альфа 7-холинорецепторов к ацетилхолину [26].

Профилактике ПОКД будет способствовать использование малоинвазивных, менее агрессивных хирургических техник при оперативных вмешательствах, которые будут приводить к меньшей травматизации тканей [14].

Оперативные вмешательства у пожилых пациентов, особенно с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, не должны выполняться при анемии менее 100 г/л. При плановых оперативных вмешательствах необходимо провести лечение железодефицитной анемии препаратами железа, при срочных и экстренных операциях – коррекцию анемии переливанием эритроцитарной массы [27].

Овезов АМ с соавт. (2016) в своей работе затрагивают тему о перспективах применения препаратов, стимулирующих про-

blocking effect on both AChE and butyrylcholinesterase. Galantamine, in addition to its inhibitory property, can increase the sensitivity of alpha-7 cholinergic receptors to acetylcholine [26].

Minimally invasive, less aggressive techniques facilitate POCD prevention during surgical interventions, decreasing tissue injuries [14].

Surgical interventions in elderly patients, especially with ischemic heart disease and cerebrovascular diseases, should not be performed if Hb<100 g/l. In planned surgical interventions, it is necessary to treat iron deficiency anemia with iron preparations, and in urgent and emergency operations, anemia should be corrected by RBC transfusion [27].

Some drugs stimulate neuroplasticity, restoring brain structure and function [28]. The authors state that the phospholipid precursor citicoline promotes the restoration of damaged cell membranes and inhibits phospholipases, thereby preventing excessive formation of free radicals and cell death, affecting the mechanisms of apoptosis. Citicoline eliminates the symptoms that occur with hypoxia, such as memory impairment, emotional lability, difficulties in performing everyday activities, and self-care. The drug positively affects the cognitive, sensory, and motor neurological deficits of degenerative and vascular etiology. In addition, citicoline enhances the processes of neuroglia activation due to neuromodulatory activity on glutamate, dopaminergic, and acetylcholinergic neurotransmitter systems. Cytoflavin may prevent postoperative cognitive disorders. The drug's pharmacological effects are due to the complex action of its components, such as succinic acid, riboxin, nicotinamide, and inosine. All drug components are natural metabolites of the body and have a stimulating effect on tissue respiration. Metabolic correction, antihypoxic, and antioxidant activity of the drug are due to the complementary balanced action of succinic acid, inosine, nicotinamide, and riboflavin. Cytoflavin prevents a sharp decrease of adenosine triphosphate and stimulates the formation of adenylate cyclase, thereby improving oxidative metabolism under ischemic conditions [28].

Some researchers demonstrated a positive effect of intraoperative use of cytoflavin on the cognitive functions of patients [29]. The authors concluded that when using cytoflavin at a dose of 20.0 ml thirty minutes before surgery, the recovery time after surgery before transfer from the operating room in the cytoflavin group of observation was reduced by 1.3 times, and the initial cognitive status was quickly restored and the level of concentration increased. Including cytoflavin in the anesthesia program prevents POCD development and improves the safety and quality of anesthesia [29].

For POCD prevention, the concept of multimodal analgesia targeting acute and chronic pain with the help of the entire spectrum of analgesics is becoming even more essential. The priority in this case is given to NSAIDs, lidocaine I.V., gabapentinoids, alpha-2 adrenergic receptor agonists, and regional prolonged methods of pain relief [30].

Currently, there are many studies on the positive effect of alpha-2 adrenergic receptor agonists on the neuronal structures of the brain in POCD prevention. The main impacts of alpha-2 adrenergic agonists are anxiolysis, sedation, sympatholysis, and analgesia. Recently, preference has been given to dexmedetomidine for the prevention and treatment of POCD. In patients who underwent dexmedetomidine sedation, delirium developed

цессы нейропластичности, что позволит восстановить функцию и анатомические структуры головного мозга. В своём исследовании авторами рассматривается препарат цитиколин – предшественник фосфолипидов, который способствует восстановлению повреждённых мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, тем самым предотвращает избыточное образование свободных радикалов, а также гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Цитиколин нивелирует симптомы, которые возникают при гипоксии: ухудшение памяти, эмоциональную лабильность, трудности при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Препарат оказывает положительный эффект при лечении когнитивных, чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. Помимо всего прочего, цитиколин усиливает процессы активации нейроглии за счёт нейромодуляторной активности на глутамат, дофаминергические и ацетилхолинергические нейротрансмиттерные системы. Здесь же в качестве профилактики послеоперационных когнитивных расстройств авторы говорят о применении цитофлавина. Фармакологические эффекты препарата обусловлены комплексным действием компонентов, входящих в состав: янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, инозин. Все компоненты препарата являются естественными метаболитами организма и оказывают стимулирующее влияние на тканевое дыхание. Метаболическая энергетическая коррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата обусловлена взаимодополняющим сбалансированным действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина. Цитофлавин препятствует резкому снижению образования аденозинтрифосфата и стимулирует образование аденилатциклазы, тем самым улучшая окислительный метаболизм в условиях ишемии [28].

В исследовании Новикова АЮ с соавт. (2017) было продемонстрировано положительное влияние интраоперационного применения цитофлавина на когнитивные функции пациентов. Авторы сделали вывод о том, что при применении цитофлавина в дозе 20,0 мл за 30 минут до операции время восстановления после операции до перевода из операционной в группу цитофлавина сократилось в 1,3 раза, а также быстро восстанавливался исходный когнитивный статус и увеличивался уровень концентрации внимания пациентов. Включение цитофлавина в программу анестезиологического обеспечения профилактирует развитие ПОКД и повышает безопасность и качество анестезиологического пособия [29].

Концепция мультимодальной анальгезии в борьбе с острой и хронической болью с использованием всего спектра анальгетиков приобретает ещё большее значение с учётом профилактики ПОКД. Приоритетным при этом является использование НПВС, лидокаина в виде внутривенной инфузии, габапентиноидов, агонистов альфа 2-адренорецепторов и регионарных продлённых методов обезболивания [30].

В настоящее время существует большое количество исследований о положительном влиянии агонистов альфа 2-адренорецепторов на нейрональные структуры головного мозга при развитии ПОКД. Основными эффектами альфа 2-адреноагонистов являются анксиолизис, седация, симпатолитизис и анальгезия. В последнее время отдаётся предпочтение дексмететомидину для профилактики и лечения ПОКД. У пациентов, которым проводилась седация дексмететомидином, развитие делирия отмечалось реже [24, 30, 31]. В своём исследовании Li Y et al (2015) выявили протективное действие дексмететомидина на ПОКД, угнетающего выраженность воспалительного ответа на хирургическую травму. Пациенты, у которых в периоперационном периоде при-

less frequently [24, 30, 31]. Dexmedetomidine can suppress the severity of the inflammatory response to surgical trauma and prevent POCD [32]. Patients receiving dexmedetomidine in the perioperative period developed POCD two times less frequently than patients in the placebo group (20% versus 42%, respectively). A more significant increase in anti-inflammatory cytokines was also observed in the dexmedetomidine group. The authors noted that dexmedetomidine, as a highly selective agonist of alpha 2-adrenoreceptors located in the locus coeruleus of the brainstem, reduces the amount of released norepinephrine and thus produces a sedative effect. This nucleus, a part of the reticular formation, regulates sleep and wakefulness processes [32]. It is proposed to carry out the prevention of cognitive disorders and delirium in patients with acute coronary syndrome in the form of long-term preventive sedation for 48 hours with dexmedetomidine at a dose of 0.2 µg/kg/hour. In this case, the depth of sedation should not exceed one point on the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [15]. In another study, postoperative patients with the hyperactive form of POCD aged 51 to 91 years were sedated with dexmedetomidine at a dose of 0.2-1.4 µg/kg/h as a prolonged intravenous infusion, and the second group of patients, aged 44 to 88 years, were sedated with haloperidol at 2.5-5 mg every 6 hours intravenously in fractional doses. The average duration of delirium in patients receiving dexmedetomidine was 60.79±32.62 hours, while in patients receiving haloperidol, it was 86.8±36.97 hours, significantly exceeding the first group's indicators [33]. Dexmedetomidine I.V. was injected at a rate of 0.5-1.4 µg/kg/h for 27 hours both alone and in combination with haloperidol and midazolam as a therapy for POCD in the early postoperative period with better results compared to the group of patients where propofol was used to relieve delirium (retrograde amnesia after drug withdrawal was noted in 40% and 60% of cases, respectively) [34]. "If it is necessary to accelerate the onset of action of the drug, for example, in severe agitation, it is recommended to carry out a loading infusion at a dose of 0.5-1.0 µg/kg for 20 minutes, i.e., initial infusion of 1.5-3 mcg/kg/hour for 20 min" [33].

Patients with diabetes mellitus in the perioperative period require monitoring and correcting glycemic levels, preventing their increase above 10 mmol/l and decrease below 7.7 mmol/l [35]. Patients with type 2 diabetes mellitus undergoing major and traumatic surgical interventions require discontinuation of oral hypoglycemic agents and prescription of hypoglycemic therapy with short-acting insulin at a dose of 0.5 to 3.0 U/hour I.V. with parallel glucose infusion [36].

Given the multifactorial and multidisciplinary nature of POCD, a comprehensive approach is required for prevention and treatment, considering all possible factors in each specific case and with the mandatory involvement of specialists. The most challenging task is to identify all predictors of this condition, eliminate them, and select preventive and therapeutic measures. Underestimation of at least one factor can compromise all ongoing preventive measures. For a doctor conducting a preoperative examination and preparation, it is essential to identify all comorbidities in the patient, correct the impaired functions (for example, correcting Hb above 100 g/l, increasing left ventricular EF by more than 60%, correcting glycemia levels to no more than 10 mmol/l, antihypertensive therapy, etc. Besides, before surgery, patients with a high risk of POCD must

менялся дексмететомидин, развитие ПОКД наблюдалось в 2 раза реже, чем у пациентов группы плацебо (20% против 42% соответственно). Так же в группе дексмететомидина наблюдалось более значительное увеличение противовоспалительных цитокинов. Авторы отметили, что дексмететомидин, как высокоселективный агонист альфа 2-адренорецепторов, расположенных в голубом пятне ствола головного мозга, вызывая их активацию, уменьшает количество высвобождаемого норадреналина и оказывает, тем самым, седативный эффект. Данное ядро, являясь частью ретикулярной формации, регулирует процессы сна и бодрствования [32]. По результатам исследовательской работы Шень НП и Витик АА (2018) предлагается проводить профилактику когнитивных расстройств и делирия у больных с острым коронарным синдромом в виде длительной превентивной седации в течение 48 часов дексмететомидином в дозе 0,2 мкг/кг/час. При этом глубина седации не должна превышать 1 балл по шкале Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [15]. В исследовании Махлай АВ с соавт. (2017) послеоперационным пациентам с гиперактивной формой ПОКД в возрасте от 51 до 91 года проводилась седация дексмететомидином в дозе от 0,2 мкг/кг/ч до 1,4 мкг/кг/ч в виде продлённой внутривенной инфузии, а второй группе пациентов, возраст которых был от 44 до 88 лет, седация проводилась галоперидолом по 2,5-5 мг каждые 6 ч внутривенно дробно. Средняя продолжительность делирия у пациентов, получавших дексмететомидин, составила 60,79±32,62 ч, тогда как у пациентов, получавших галоперидол, средняя продолжительность делирия составила 86,8±36,97 ч, что значительно превышает показатели первой группы [33]. Ерёменко АА и Чернова ЕВ (2014) в раннем послеоперационном периоде в качестве терапии ПОКД применяли дексмететомидин внутривенно со скоростью 0,5-1,4 мкг/кг/ч на протяжении 27 ч как изолированно, так и в сочетании с галоперидолом и мидазоломом, и результаты были лучше по сравнению с группой пациентов, где для купирования делирия использовался пропофол (ретроградная амнезия после отмены препаратов отмечалась в 40% и в 60% случаев соответственно) [34]. Махлай АВ с соавт. (2017) в своём исследовании советуют: «Если нужно ускорить начало действия препарата, например, при выраженном возбуждении, рекомендовано проводить нагрузочную инфузию в дозе 0,5-1,0 мкг/кг массы тела в течение 20 мин, т.е. начальную инфузию 1,5-3 мкг/кг/час в течение 20 мин» [33].

Больным с сахарным диабетом в периоперационном периоде необходим контроль и коррекция уровня гликемии, не допуская его повышения больше 10 ммоль/л и снижения ниже 7,7 ммоль/л [35]. Пациентам со вторым типом сахарного диабета при больших и травматических оперативных вмешательствах необходима отмена пероральных гипогликемических средств и назначение сахароснижающей терапии инсулином короткого действия в виде внутривенной инфузии в дозе от 0,5 до 3,0 ЕД/час с параллельной инфузией глюкозы [36].

Учитывая многофакторность и многопрофильность ПОКД, при профилактике и лечении необходим комплексный подход с учётом всех возможных факторов в каждом конкретном случае и с обязательным привлечением профильных специалистов. Наиболее сложной задачей является выявление всех предикторов этого осложнения, их устранение, а также подбор профилактических и лечебных мероприятий. Недоучёт хотя бы одного фактора может свести на нет всю проводимую профилактику. Для врача, проводящего предоперационное обследование и подготовку, важным является выявление всей коморбидности у пациента, проведение коррекции нарушенных функций (в качестве примера: коррекция анемии выше 100 г/л, увеличение ФВ левого желудочка больше

undergo neuropsychological testing to assess cognitive function and identify dementia or degenerative diseases of the central nervous system. When cognitive disorders are detected before and after surgery, it is necessary to conduct drug therapy to improve cognitive function. Unfortunately, not all medical institutions adhere to this tactic. Moreover, there is no data on the results of studying the simultaneous combined effect of several factors predisposing to POCD. Studying the combined impact of POCD predictors presents particular difficulties for researchers since significant factors of cognitive disorders can be negated, and this type of study requires the use of the method of multivariate regression analysis.

CONCLUSION

Deterioration of cognitive function in patients during the postoperative period is a complication that can occur as a result of the surgical intervention itself, mainly in older patients. Based on the results of numerous research studies, numerous POCD predictors have been identified, countless diagnostic neuropsychological tests have been developed and are used, and a wide range of pharmacological agents for the prevention and treatment of cognitive disorders are being assessed and offered. Despite numerous research papers devoted to this topic, a large number of drugs, the introduction of minimally invasive surgical techniques, modern approaches to preparing patients for surgery, and postoperative management, cognitive disorders remain the most common complication in the postoperative period. The key to solving this problem is most likely improving the material and technical base of medical institutions, increasing the number of personnel involved in the management of POCD, improving the quality of service and care for patients, identifying new predisposing factors, creating and introducing more convenient screening test methods, creating and maintaining a single registry of patients with POCD, searching for new drugs, developing standard operating procedures for the diagnosis, prevention, and treatment of POCD.

60%, коррекция уровня гликемии не более 10 ммоль/л, гипотензивная терапия и т.д.), также до операции пациентам с высоким риском развития ПОКД обязательным является проведение нейропсихологического тестирования с целью оценки когнитивной функции, выявления деменции или дегенеративных заболеваний центральной нервной системы. При выявлении когнитивных расстройств до оперативного вмешательства и после необходимо проводить медикаментозную терапию с целью улучшения когнитивной функции. К сожалению, не во всех лечебных учреждениях придерживаются такой тактики. Более того, в литературных источниках отсутствуют данные о результатах изучения одновременно сочетанного влияния нескольких предрасполагающих к ПОКД факторов. Изучение сочетанного влияния предикторов ПОКД представляет для исследователей определённые трудности, так как могут нивелироваться значимые факторы когнитивных расстройств, и в исследованиях необходимо использование метода многофакторного регрессивного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ухудшение когнитивной функции у пациентов в послеоперационном периоде – это осложнение, которое может возникнуть по причине самого оперативного вмешательства, преимуще-

ственно у пациентов старшей возрастной группы. По результатам многочисленных исследовательских работ определено большое количество предикторов ПОКД, разработаны и используются многочисленные диагностические нейропсихологические тесты, ведётся поиск и предлагается большой спектр фармакологических средств для профилактики и лечения когнитивных расстройств. Несмотря на большое количество исследовательских работ, посвящённых этой теме, большому количеству лекарственных препаратов, внедрению малоинвазивных хирургических техник, современным подходам в подготовке больных к оперативному вмешательству и послеоперационному ведению, когнитивные расстройства остаются наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде. Ключом к решению этой проблемы, скорее всего, является улучшение материально-технической базы лечебных учреждений, увеличение количества персонала, улучшение качества обслуживания и ухода за пациентами, выявление новых предрасполагающих факторов, создание и внедрение более удобных в применении скрининговых тестовых методик, создание и ведение единого реестра пациентов с ПОКД, поиск новых лекарственных препаратов, разработка стандартных операционных процедур по диагностике, профилактике и лечению ПОКД.

ЛИТЕРАТУРА

- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(9):1188-94. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
- Серяпина ЮВ, Федяев ДВ, Мусина НЗ. Заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости пациентов в возрасте 60 лет и старше в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;2:59-66. <https://doi.org/10.17116/medtech20204002159>
- Политов МЕ, Штайнмец АА, Красносельский МЯ, Бастрикин СЮ, Буланова ЕЛ, Овечкин АМ. Сравнительный анализ методов оценки когнитивной дисфункции в периоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(3):20-5. <https://doi.org/10.17816/rmj38246>
- Александрович ЮС, Акименко ТИ, Пшениснов КВ. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(4):5-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>
- Ляшенко ЕА, Иванова ЛГ, Чимагомедова АШ. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(10-2):39-45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239>
- Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(8):119-25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>
- Tang N, Ou C, Liu Y, Zuo Y, Bai Y. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *The Journal of International Medical Research*. 2014;42(6):1252-61. <https://doi.org/10.1177/0300060514549781>
- Robles MJ, Formiga F, Vidán MT. Delirium prevention and treatment in elderly hip fracture. *Medicina Clinica*. 2014;142(8):365-9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.04.022>
- Стаценко ИА, Стегалов СВ, Лебедева МН, Первухин СА. Современный взгляд на проблему острого послеоперационного делирия у пациентов травматолого-ортопедического профиля в условиях отделения реанимации и ин-

REFERENCES

- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(9):1188-94. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
- Seryapina YuV, Fedyayev DV, Musina NZ. Zabolevaemost' perelomami proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti patsientov v vozraste 60 let i starshe v Rossiyskoy Federatsii [Incidence of proximal femur fractures in patients aged 60 years and older in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2020;2:59-66. <https://doi.org/10.17116/medtech20204002159>
- Politov ME, Steinmets AA, Krasnoselskiy MYa, Bastrikin SYu, Bulanova EL, Ovechkin AM. Sravnitel'nyy analiz metodov otsenki kognitivnoy disfunktsii v perioperatsionnom periode u patsientov pozhilogo vozrasta posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo i kolennogo sustavov [The comparative analysis of methods of evaluation of cognitive dysfunction in peri-operational period in patients of elder age after endoprosthesis replacement of hip and knee joints]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;21(3):20-5. <https://doi.org/10.17816/rmj38246>
- Alersandrovich YuS, Akimenko TI, Pshenisnov KV. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya – yavlyatsya li ona problemoy dlya anesteziologa-reanimatologa? [Postoperative cognitive dysfunction – is it a problem for an anesthesiologist-resuscitator?]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019;16(4):5-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>
- Lyashenko EA, Ivanova LG, Chimagomedova ASH. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya [Postoperative cognitive disorder]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2020;120(10-2):39-45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239>
- Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(8):119-25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>
- Tang N, Ou C, Liu Y, Zuo Y, Bai Y. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *The Journal of International Medical Research*. 2014;42(6):1252-61. <https://doi.org/10.1177/0300060514549781>
- Robles MJ, Formiga F, Vidán MT. Delirium prevention and treatment in elderly hip fracture. *Medicina Clinica*. 2014;142(8):365-9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.04.022>
- Statsenko IA, Stegalov SV, Lebedeva MN, Pervukhin SA. Sovremennyy vzglyad na problemu ostrogo posleoperatsionnogo deliriya u patsientov travmatologo-ortopedicheskogo profilya v usloviyakh otdeleniya reanimatsii i intensiv-

- тенсивной терапии. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2018;17(1):211-9. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-211-219>
10. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: A systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(5):604-15. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu096>
 11. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: A systematic review. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2015;370612. <https://doi.org/10.1155/2015/370612>
 12. Kong FJ, Ma LL, Zhang HH, Zhou JQ. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 mitigates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats. *The Journal of Surgical Research*. 2015;194(1):255-61. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.09.043>
 13. Zhang S, Hu X, Guan W, Luan L, Li B, Tang Q, et al. Isoflurane anesthesia promotes cognitive impairment by inducing expression of β -amyloid protein-related factors in the hippocampus of aged rats. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175654>
 14. Женило ВМ, Акименко ТИ, Здирук СВ, Сорочинский МА. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:70.
 15. Шень НР, Витик АА. Особенности развития соматогенного делирия и его интенсивная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;4:166-9.
 16. Екушева ЕВ. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):573-7. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577>
 17. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1317-23. <https://doi.org/10.1002/phar.1494>
 18. Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;1:22-30.
 19. Bilotta F, Lauretta MP, Tewari A, Rosa G. Insulin signaling in the central nervous system and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2013;3:e129. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000e129>
 20. Жихарев ВА, Порханов ВА, Шолин ИЮ, Бушуев АС, Малышев ЮП. Гипоальбуминемия, гликемия и лейкоцитоз в патогенезе развития острой послеоперационной дыхательной недостаточности у торакальных пациентов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;5:14-21. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-14-21>
 21. Политов МЕ, Красносельский МЯ, Лимина ТА, Овечкин АМ. Сравнительный анализ нейропсихологических тестов в диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции у больных пожилого возраста после операций эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. *Эффективная терапия*. 2014;20(1):23-4.
 22. Камбаров ЗГ, Муминов БЭ. Современные представления об этиологии и патогенезе послеоперационных когнитивных расстройств, послеоперационном делирии, методах диагностики, профилактики и лечения (обзор литературы). *Экономика и социум*. 2023;2:669-81.
 23. Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4082. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004082>
 24. Лобзин СВ, Соколова МГ, Налькин СА. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(4):53-8.
 - noy terapii [Modern view on the problem of acute postoperative delirium in trauma and orthopedic patients in the intensive care unit]. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2018;17(1):211-9. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-211-219>
 10. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: A systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(5):604-15. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu096>
 11. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: A systematic review. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2015;370612. <https://doi.org/10.1155/2015/370612>
 12. Kong FJ, Ma LL, Zhang HH, Zhou JQ. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 mitigates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats. *The Journal of Surgical Research*. 2015;194(1):255-61. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.09.043>
 13. Zhang S, Hu X, Guan W, Luan L, Li B, Tang Q, et al. Isoflurane anesthesia promotes cognitive impairment by inducing expression of β -amyloid protein-related factors in the hippocampus of aged rats. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175654>
 14. Zhenilo VM, Akimenko TI, Zdiruk SV, Sorochinskiy MA. Problema sindroma posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii v anesteziologicheskoy i khirurgicheskoy sluzhbe [The problem of the syndrome of postoperative cognitive dysfunction in the anesthesiology and surgical service]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;4:70.
 15. Shen NP, Vitik AA. Osobennosti razvitiya somatogenno deliriya i ego intensivnaya terapiya u patsientov s ostrym koronarnym sindromom [Features of the development of somatogenic delirium and its intensive therapy in patients with acute coronary syndrome]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018;4:166-9.
 16. Ekusheva EV. Kognitivnye narusheniya u patsientov s khronicheskim boleвым sindromom [Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2020;4(9):573-7. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577>
 17. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1317-23. <https://doi.org/10.1002/phar.1494>
 18. Zakharov VV. Kognitivnye rasstroystva bez dementsii: klassifikatsiya, osnovnyye prichiny i lechenie [Cognitive disorders without dementia: Classification, main causes and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;1:22-30.
 19. Bilotta F, Lauretta MP, Tewari A, Rosa G. Insulin signaling in the central nervous system and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2013;3:e129. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000e129>
 20. Zhikharev VA, Porkhanov VA, Sholin IYu, Bushuev AS, Malyshev YuP. Gipotalbuminemiya, glikemiya i leykotsitoz v patogeneze razvitiya ostroy posleoperatsionnoy dykhatel'noy nedostatocnosti u torakal'nykh patsientov [Hypoalbuminemia, glycemia and leukocytosis in the pathogenesis of acute post-operative respiratory failure in patients after thoracic surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018;5:14-21. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-14-21>
 21. Politov ME, Krasnoselskiy MYa, Limina TA, Ovechkin AM. Sravnitel'nyy analiz neyropsikhologicheskikh testov v diagnostike posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii u bol'nykh pozhilogo vozrasta posle operatsiy endoprotezirovaniya krupnykh sustavov nizhnikh konechnostey [Comparative analysis of neuro-psychological tests in the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after arthroplasty of large joints of the lower extremities]. *Effektivnaya terapiya*. 2014;20(1):23-4.
 22. Kambarov ZG, Muminov BE. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv, posleoperatsionnom delirii, metodakh diagnostiki, profilaktiki i lecheniya (obzor literatury) [Modern concepts on the etiology and pathogenesis of postoperative cognitive disorders, postoperative deliria, methods of diagnosis, prevention and treatment (Review of literature)]. *Ekonomika i sotsium*. 2023;2:669-81.
 23. Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4082. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004082>
 24. Lobzin SV, Sokolova MG, Nalkin SA. Vliyaniye disfunktsii kholinergicheskoy sistemy golovnogo mozga na sostoyaniye kognitivnykh funktsiy (obzor literatury). [Influence of brain basal cholinergic system dysfunction on the condition of cognitive functions (literature review).] *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;9(4):53-8.

25. Васенина ЕЕ, Левин ОС, Сонин АГ. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6):87-95. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176287-95>
26. Коберская НН. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский совет*. 2017;10:18-24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-18-24>
27. Janssen TL, Alberts AR, Hoofst L, Mattace-Raso F, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:1095-117. <https://doi.org/10.2147/CIA.S201323>
28. Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ, Луговой АВ, Брагина СВ. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):101-5. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>
29. Новиков АЮ, Ковалев ВА, Виничук НВ, Черных ЮА, Голуб ИЕ, Сорокина ЛВ. Профилактика и коррекция когнитивных нарушений после общей анестезии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):28-31. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176128-31>
30. Витик АА, Шень НП. Органопротекторные свойства агониста α_2 -адренорецепторов дексмететомидина (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;4:74-9. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-74-79>
31. Потиевская ВИ, Заболотских ИБ, Гридчик ИЕ, Грицан АИ, Ерёменко АА, Козлов ИА, и др. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;5:7-22. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200517>
32. Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1635-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2726>
33. Махлай АВ, Пасечник ИН, Губайдуллин РР, Онегин МА. Стратегии седативной терапии у пациентов с послеоперационным делирием. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62(2):152-7. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-2-152-157>
34. Ерёменко АА, Чернова ЕВ. Сравнение дексмететомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;2:37-41.
35. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shafer ChF, Neuman A. Clinical guidelines. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(8):542-52. <https://doi.org/10.7326/M15-3016>
36. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. (дополненный). М., 2021. <https://doi.org/10.14341/DM12802>
25. Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Sovremennye tendentsii v epidemiologii dementsii i vedenii patsientov s kognitivnymi narusheniyami [Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):87-95. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176287-95>
26. Koberskaya NN. Bolezni' Al'tsgeymera: novye kriterii diagnostiki i terapevicheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni [Alzheimer's disease: New diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;10:18-24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-18-24>
27. Janssen TL, Alberts AR, Hoofst L, Mattace-Raso F, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:1095-17. <https://doi.org/10.2147/CIA.S201323>
28. Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, Lugovoy AV, Bragina SV. Kognitivnaya disfunktsiya i obshchaya anesteziya: ot patogeneza k profilaktike i korrektsii [Cognitive dysfunction and general anesthesia: From pathogenesis to prevention and correction]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(3):101-5. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>
29. Novikov AYu, Kovalyov VA, Vinichuk NV, Chernykh YuA, Golub IE, Sorokina L. Profilaktika i korrektsiya kognitivnykh narusheniy posle obshchey anestezii [Prevention and correction of cognitive dysfunction after general anesthesia]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):28-31. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176128-31>
30. Vitik AA, Shen NP. Organoprotekturnye svoystva agonista α_2 -adrenoretseptorov deksmedetomidina (obzor literatury) [Organoprotective effects of the α_2 -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine (literature review)]. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;4:74-9. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-74-79>
31. Potievskaya VI, Zabolotskikh IB, Gridchik IE, Gritsan AI, Eryomenko AA, Kozlov IA. Sedatsiya patsientov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii [Sedation of patients in intensive care units]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020;5:7-22. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200517>
32. Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1635-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2726>
33. Makhlay AV, Pasechnik IN, Gubaydullin RR, Onegin MA. Strategii sedativnoy terapii u patsientov s posleoperatsionnym deliriem [Strategy sedation in patients with postoperative delirium]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2017;62(2):152-7. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-2-152-157>
34. Eryomenko AA, Chernova EV. Sravnenie deksmedetomidina i propofola pri vntrivennomy sedatsii v rannem posleoperatsionnom periode u kardiokhirurgicheskikh patsientov [Comparison of dexmedetomidine and propofol during intravenous sedation in the early postoperative period in cardiac surgery patients]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;2:37-41.
35. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shafer ChF, Neuman A. Clinical guidelines. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(8):542-52. <https://doi.org/10.7326/M15-3016>
36. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoй pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 10-y vyp. (dopolnenny) [Standards of specialized diabetes care. 10th edition (revised)]. М., 2021. <https://doi.org/10.14341/DM12802>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ямщиков Олег Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; главный врач, Городская клиническая больница г. Котловск
ORCID ID: 0000-0001-6825-7599

SPIN-код: 9115-2547

E-mail: yamshchikov.oleg@yandex.ru

Марченко Александр Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина;

AUTHORS' INFORMATION

Yamshchikov Oleg Nikolayevich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology of Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Chief Physician, Kotovsk City Clinical Hospital
ORCID ID: 0000-0001-6825-7599

SPIN: 9115-2547

E-mail: yamshchikov.oleg@yandex.ru

Marchenko Aleksandr Petrovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology of Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Head of the De-

заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Городская клиническая больница г. Котовска
 ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
 SPIN-код: 9253-4117
 E-mail: sashamarchen@mail.ru

Емельянов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница г. Котовска
 ORCID ID :0000-0002-5550-4199
 SPIN-код: 4368-8660
 E-mail: cep_a@mail.ru

Игнатова Светлана Алексеевна, врач ординатор анестезиолог-реаниматолог кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
 ORCID ID:0000-0003-4223-5038
 E-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru

Марченко Наиля Александровна, студентка Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
 ORCID ID: 0000-0002-6612-794X
 E-mail: marchenkonaily@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:

Ямщиков Олег Николаевич

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; главный врач, Городская клиническая больница г. Котовска

392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
 Тел.: +7 (915) 8695057
 E-mail: yamschikov.oleg@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЯОН, ЕСА
 Сбор материала: МАП, МНА
 Анализ полученных данных: МАП, ИСА
 Подготовка текста: МАП, ИСА, МНА
 Редактирование: ЯОН, ЕСА
 Общая ответственность: ЯОН, ЕСА

Поступила 21.12.23
Принята в печать 29.08.24

partment of Anesthesiology and Intensive Care, Kotovsk City Clinical Hospital

ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
 SPIN: 9253-4117
 E-mail: sashamarchen@mail.ru

Emelyanov Sergey Aleksandrovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology of Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Kotovsk City Clinical Hospital

ORCID ID :0000-0002-5550-4199
 SPIN: 4368-8660
 E-mail: cep_a@mail.ru

Ignatova Svetlana Alekseevna, Resident Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology of Medical Institute, Derzhavin Tambov State University

ORCID ID:0000-0003-4223-5038
 E-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru

Marchenko Nailya Aleksandrovna, Student of the Medical Institute, Derzhavin Tambov State University
 ORCID ID: 0000-0002-6612-794X
 E-mail: marchenkonaily@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:

Yamshchikov Oleg Nikolayevich

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology of Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Chief Physician, Kotovsk City Clinical Hospital

392000, Russian Federation, Tambov, Internatsionalnaya str., 33
 Tel.: +7 (915) 8695057
 E-mail: yamschikov.oleg@yandex.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YaON, ESA
 Data collection: MAP, MNA
 Analysis and interpretation: MAP, ISA
 Writing the article: MAP, ISA, MNA
 Critical revision of the article: YaON, ESA
 Overall responsibility: YaON, ESA

Submitted 21.12.23
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-452-460

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С УЧЁТОМ ФАКТОРОВ РИСКА И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ш.А. ЮСУПОВ¹, Л.Р. ХАКИМОВА²

¹ Кафедра детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

² Кафедра семейной и превентивной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

Цель: оптимизация алгоритма ранней диагностики уролитиаза у детей с учётом факторов риска, клинико-функциональных особенностей течения заболевания, а также иммуногенетической предрасположенности в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы: для достижения поставленной цели был проведён анализ литературных данных, где приведена информация о тактике ведения детей с мочекаменной болезнью (МКБ) в амбулаторно-поликлинических условиях. Проанализированы данные собственного исследования 652 детей с уролитиазом, находившихся на стационарном лечении с учётом их анамнеза, факторов риска, результатов клинико-лабораторных исследований, а также иммуногенетической предрасположенности. Кроме того, проведено ретроспективное исследование 379 амбулаторных карт пациентов с уролитиазом (контрольная группа) и проспективное исследование 1275 детей (основная группа) в возрасте от 1 года до 18 лет. На основании анализа амбулаторных карт проведено сравнение эффективности существующего и оптимизированного алгоритмов ведения детей с уролитиазом на практике.

Результаты: основываясь на результатах исследовательской работы, нами был разработан алгоритм ранней диагностики и прогнозирования возникновения МКБ у детей на доклинической стадии заболевания в амбулаторно-поликлинических условиях с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности. Согласно данному алгоритму, оценка степени риска развития уролитиаза при проведении первого действия основывается на анамнестических данных и анализе факторов риска. Для этого разработано 13 основных вопросов, на основании которых индивидуально для каждого ребёнка можно выявить степень риска по 13-и балльной шкале.

Заключение: разработанный алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития МКБ у детей и их последующая маршрутизация в соответствии с группой риска (низкая, средняя или высокая) способствует прогнозированию и выявлению уролитиаза на доклинической стадии в амбулаторно-поликлинических условиях. При выполнении второго действия разработанного алгоритма проводится маршрутизация пациентов в зависимости от соотношения их к той или иной степени риска развития МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь у детей, ранняя диагностика, факторы риска, прогнозирование уролитиаза, генетические факторы, предрасположенность, амбулаторно-поликлиническая служба.

Для цитирования: Юсупов ША, Хакимова ЛР. Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования мочекаменной болезни у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности в амбулаторно-поликлинических условиях. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):452-60. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-452-460>

PEDIATRIC UROLITHIASIS: PREDISPOSING FACTORS AND EARLY DIAGNOSIS IN OUTPATIENT SETTING

SH.A. YUSUPOV¹, L.R. KHAKIMOVA²

¹ Department of Pediatric Surgery № 1, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Department of General Practice/Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Objective: To optimize the algorithm for early diagnosis of urolithiasis (UL) in children, considering risk factors, clinical and functional characteristics of the disease, and immunogenetic predisposition in an outpatient setting.

Methods: The literature on managing children with UL outside the hospital was thoroughly analyzed to achieve the goal. Medical records, risk factors, including immunogenetic predisposition, and clinical and laboratory investigation results of 652 hospitalized children with UL were studied. Additionally, a retrospective study of 379 outpatient records (the control group) and a prospective study of 1275 children (the study group) aged 1 to 18 was conducted. Based on the outpatient records analysis, the effectiveness of current and optimized management algorithms for children with UL was compared.

Results: As a result of the research, an algorithm for early diagnosis and prediction of UL in children, considering risk factors, including immunogenetic predisposition, was developed. The algorithm evaluates the risk of developing UL based on a thirteen-point checklist that assesses benefits and risks to provide a personalized risk score for each child. Based on this risk score, additional therapeutic interventions are determined for each patient.

Conclusion: The algorithm developed for early diagnosis and prediction of UL in children helps identify the condition at a preclinical stage in an outpatient setting. This algorithm categorizes patients into low-, moderate-, or high-risk groups and guides their management accordingly.

Keywords: Urolithiasis in children, early diagnosis, risk factors, prediction of urolithiasis, genetic factors, preclinical stage, outpatient service.

For citation: Yusupov ShA, Khakimova LR. Algoritm ranney diagnostiki i prognozirovaniya mochekamennoy bolezni u detey s uchetom faktorov riska i immunogeneticheskoy predispolozhenosti v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh [Pediatric urolithiasis: Predisposing factors and early diagnosis in outpatient setting]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):452-60. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-452-460>

ВВЕДЕНИЕ

МКБ является заболеванием, которое диагностируется практически повсеместно и не имеет возрастных ограничений. Это мультифакториальная патология, и в её развитии огромную роль играют как экзогенные, так и эндогенные факторы. Одной из ведущих причин в развитии уrolитиаза у детей являются дисметаболические нефропатии [1, 2]. Несмотря на достаточно хорошую изученность причин развития МКБ, всё же есть некие трудности в контроле роста данного заболевания, так как нет определённого фактора риска, воздействуя на который, можно было бы снизить заболеваемость. На это также влияет широкое географическое распространение уrolитиаза у детей, где превалирование того или иного фактора меняется в зависимости от территориального расположения популяции. Огромное значение также имеет течение заболевания после хирургического лечения, а именно склонность уrolитиаза к рецидивам [3-5].

Изучению данной патологии посвящено множество научных работ учёных со всех уголков мира. В ходе литературного анализа выявлено множество результатов относительно диагностики и лечения уrolитиаза у детей. Но, к сожалению, недостаточно сведений о прогнозировании и ранней диагностике заболевания. Ранняя диагностика МКБ с учётом факторов риска и иммуногенетический способ прогнозирования в амбулаторно-поликлинических учреждениях даёт возможность выявить заболевание у детей на доклинической стадии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация алгоритма ранней диагностики уrolитиаза у детей с учётом факторов риска, клинко-функциональных особенностей течения заболевания, а также иммуногенетической предрасположенности в амбулаторно-поликлинических условиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оптимизации алгоритма и определения основных территориальных факторов риска, изучения клинко-функциональных особенностей течения уrolитиаза у детей и выявления полиморфных генов-маркёров, ответственных за возникновение данного заболевания, нами проведён анализ данных 652 детей с уrolитиазом в возрасте от 1 года до 18 лет, находившихся на лечении в специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного медицинского университета в период с 2012 по 2019 годы. В ходе работы использованы анамнестические, клинческие, инструментальные, лабораторные (общеклинические, биохимические, бактериологические, иммуногенетические) и статистические методы исследования. Для решения поставленных задач была разработана карта обследования больного, на основании которой проводилось изучение особенностей течения и диагностики МКБ у детей разного возраста, а также данные анамнеза их родителей. В ходе работы также проведено изучение литературных данных, посвящённых диагностике и тактике ведения детей с МКБ в различных регионах мира, эндемичных по уrolитиазу. Детально проанализированы алгоритмы ведения детей с уrolитиазом.

INTRODUCTION

UL is a disease that can affect individuals of all ages and can be caused by various factors, including host and environmental influences. One of the main causes of UL in children is metabolic nephropathies [1, 2]. Despite having a good understanding of the causes of UL, managing this condition remains challenging. This challenge is primarily due to the absence of identified specific risk factors that can be targeted to reduce the incidence of UL. The distribution of various risk factors varies depending on the geographical location of the population. The tendency of UL to relapse after surgical treatment is also significant [3-5].

Countless scientific studies conducted by researchers worldwide focus on this medical condition. Based on the literature analysis, several discoveries have been made about diagnosing and treating UL in children. However, there is still a lack of data on the disease's early diagnosis and prognosis. Early diagnosis of kidney stone disease, considering risk factors and an immunogenetic method for prognosis in outpatient settings, enables the detection of the disease in children at the preclinical stage.

PURPOSE OF THE STUDY

Optimizing the algorithm for early diagnosis of UL in children in an outpatient setting, considering risk factors, including immunogenetic predisposition and clinical manifestations of the disease.

METHODS

To optimize the algorithm and identify the primary local environmental factors associated with UL in children, a study was conducted on 652 children aged 1 to 18 years who were treated for UL at the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center in Uzbekistan from 2012 to 2019. Various research methods, such as analysis of medical records, evaluation of clinical data, and basic laboratory investigations, including biochemical, bacteriological, and immunogenetic test conduction, as well as statistical analysis, were used in the study. A patient examination chart considering manifestations of pediatric UL in different ages and family history was developed to address research objectives. Additionally, literature on the diagnosis and management algorithms of UL in children in regions with a high incidence was reviewed.

Current clinical guidelines, such as those by the Union of Pediatricians of Russia and the European Association of Urology, outline step-by-step algorithms or stages for children with or suspected UL. Implementing metaphylaxis measures dramatically decreases the risk and recurrence rate in patients with recurrent UL. These recommendations are usually presented as a diagram or a list outlining the steps that a patient with the disease or suspicion of it must follow.

To compare the effectiveness of current and optimized algorithms for diagnosing the disease, a retrospective study of

Существующие клинические рекомендации (например, Союза педиатров России, Европейской ассоциации урологов и т.д.) включают в себя пошаговые алгоритмы или этапы, которые должен пройти ребёнок с уролитолизом или с подозрением на уролитолиз. Большое внимание уделяется метафилактике уролитолиза, направленной на предотвращение рецидивов. В большинстве случаев они приводятся в виде низкоуровневой схемы, где указаны этапы, которые должен пройти пациент с заболеванием и подозрением на него, или изложены в виде списка рекомендаций.

Для сравнения эффективности существующего и оптимизированного алгоритмов диагностики заболевания на практике нами было проведено ретроспективное исследование 379 амбулаторных карт пациентов с уролитолизом (контрольная группа) и проспективное исследование 1275 детей (основная группа) в возрасте от 1 года до 18 лет. На основании анализа амбулаторных карт выявлена эффективность работы существующего алгоритма ведения детей с уролитолизом на практике.

С целью оптимизации существующего алгоритма для ранней диагностики и прогнозирования возможного развития уролитолиза с формированием соответствующих групп пациентов, а также построения персонализированного подхода к ведению детей на этапах наблюдения был разработан алгоритм ранней диагностики МКБ с учётом факторов риска, состоящий из 13 пунктов (табл.). В соответствии с первым действием алгоритма (по 13 балльной шкале), суммарно набранная оценка позволяет выделить 3 группы риска: 0-3 балла – низкий риск, 4-7 баллов – средний и 8-13 баллов – высокий риск развития уролитолиза.

При выполнении второго действия разработанного алгоритма детям в зависимости от их группы риска рекомендуется индивидуальная программа маршрутизации, включающая в себя комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и иммуногенетических методов исследования для ранней диагностики МКБ. Детям, вошедшим в группу с низким риском (суммарная оценка от 0 до 3 баллов), проводится углублённое клиничко-лабораторное, ультрасонографическое обследование и рекомендуется наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях согласно утверждённому календарю профилактических осмотров.

Среднюю группу риска составляют дети, набравшие от 4 до 7 баллов. Пациенты, у которых имеются клинические и/или лабораторные, инструментальные (УЗИ) признаки МКБ, направляются к детскому урологу в специализированную клинику для дальнейшего комплексного обследования и лечения. В случае, когда у детей из средней группы риска результаты клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ) не выявляют признаков уролитолиза, рекомендуется проведение иммуногенетического тестирования. Если результаты генотипирования не свидетельствуют в пользу генетической предрасположенности к уролитолизу, пациенты данной группы направляются под наблюдение врача в амбулаторно-поликлинических условиях. При выявлении полиморфизма генов VDR и интерлейкина-1 β (полиморфизм этих генов являются маркерами в развитии уролитолиза у детей узбекской популяции) проводится комплекс мероприятий по предупреждению развития МКБ.

Особое внимание необходимо уделять группе детей с высоким риском развития уролитолиза, набравшим в соответствии с первым действием алгоритма от 8 до 13 баллов. В соответствии с разработанной нами схемой маршрутизации пациенты с высоким риском развития МКБ, у которых определены клинические и/или лабораторно-инструментальные признаки заболевания, направляются к детскому урологу специализированной клиники. Пациентам, у которых отсутствуют клиничко-лабораторные и

379 outpatient records of patients with UL (control group) and a prospective study of 1275 children (study group) aged 1 to 18 years were conducted. Based on the analysis of patient records, the current algorithm used to treat children with UL in outpatient care was evaluated.

A new algorithm has been developed to enhance the current algorithm for the early diagnosis and prognosis of UL. This algorithm considers 13 risk factors and categorizes patients into three risk groups based on their total score: 0-3 points for low risk, 4-7 points for moderate risk, and 8-13 points for high risk of developing UL. The algorithm recommends an individualized diagnostic program for children based on their risk group. Children in the low-risk category (0-3 points) receive thorough clinical, laboratory, and ultrasound assessments. Based on a comprehensive preventive medicine assessment schedule, they should then be scheduled for follow-up appointments in an outpatient setting.

Children who score between 4 and 7 points are at a moderate risk for UL. If these children exhibit symptoms of UL in clinical, laboratory, and ultrasound tests, they are sent to a specialized clinic for additional evaluation and treatment. Immunogenetic testing is advised if children from the moderate risk group show no signs of UL based on clinical, laboratory, and ultrasound tests. If genetic testing does not reveal the risk for UL, these patients should be followed up in outpatient settings. Preventive measures should be implemented upon identification of genetic markers linked to UL, such as polymorphisms in the VDR and interleukin-1 β genes associated with UL in the Uzbek pediatric population, to reduce the risk of UL.

Particular attention should be given to children at high risk of developing UL, who have scored between 8 and 13 points following the first step of the algorithm. In the system that has been developed, high-risk symptomatic patients with laboratory and ultrasound results indicative of UL are referred to a pediatric urologist at a specialized clinic. Patients without those clinical manifestations are recommended to undergo an immunogenetic evaluation. For children at high risk of developing UL due to gene polymorphism, it is essential to implement preventive measures to reduce the likelihood of UL development. Patients without genetic abnormalities are managed in outpatient settings.

The study was approved by the Ethics Committee of the Samarkand State Medical University, Uzbekistan (IRB protocol No. 2023-0001, dated August 12, 2023).

The Microsoft Excel 2021 software statistically processed the collected data.

RESULTS

In a detailed analysis of 379 outpatient medical records of pediatric patients diagnosed with UL, it was discovered that healthcare providers at family clinics consistently adhered to an algorithm for evaluating children who presented symptoms such as abdominal or lower back pain, poor appetite, fever, weakness, nausea, and vomiting. Afterward, these children were recommended to undergo laboratory tests and ultrasound examinations. Of the 379 children, 53% were diagnosed with UL and referred to a specialized clinic. However, 26% of the children underwent unnecessary appendectomies at their local clinics. After a while, these children were readmitted with abdominal pain and diagnosed with UL. Additionally, 21% of patients received antibiotic and vitamin therapy after presenting with abdominal pain,

Таблица Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития МКБ у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности

ДЕЙСТВИЕ 1. Оценка степени риска с учётом анамнестических данных			
Опрос. Задайте следующие вопросы:			
	1	0	
ПЕРВЫЙ ВИЗИТ	1. Наличие в анамнезе у ближайших родственников отца и матери МКБ	да	нет
	2. Наличие аномалий мочевыделительной системы у ребёнка	да	нет
	3. Семья, проживающая в экологически неблагоприятных условиях	да	нет
	4. Состоят ли родители в родственном браке?	да	нет
	5. Наличие вредных привычек у родителей (курение, употребление алкоголя)	да	нет
	6. Рабочая деятельность родителей (на вредном производстве, малоподвижный образ деятельности)	да	нет
	7. Беременность, отягощённая на фоне токсикоза, гестоза	да	нет
	8. Прием матерью во время беременности противовирусных и антибактериальных препаратов	да	нет
	9. Недостаточное потребление жидкости в течение дня	да	нет
	10. Преобладание в рационе питания белков животного происхождения	да	нет
	11. Потребление в рационе питания продуктов, содержащих в большом количестве соль (солёные сухарики, чипсы и т.д.)	да	нет
	12. Повышенное потребление поваренной соли	да	нет
	13. Использование лекарственных препаратов, содержащих кальций, витамин D, аскорбиновую кислоту в больших дозах, антибиотиков (амоксциллин, цефтриаксон и т.д.)	да	нет

Критерии оценки: От 0 до 3 баллов – низкий риск* развития уролитиаза
 От 4 до 7 баллов – средний риск* развития уролитиаза
 От 8 до 13 баллов – высокий риск* развития уролитиаза

*Если: низкий риск развития уролитиаза – обследование ребёнка проводить согласно календарю осмотров
 средний и высокий риски развития уролитиаза – провести лабораторно-инструментальные исследования

Table Algorithm for early diagnosis and risk prediction for pediatric UL considering risk factors including immunogenetic predisposition

STEP 1. Questionnaire for UL risk assessment based on medical history data			
Answer the following questions:			
Items	1	0	
FIRST VISIT	1. First-degree relatives (e.g., father and/or mother) with a history of UL	Yes	No
	2. Congenital or acquired abnormalities of the urinary tract in a child	Yes	No
	3. Exposure to environmental hazards	Yes	No
	4. Are parents known to be consanguineous?	Yes	No
	5. Parental bad habits (smoking, alcohol consumption)	Yes	No
	6. Parents workplace environment (occupational exposure, sedentary lifestyle)	Yes	No
	7. History of complicated pregnancy (e.g., preeclampsia)	Yes	No
	8. History of antiviral and antibacterial use in pregnancy	Yes	No
	9. Insufficient daily hydration	Yes	No
	10. Excessive consumption of animal proteins	Yes	No
	11. Excessive dietary sodium intake (e.g., salty crackers, chips, etc.)	Yes	No
	12. Increased consumption of table salt	Yes	No
	13. The use of medications containing calcium, vitamin D, large doses of ascorbic acid, and certain antibiotics amoxicillin, ceftriaxone, etc.)	Yes	No

The UL score risk categories are calculated based on accumulated points: Scores ranging from 0 to 3, 4-7, and 8-13 represent a low, moderate, and high probability of UL, respectively

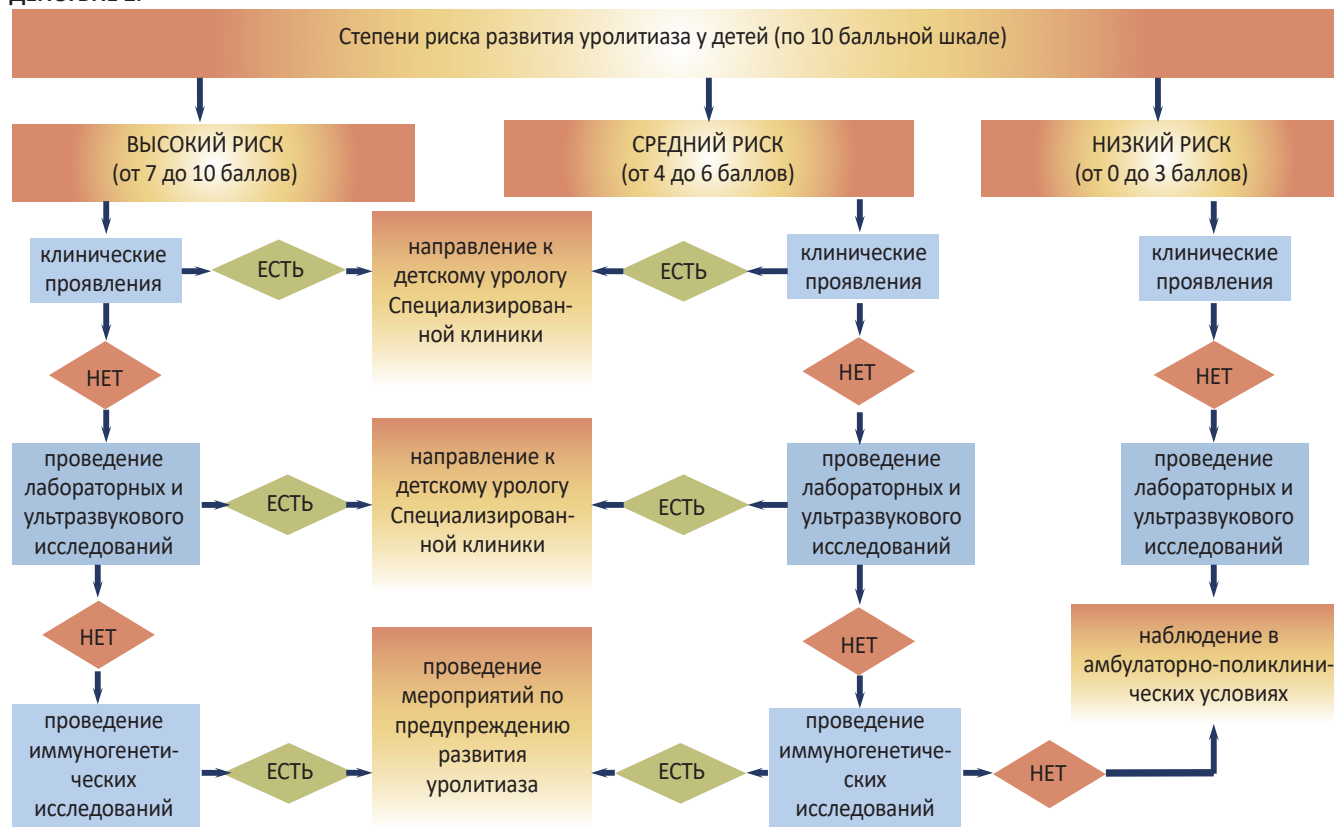
*If: Low risk of developing UL – the child will be evaluated through scheduled follow-up appointments.
 Moderate and high risks of developing UL – laboratory and imaging studies are recommended.

инструментальные признаки уролитиаза, проводится иммуногенетическое исследование. При проведении иммуногенетического тестирования детям с высоким риском развития МКБ и при наличии полиморфизма генов проводятся мероприятия по предупреждению развития уролитиаза. В тех случаях, когда у данной категории пациентов изменения на генном уровне не обнаруживаются, дети находятся под наблюдением врача в амбулаторно-поликлиническом учреждении.

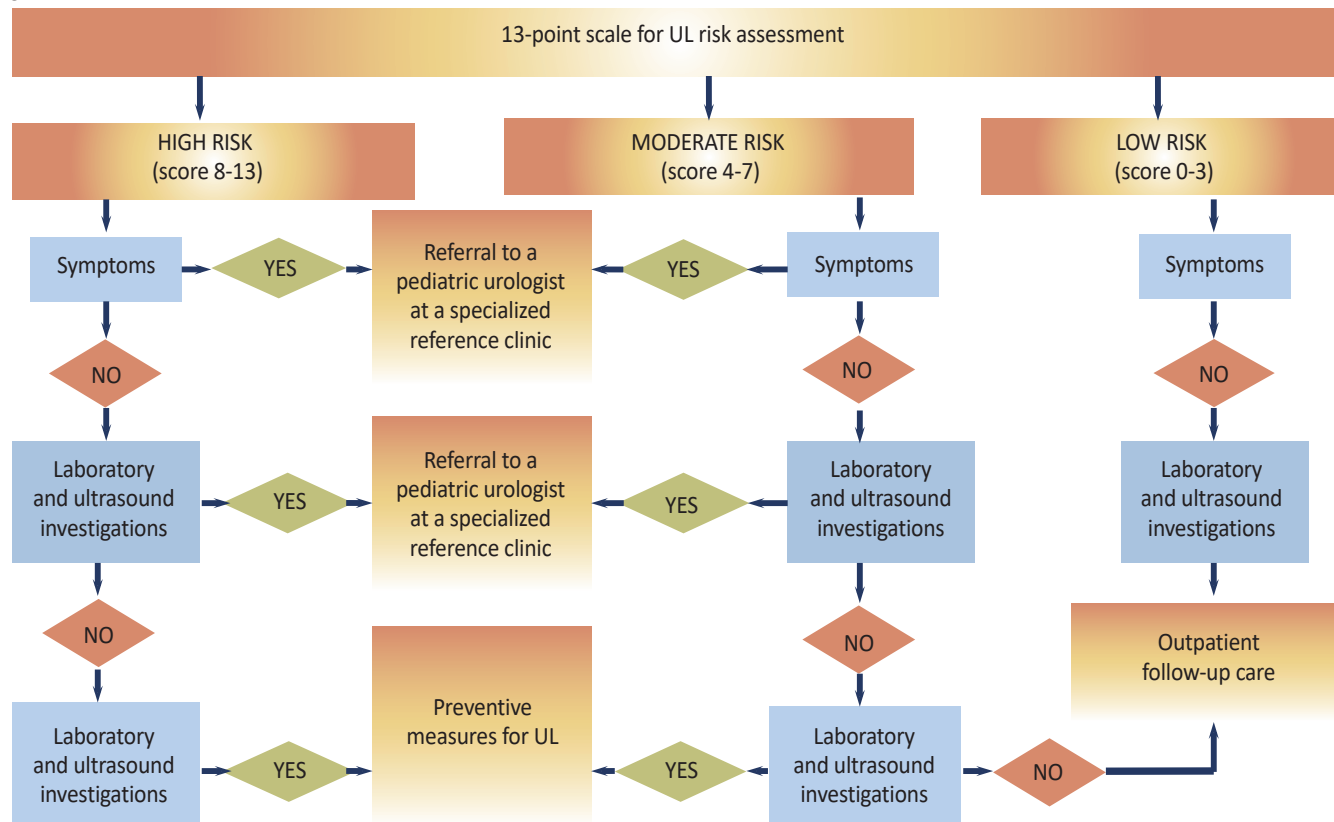
fever, poor appetite, nausea, and vomiting. Following a brief improvement, their condition worsened, leading to surgical interventions for UL.

We have developed an algorithm to identify and predict UL in children at an early stage by considering various risk factors and immunogenetic predisposition. This algorithm has been successfully implemented at Family Polyclinics No. 3 and No. 12 in

ДЕЙСТВИЕ 2.



STEP 2.



Комиссия по этике Самаркандского государственного медицинского университета одобрила данное исследование (протокол IRB № 2023-0001 от 12 августа 2023 года).

Полученные при исследовании данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2021, включая использование встроенных функций статистической обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ 379 амбулаторных карт детей с уролитиазом показал, что при работе с существующим алгоритмом ведения пациентов с уролитиазом врачи семейных поликлиник проводили обследование детей, которые обращались к ним с жалобами на боль в области живота или поясницы, плохой аппетит, повышение температуры тела, слабость, тошноту, рвоту и т.д. Затем направляли их на лабораторные и инструментальные (УЗИ) исследования. После проведенного обследования из 379 детей только у 201 (53%) диагностирована МКБ с последующим направлением в специализированную клинику. Неоправданная аппендэктомия по месту жительства проведена 98 (26%) пациентам. Через определенное время эти дети вновь обращаются в поликлинику или в специализированную клинику с болью в животе и другими жалобами, где после более детального обследования им диагностируется МКБ. 80 (21%) пациентам с жалобами на боли в животе, повышение температуры тела, плохой аппетит, тошноту и рвоту проведен курс антибиотико- и витаминотерапии. После незначительного улучшения, состояние детей вновь ухудшается, и родители обращаются в стационар, где детям проводят оперативные вмешательства по поводу МКБ.

Разработанный нами алгоритм ранней диагностики и прогнозирования МКБ у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности был внедрён в практическое здравоохранение: семейные поликлиники № 3 и № 12 города Самарканда. Семейные врачи этих поликлиник прошли краткосрочное обучение по работе с данным алгоритмом, после чего, в течение одного года проводилось активное выявление детей и соотнесение их к группам риска по уролитиазу с дальнейшей персонализированной маршрутизацией. Анализ результатов внедрения алгоритма показал, что из 1275 детей, обследованных в семейных поликлиниках 587 (46%) были соотнесены к группе высокого риска, 357 (28%) – к группе среднего риска и 331 (26%) – к группе низкого риска.

Среди 587 пациентов с высоким риском развития уролитиаза у 179 (31%) детей были выявлены клинические проявления заболевания и у 315 (54%) пациентов при проведении лабораторных исследований и УЗИ выявлены изменения со стороны анализов и конкременты в почках и мочевых путях. В соответствии с действием 2 алгоритма дети были направлены к детскому урологу в специализированную клинику. 75 (15%) пациентам с высоким риском развития уролитиаза, но без особых изменений в клинических и лабораторно-инструментальных исследованиях проведено иммуногенетическое исследование для выявления полиморфных генов. Результат исследования показал, что у всех обследованных выявлен полиморфизм генов VDR и интерлейкина-1 β , которые являются маркерами развития уролитиаза у детей узбекской популяции. Детям данной группы и их родителям проведено консультирование и обучение по предупреждению развития уролитиаза.

Дети со средним риском развития МКБ, набравшие от 4 до 7 баллов (n=357), прошли клиническое обследование, и лишь 173 (48%) больных были направлены к детскому урологу в специализированную клинику. У 67 (19%) детей уролитиаз протекал без

Самарканд, Узбекистан. The family physicians at these clinics participated in a brief training program to learn how to implement this algorithm in their practice effectively. Over a year, children were actively identified and categorized into risk groups for UL, and further personalized treatment plans were developed. An analysis of the results of implementing the algorithm showed that out of 1275 children examined in family clinics, 587 (46%) were assigned to the high-risk group, 357 (28%) to the moderate-risk group, and 331 (26%) to the low-risk group.

A study involving 587 patients at high risk of UL found that 179 (31%) children were symptomatic. In contrast, 315 (54%) patients showed changes in laboratory tests and ultrasound scans indicating kidney and urinary tract stones. In accordance with the algorithm step 2, these children were referred to a specialized pediatric urologist. Additionally, 75 (15%) high-risk patients without significant clinical manifestation or laboratory findings underwent an immunogenetic study. The study revealed polymorphisms in VDR and interleukin-1 β genes. The study revealed polymorphisms in VDR and interleukin-1 β genes indicative of UL development in Uzbek children. The children and their parents were given counseling and training to help them prevent UL.

Of the 357 children with a moderate risk of developing UL (score 4-7 points) who underwent a clinical examination, only 173 (48%) were referred to a pediatric urologist at a specialized clinic. Asymptomatic UL was observed in 67 children (19%), but changes in laboratory tests and ultrasound led to their referral to a specialized clinic. Of the 117 (67%) children without clinical manifestations and laboratory and ultrasonography changes, gene polymorphism was identified in only 63 (54%) patients. Family doctors and nurses provided counseling to parents and children to prevent UL according to the algorithm. An immunogenetic study of 54 (46%) children showed the absence of polymorphic genes. Parents and patients in this category and children with a low risk of developing UL (n=331) received recommendations on a healthy lifestyle. Subsequently, they were scheduled for follow-up appointments in an outpatient setting.

A comparison of the effectiveness of the algorithms revealed that the current algorithm fails to categorize patients into specific risk groups accurately. Consequently, 47% (n=178) of children who should have been classified as high or moderate risk were unnecessarily subjected to surgical and drug treatments. As a result, they made repeated visits to various healthcare providers and were hospitalized with a diagnosis of UL.

The study demonstrated several advantages of the optimized algorithm for managing UL in children. Its use in outpatient clinics enables early prediction and diagnosis of the disease at a preclinical stage in children, considering risk factors, clinical presentation and anatomic-functional derangements, and immunogenetic predisposition. One notable feature of this algorithm is assigning patients to risk groups (high, moderate, and low) and the necessity of determining genetic predisposition in children at a high and moderate risk of developing UL. These peculiarities ensure the disease is not overlooked without clinical and laboratory data.

DISCUSSION

Analysis of literary sources indicates a progressive course of UL in childhood, with rapid development of complications. This pattern is evident in early childhood and is determined by the de-

клинических особенностей, но выявлены изменения в лабораторных исследованиях и УЗИ, что послужило критерием для направления их в специализированную клинику. Из 117 (67%) детей без изменений в клинических, лабораторно-инструментальных исследованиях только у 63 (54%) выявлены полиморфные гены. Соответственно алгоритму, семейные врачи и медсёстры провели обучение родителей и их детей, направленное на предупреждение развития уролитиаза. Результат проведённого иммуногенетического исследования 54 (46%) детей показал отсутствие полиморфных генов. Родители и пациенты данной категории, а также дети с низким риском развития уролитиаза (n=331) получили рекомендации по здоровому образу жизни и в дальнейшем прошли обследования в соответствии с календарём наблюдений.

Сравнение эффективности алгоритмов показало, что при ведении пациентов по существующему алгоритму невозможно соотносить их к той или группе риска. В результате 47% (n=178) детей, которые должны были попасть в высокую или среднюю группу риска, подверглись необоснованному оперативному и медикаментозному лечению. Впоследствии они повторно обращались в медицинское учреждение и были госпитализированы уже с диагнозом уролитиаз.

Проведённое исследование показало ряд преимуществ оптимизированного алгоритма ведения уролитиаза у детей. Использование его в амбулаторно-поликлинических учреждениях позволяет прогнозировать и диагностировать заболевание на ранней доклинической стадии у детей с учётом факторов риска, клинико-функциональных особенностей, а также иммуногенетической предрасположенности. Особенностью данного алгоритма является соотношение пациентов к группам риска (высокий, средний и низкий) и необходимость определения генетической предрасположенности у детей с высоким и средним риском развития уролитиаза, что даёт возможность не пропустить заболевание в случае отсутствия клинико-лабораторных данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных источников свидетельствует о прогрессирующем течении уролитиаза в детском возрасте с быстрым развитием осложнений. Такая закономерность особенно чётко «прослеживается в раннем детском возрасте и обуславливается особенностями развития растущего организма» [6-8]. Несмотря на наличие стандартов ведения детей с МКБ в нашем регионе, до выполнения настоящего исследования, их разработка проводилась в основном для стационаров. В связи с этим, главной целью этого исследования явилось оптимизировать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования уролитиаза у детей с учётом факторов риска, ранних клинико-функциональных особенностей нарушений мочевыделительной системы, а также иммуно-генетической предрасположенности в амбулаторно-поликлинических условиях.

Во многих исследованиях, в частности в работе Эмануэль ВЛ с соавт. (2014), обсуждаются вопросы выявления факторов риска развития уролитиаза у детей. Согласно их исследованиям «пусковым механизмом в развитии МКБ у детей являются воздействия экзогенных и эндогенных факторов риска. К экзогенным факторам относятся воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды – от загрязнения воды и воздуха токсическими веществами до воздействия жаркого климата, способствующего нарушениям почечной функции. Одним из немаловажных факторов риска, приводящих к развитию уролитиаза, является нерациональное высококалорийное питание, богатое белками и солями, избыточный приём некоторых лекарственных препаратов» [6].

velopmental characteristics of a growing organism [6-8]. Before this study, management standards for children with UL were primarily developed for hospitals. The main goal of this study was to improve the algorithm for early diagnosis and prediction of UL in children. The achieving of this goal involved taking into account risk factors, early clinical and functional features of urinary system disorders, and immunogenetic predisposition in outpatient settings.

Numerous research studies, including the work of Emanuel et al (2014), focus on identifying the various risk factors associated with the development of UL in children. According to their research, both host and environmental risk factors play a role in developing UL in children. Environmental factors encompass exposure to adverse environmental conditions, such as water and air pollution containing toxic substances, and exposure to a hot climate, which can impact renal function. Additionally, an excessive intake of certain medications and an irrational high-calorie diet rich in proteins and salts are important risk factors leading to the development of UL [6]. Genetic predisposition dramatically influences the development of UL in most children. Anatomical abnormalities of the urinary tract are also a risk factor in developing UL [9-12]. Understanding the factors contributing to the development of UL in children is essential for predicting the disease.

In recent years, multiple studies have shown the advantages of predicting UL by identifying immunogenetic markers through DNA analysis in children from different populations. These studies have shown that the immunogenetic approach enables early identification of predisposition to the disease, as an individual's genotype remains unchanged throughout their lifetime [1].

The optimized algorithm for predicting and diagnosing UL has several advantages. It is organized systematically and clearly outlines the routing of patients based on their risk level. Unlike current algorithms, it includes patient distribution according to risk levels. As a result, the developed algorithm enables the prediction and early identification of UL predisposition in children in outpatient settings. This improvement helps reduce the incidence of UL and the development of complications and relapses.

CONCLUSION

The current algorithm outpatient clinic doctors use for managing children with UL does not allow for patient risk stratification, early diagnosis, or appropriate therapeutic intervention. This deficiency leads to unwarranted surgical and medical treatments for the patients. Our improved algorithm aims to identify UL in children at the preclinical stage and categorize them into low, moderate, or high-risk groups for appropriate management. This approach will help in predicting and diagnosing UL early, preventing its development and associated complications, and reducing disability and mortality among affected children. By effectively identifying predisposition to UL, reducing risk factors, and implementing preventative measures, we can significantly reduce the financial burden of treating the disease.

Большое влияние на развитие МКБ у подавляющего большинства детей имеет генетическая предрасположенность. Анатомические аномалии мочевых путей также являются фактором риска в развитии уролитиаза [9-12]. Знание причинных факторов развития уролитиаза у детей играет немаловажную роль в прогнозировании заболевания.

За последнее десятилетие во многих опубликованных работах были показаны преимущества прогнозирования возникновения уролитиаза методом выявления иммуногенетических маркеров на основе анализа ДНК у детей различных популяций. Исследования показали, что «иммуногенетический способ прогнозирования уролитиаза заключается в том, что он позволяет выявлять предрасположенность к заболеванию практически с рождения человека, так как генотип определённого индивидуума остаётся неизменным в течение всей жизни» [1].

Оптимизированный же нами алгоритм прогнозирования и ранней диагностики уролитиаза имеет свои преимущества, которые заключаются в том, что действия в нём систематизированы, и чётко представлена маршрутизация пациентов в зависимости от группы риска. В существующих же алгоритмах отсутствует распределение пациентов по уровням риска. Следовательно, прогнозирование и раннее эффективное выявление предрасположенности к уролитиазу среди детей в амбулаторно-поликлинических условиях по разработанному алгоритму способствует снижению заболеваемости МКБ, а также развития различных осложнений и рецидивирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используемый врачами амбулаторно-поликлинической службы алгоритм ведения детей с уролитиазом предусматривает ведение детей, обратившихся уже с имеющимися жалобами, и не даёт возможности распределения пациентов по уровням риска, а значит и ранней диагностике заболевания. Вследствие этого пациенты подвергаются нецелесообразным вмешательствам, как оперативным, так и медикаментозным. Оптимизированный нами алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития уролитиаза у детей предполагает выявление заболевания ещё на доклинической стадии с последующей маршрутизацией пациентов в зависимости от группы риска (низкая, средняя или высокая). Проведённые мероприятия в соответствии с действиями данного алгоритма способствуют прогнозированию и выявлению МКБ на доклинической стадии, тем самым, позволяют предупредить её развитие, различные сопутствующие осложнения, рецидивирование, и, как следствие, приведут к снижению инвалидизации и смертности среди детей данной категории. Снижение заболеваемости МКБ за счёт раннего эффективного выявления предрасположенности к ней и уменьшения воздействия определённых причинных факторов риска, а также проведение эффективной профилактики и метафилактики будут способствовать значительному сокращению финансовых затрат на организацию и проведение лечебных мероприятий при развитии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Санкт-Петербург, РФ: Питер; 2000. 379 с.
2. Khakimova LR, Yusupov ShA, Shamsiev AM, Aliyeva DA, Khaydarova SX. The role of risk factors in the prevalence of urolithiasis in children (Literature review). *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2023;13(3):281-5.
3. Аполихин ОИ, Сивков АВ, Константинова ОВ, Сломинский ПА, Тупицина ТВ, Калиниченко ДН. Генетические факторы риска нерезидивного уролитиаза в российской популяции. *Urologiya*. 2016;4:20-3.
4. Икромов ТШ, Ибодов ХИ, Мурадов АМ, Асадов СК, Шумилина МВ. Оценка функционального состояния почек у детей с уролитиазом, осложнённым хронической болезнью почек. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;3:17-23.
5. Scales CD, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: Advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1305-12. <https://doi.org/10.2215/CJN.13251215>
6. Эмануэль ВЛ, Чухловин АВ, Третьяк АТ, Востокова ЛП, Севостьянова МЮ. Современное состояние диагностики мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия*. 2014;5(4):118-26. <https://doi.org/10.17816/PED54118-126>
7. Кириллов ВИ, Богданова НА. Проблемные вопросы каузного лечения инфекций мочевыводящих путей у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):32-7. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-32-37>
8. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:639-45. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2368-5>
9. Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: A single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.07.019;10:15561>
10. Chua ME, Ming JM, De Cotiis KN, Kim JK, Yang SS, Farhat WA, et al. Review summary of recent "high-level" evidence on the management of pediatric urinary stones. *SN Compr Clin Med*. 2021;202(3):2301-11.
1. Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. *Mochekamennaya bolezni' [Urinary stone disease]*. Saint Petersburg, RF: Piter; 2000. 379 p.
2. Khakimova LR, Yusupov ShA, Shamsiev AM, Aliyeva DA, Khaydarova SX. The role of risk factors in the prevalence of urolithiasis in children (Literature review). *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2023;13(3):281-5.
3. Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, Slominskiy PA, Tupitsyna TV, Kalinichenko DN. Geneticheskie faktory riska neretsidivnogo urolitiata v rossiyskoy populyatsii [Genetic risk factors for non-recurrent urolithiasis in the Russian population]. *Urologiya*. 2016;4:20-3.
4. Ikromov TSh, Ibodov Khl, Muradov AM, Asadov SK, Shumilina MV. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pochek u detey s urolitiiazom, oslozhnyonnym khronicheskoy boleznyu pochek [Assessment of functional state of kidneys in children with urolithiasis complicated by chronic kidney disease]. *Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2020;3:17-23.
5. Scales CD, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: Advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1305-12. <https://doi.org/10.2215/CJN.13251215>
6. Emanuel VL, Chukhlovin AB, Tretyak AT, Vostokova LP, Sevostyanova MYu. Sovremennoe sostoyanie diagnostiki mochekamennoy bolezni u detey [Current state of diagnostics of urinary stone disease in children]. *Pediatriya*. 2014;5(4):118-26. <https://doi.org/10.17816/PED54118-126>
7. Kirillov VI, Bogdanova NA. Problemnye voprosy kauzal'nogo lecheniya infektsiy mochevyyvodyashchikh putey u detey [Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61:6:32-7. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-32-37>
8. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:639-45. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2368-5>
9. Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: A single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.07.019;10:15561>
10. Chua ME, Ming JM, De Cotiis KN, Kim JK, Yang SS, Farhat WA, et al. Review summary of recent "high-level" evidence on the management of pediatric urinary stones. *SN Compr Clin Med*. 2021;202(3):2301-11.

11. Halstead SB, Valyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. 3. Epidemiologic studies in Ubol Province. *Am J Clin Nutr.* 1967;20(12):1329-39. <https://doi.org/10.1093/ajcn/20.12.1329>
12. Rudin YuE, Merinov DS, Vardak AB, Arustamov LD. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya u detey mladshego vozrasta [Percutaneous nephrolithotripsy in young children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150>
11. Halstead SB, Valyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. 3. Epidemiologic studies in Ubol Province. *Am J Clin Nutr.* 1967;20(12):1329-39. <https://doi.org/10.1093/ajcn/20.12.1329>
12. Rudin YuE, Merinov DS, Vardak AB, Arustamov LD. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya u detey mladshego vozrasta [Percutaneous nephrolithotripsy in young children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсупов Шухрат Абдурасулович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0001-7259-028X
SPIN-код: 3576-7390
Author ID: 554847
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

Хакимова Лейла Рафиковна, PhD, старший преподаватель кафедры семейной и превентивной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Самаркандский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-4638-9499
E-mail: lsf-3@rambler.ru

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Самаркандского государственного медицинского университета «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии» (№ государственной регистрации 012000260). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Юсупов Шухрат Абдурасулович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет

140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Орзу, 32
Тел.: +998 (915) 481613
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЮША, ХЛР
Сбор материала: ХЛР
Статистическая обработка данных: ХЛР
Анализ полученных данных: ЮША, ХЛР
Подготовка текста: ХЛР
Редактирование: ЮША
Общая ответственность: ЮША

Поступила 26.12.23
Принята в печать 29.08.24

AUTHORS' INFORMATION

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery № 1, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7259-028X
Author ID: 554847
SPIN: 3576-7390
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

Khakimova Leyla Rafikovna, Senior Lecturer, Department of General Practice/Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Samarkand State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4638-9499
E-mail: lsf-3@rambler.ru

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

The work was carried out in accordance with the research plan of the Samarkand State Medical University "Development of advanced technologies for the prevention, diagnosis and treatment of socially significant human diseases of infectious and non-infectious etiology" (state registration number 012000260). 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:

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery № 1, Samarkand State Medical University

140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand, Orzu str., 32
Tel.: +998 (915) 481613
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YuShA, KhLR
Data collection: KhLR
Statistical analysis: KhLR
Analysis and interpretation: YuShA, KhLR
Writing the article: KhLR
Critical revision of the article: YuShA
Overall responsibility: YuShA

Submitted 26.12.23
Accepted 29.08.24

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-461-468

АСТРОЦИТАРНАЯ ГАМАРТОМА СЕТЧАТКИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

А.А. ЯРОВОЙ, В.И. МИРОШНИКОВ, Е.О. МАЛАКШИНОВА, Д.П. ВОЛОДИН, В.А. ЯРОВАЯ

Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова», Москва, Российская Федерация

Цель: на основании полученного опыта представить клиническую картину астроцитарной гамартомы сетчатки (АГС).

Материал и методы: проведён анализ медицинской документации и результатов обследования 10 пациентов, которым в условиях Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» за период с 2013 по 2023 год был поставлен диагноз АГС. Средний возраст пациентов составил 16 лет (от 1 мес. до 32 лет). Мужчин было 6, женщин – 1, детей – 3 (один мальчик и 2 девочки). Пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме В-сканирования с определением локализации и размеров очага, а также наличия вторичной отслойки сетчатки, оптическая когерентная томография (ОКТ).

Результаты: средняя острота зрения (ОЗ) пациентов на момент обращения составила 0,7 (от 0,16 до 1,0). ОЗ у детей младшего возраста определялась субъективно по слежению за движущимися предметами. Все дети демонстрировали фиксацию и активное слежение за предметом. Большинству пациентов (n=8; 80%) диагноз АГС был поставлен на основании клинической (офтальмоскопической) картины глазного дна, данных УЗИ и ОКТ. Средняя высота АГС составила 1,7 мм (от 1,0 до 3,2 мм), средняя протяжённость – 4,2 мм (от 0,4 до 7,6 мм). Во всех случаях по результатам В-сканирования образование имело высокую гиперэхогенность. По результатам ОКТ у 4 пациентов имелись общие для них признаки – утолщение нейрорепителлия с наличием оптически пустых пространств, имеющих дольчатый вид (по типу «изъеденных молью»), у остальных пациентов наблюдалось гомогенное гиперрефлективное утолщение нейрорепителлия в зоне очага. У двух пациентов (20%) имел место кистозный макулярный отёк в фовеа и вторичная плоская отслойка нейрорепителлия, распространяющейся от гамартомы к фовеа.

Заключение: дифференциальная диагностика АГС имеет большое значение, поскольку она может быть ошибочно диагностирована как ретинобластома (РБ) и, следовательно, подвергаться необоснованному и агрессивному лечению.

Ключевые слова: астроцитарная гамартома, дифференциальная диагностика, клинические особенности, ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография.

Для цитирования: Яровой АА, Мирошников ВИ, Малакшинова ЕО, Володин ДП, Яровая ВА. Астроцитарная гамартома сетчатки: особенности клинической картины. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):461-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-461-468>

RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA: CLINICAL FEATURES

A.A. YAROVOY, V.I. MIROSHNIKOV, E.O. MALAKSHINOVA, D.P. VOLODIN, V.A. YAROVAYA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Objective: To present the clinical features of retinal astrocytic hamartoma (RAH) based on the acquired experience.

Methods: Medical records were analyzed on 10 patients diagnosed with RAH at the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia, between 2013 and 2023. The average age of the patients was 16 years (range, 1 month – 32 years). Among these patients were 6 men, 1 woman, and 3 children (1 boy and 2 girls). The patients underwent a comprehensive ophthalmological examination, including visometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, and B-scan ultrasonography to determine the location and size of the lesion, as well as optical coherence tomography (OCT) for secondary retinal detachment.

Results: The average visual acuity (VA) of patients at the time of diagnosis was 0.7 (range, 0.16-1.0). VA in young children was assessed by tracking moving objects. All children were able to fixate and actively track the object. Most patients (n=8; 80%) were diagnosed with RAH based on the clinical (ophthalmoscopic) picture of the fundus, ultrasound, and OCT data. The average height of the RAH was 1.7 mm (range, 1.0 to 3.2 mm), and the average length was 4.2 mm (range, 0.4 to 7.6 mm). In all cases, the B-scan results showed lesions with hyperechogenicity of high amplitude. 4 patients displayed common signs – thickening of the neuroepithelium with optically empty spaces with a lobulated, "moth-eaten" appearance on the OCT. In contrast, the remaining patients had a homogeneous hyper-reflective thickening of the neuroepithelium in the lesion area. Two patients (20%) had cystoid macular edema in the fovea and secondary flat detachment of the neuroepithelium extending from the hamartoma to the fovea.

Conclusion: Differential diagnosis of RAH and retinoblastoma (RB) is crucial because, if misdiagnosed, it leads to unnecessary and aggressive treatment.

Keywords: Astrocytic hamartoma, differential diagnosis, clinical features, ultrasound, optical coherence tomography.

For citation: Yarovoy AA, Miroshnikov VI, Malakshinova EO, Volodin DP, Yarovaya VA. Astrotsitarnaya gamartoma setchatki: osobennosti klinicheskoy kartiny [Retinal astrocytic hamartoma: Clinical features]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):461-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-461-468>

ВВЕДЕНИЕ

АГС – это редкая доброкачественная глиальная опухоль, происходящая из астроцитов слоя нервных волокон [1, 2]. Это поражение может быть изолированным без системного вовлечения, а также может возникать как одно из проявлений туберозного склероза [3].

АГС может иметь различную локализацию: как центральную, так и периферическую, однако наиболее часто поражаются центральные отделы глазного дна. Офтальмоскопически АГС обычно представляет собой желтоватое или белесоватое образование и может быть как кальфицированным, так и некальфицированным [1, 2]. Подобная офтальмоскопическая картина служит причиной дифференциально-диагностических трудностей, в особенности с РБ – злокачественной опухолью сетчатки [4, 5], что может приводить не только к неправильной постановке диагноза, но и к назначению более агрессивного лечения у пациентов с АГС.

Несмотря на тот факт, что АГС имеет доброкачественную природу и протекает, как правило, бессимптомно, при локализации в макулярной зоне и у диска зрительного нерва (ДЗН) она может приводить к снижению ОЗ при развитии вторичных признаков активности: макулярного отёка, локальной трансудативной отслойки сетчатки, эпиретинального фиброза, хориоидальной неоваскуляризации и в более редких случаях – частичного гемофтальма [6]. Трудность ведения таких пациентов обусловлена дифференциальной диагностикой, отсутствием чётких рекомендаций и разрозненными данными в литературе по лечению АГС с признаками активности [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании полученного опыта представить клиническую картину АГС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён анализ медицинской документации и результатов обследования 10 пациентов, которым в условиях Национального медицинского исследовательского центра «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» за период с 2013 по 2023 год был поставлен диагноз АГС. Средний возраст пациентов составил 16 лет (от 1 мес. до 32 лет). Мужчин было 6, женщин – 1, детей – 3 (один мальчик и 2 девочки). Пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, УЗИ в режиме В-сканирования с определением локализации и размеров очага, а также наличия вторичной отслойки сетчатки, ОКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов (n=8; 80%) АГС имела бессимптомный характер и не вызывала жалоб на снижение ОЗ; у двух пациентов (20%) имелись жалобы на снижение ОЗ (0,6 и 0,16 с коррекцией, соответственно) и в обоих случаях были обусловлены наличием макулярного отёка и вторичной отслойки сетчатки. Средняя ОЗ пациентов на момент обращения составила 0,7 (от 0,16 до 1,0). ОЗ у детей младшего возраста определялась субъективно по слежению за движущимися предметами. Все дети демонстрировали фиксацию и активное слежение за предметом.

Большинству пациентов (n=8; 80%) диагноз АГС был поставлен на основании клинической (офтальмоскопической) картины глазного дна, данных УЗИ и ОКТ. Типичным офтальмоскопическим

INTRODUCTION

RAH is a rare benign glial tumor composed of glial cells located in the nerve fiber layer of the retina [1, 2]. It is often observed in patients with phakomatoses such as tuberous sclerosis complex or neurofibromatosis and rarely as a solitary retinal mass [3].

RAH can be found in different central and peripheral areas, but it most commonly affects the central parts of the fundus. Ophthalmoscopically, RAH typically appears as a yellowish or whitish growth and can be calcified or non-calcified [1, 2]. This makes it challenging to differentially diagnose, especially with RB, a malignant tumor of the retina [4, 5]. Misdiagnosis can lead to incorrect and more aggressive treatments for patients with RAH.

Although RAH is usually of little clinical significance and asymptomatic. However, when located in the macular zone and at the optic nerve head (ONH), it can cause a decrease in VA due to the development of secondary signs of activity, including macular edema, local transudative retinal detachment, epiretinal membrane, choroidal neovascularization, and, in rarer cases, partial hemophthalmos (intraocular hemorrhage) [6]. Managing such patients is difficult due to the need for differential diagnosis, the lack of clear treatment guidelines, and scattered literature data on treating active lesions of RAH [7].

PURPOSE OF THE STUDY

To present the clinical presentation of RAH based on the acquired experience.

METHODS

An analysis was conducted on the medical records of 10 patients diagnosed with RAH at the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in Moscow, Russia, from 2013 to 2023. The patients had an average age of 16 (range, 1 month – 32 years). 6 patients were males, 1 was a female, and three were children (one boy and two girls). The patients underwent a comprehensive eye examination, including visometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, B-scan ultrasound to determine the location and size of the lesion, and OCT to assess the presence of secondary retinal detachment.

RESULTS

Most patients (n=8; 80%) had no symptoms or complaints about decreased VA. Two patients (20%) complained of decreased VA with uncorrected distance visual acuity (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA) of 0.16 and 0.6, respectively, due to macular edema and secondary retinal detachment. The average VA of patients at the time of presentation was 0.7 (range, 0.16-1.0). VA in young children was assessed subjectively by their ability to track moving objects. All children showed fixation and active tracking of the object.

Most patients (n=8; 80%) were diagnosed with RAH based on the clinical (ophthalmoscopic) picture of the fundus, ultrasound, and OCT data. A typical ophthalmoscopic manifestation of RAH was whitish or yellowish-white rounded, slightly protruding lesions with clear contours closely associated with the optic disc; calcified lesions had a characteristic "mulberry" pattern. These patients were referred to the S. Fyodorov Eye Microsurgery

проявлением АГС было наличие белесоватых или желтовато-белых округлых, слегка проминирующих очагов с чёткими контурами, интимно соприкасающихся с ДЗН; кальцифицированные очаги имели характерную картину по типу «тутовой ягоды». Данные пациенты были направлены в наше учреждение с диагнозом «новообразование хориоидеи» без уточнения.

Во всех случаях АГС имели постэкваториальную локализацию в центральных отделах глазного дна: у 9 пациентов (90%) опухоль располагалась юкстапапиллярно, у одного пациента – парафовеолярно (10%) (рис. 1-4).

Средняя высота АГС составила 1,7 мм (от 1,0 до 3,2 мм), средняя протяжённость – 4,2 мм (от 0,4 до 7,6 мм). Во всех случаях по результатам В-сканирования образование имело высокую гиперэхогенность; отсутствие акустической тени в случае некальцифицированных астроцитом и её наличие при кальцификации образований. Вторичная отслойка сетчатки, по данным УЗИ, не выявлена ни в одном случае.

По результатам ОКТ, у 4 пациентов имелись общие для них признаки – утолщение нейроэпителия с наличием оптически пустых пространств, имеющих дольчатый вид (по типу «изъеденных молей») (рис. 5), у остальных пациентов наблюдалось гомогенное гиперрефлективное утолщение нейроэпителия в зоне очага (рис. 6).

У двух пациентов (20%) имели место кистозный макулярный отёк в фовеа и вторичная плоская отслойка нейроэпителия, распространяющаяся от гамартомы к фовеа.

Federal State Institution, Moscow, Russia, with an unspecified diagnosis of choroidal neoplasm. In all cases, RAH was localized post-equatorially in the central parts of the fundus: in 9 patients (90%), the tumor was located juxtapapillary. In one patient (10%), RAH was in the peripheral retina, specifically the parafoveolar area (Fig. 1-4).

The average height of the RAH was 1.7 mm (range, 1.0-3.2 mm), and the average length was 4.2 mm (range, 0.4-7.6 mm). Based on the B-scan results, the lesion appeared hyperechogenic with high amplitude in all cases. Non-calcified astrocytomas do not show an acoustic shadow, while calcified lesions do display it. The ultrasound did not detect any instances of secondary retinal detachment. Based on the OCT results, 4 patients exhibited common signs, such as thickening of the neuroepithelium with optically empty spaces that had a lobulated, "moth-eaten" appearance (Fig. 5). The neuroepithelium in focus showed homogenous hyperreflective thickening in the remaining patients (Fig. 6).

Of 10 patients, 2 (20%) had cystoid macular edema in the fovea and secondary flat detachment of the neuroepithelium extending from the hamartoma to the fovea.

One patient was initially diagnosed with retinocytoma by an ophthalmologist in the place of residence. During the examination, a prominent, rounded, whitish lesion with a "fluffy" surface was observed near the center of the retina. After conducting ultrasounds and OCT scans and observing the absence of

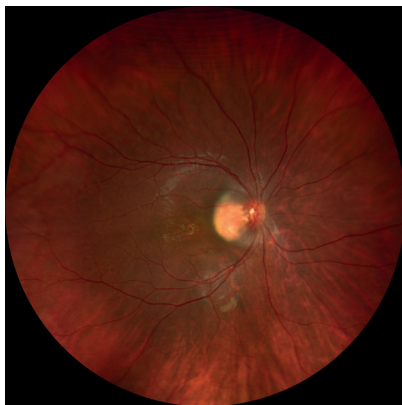


Рис. 1 Фото глазного дна при АГС (парафовеолярная локализация)

Fig. 1 Fundus photograph of RAH located in the parafoveolar area



Рис. 2 Фото глазного дна при АГС (картина по типу «тутовой ягоды»)

Fig. 2 Fundus photograph of a mulberry-like lesion consistent with RAH



Рис. 3 Фото глазного дна при АГС (расположены юкстапапиллярно 2 очага)

Fig. 3 Fundus photograph of 2 juxtapapillary RAH



Рис. 4 Фото глазного дна при АГС (расположенный юкстапапиллярно 1 очаг)

Fig. 4 Fundus photograph of a juxtapapillary RAH

У одного пациента по месту жительства был установлен диагноз «ретиноцитомы». При обращении на глазном дне визуализировался проминирующий очаг округлой формы белёсого цвета с «пушистой» поверхностью парафовеолярной локализации. Проведение УЗИ, ОКТ, а также отсутствие характерных признаков ретиноцитомы позволили нам поставить диагноз АГС [8].

История постановки правильного диагноза у одного пациента (ребёнка) была весьма затруднительной и началась с 2012 года, когда у ребёнка были зафиксированы эпилептические приступы. При осмотре офтальмолога по месту жительства был установлен диагноз РБ левого глаза, и проведено 6 курсов системной полихимиотерапии (ПХТ). Учитывая отсутствие динамики, пациент был направлен в наше учреждение для решения вопроса о целесообразности локального лечения. Было проведено 3 курса транспупиллярной термотерапии на очаги обоих глаз. На фоне проводимого лечения была отмечена слабopоложительная динамика в виде частичной регрессии очагов обоих глаз. При осмотре кожных покровов у ребёнка были выявлены пятна белого цвета на коже верхних и нижних конечностей. Учитывая слабый ответ опухоли на системную ПХТ и локальное лечение, отсутствие продолженного роста очагов, наличие сопутствующей неврологической симптоматики и кожных изменений у ребёнка был заподозрен, а впоследствии, при консультации невролога, установлен диагноз туберозного склероза с глазами проявлениями в виде мультифокальных гамартом сетчатки.

Для всех пациентов детского возраста (n=3), со слов родителей, жалоб на снижение ОЗ отмечено не было, во всех случаях это была случайная офтальмологическая находка.

90% пациентов (n=9) в нашем исследовании находятся под динамическим наблюдением. Один пациент с наличием вторичных изменений был пролечен методом транспупиллярной термотерапии (810 нм) со слабopоложительной динамикой в виде уменьшения высоты отслойки нейроэпителия и высоты макулярногo отёка без изменения ОЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика АГС включает в себя широкий спектр нозологий, однако наиболее часто АГС приходится дифференцировать с РБ и остеомой, что и подчёркивает значимость данной проблемы, так как неправильно поставленный диагноз может привести к удалению глазного яблока, что ранее описывали 1985 г. Drewe RH et al, которые заподозрили РБ и приняли решение о проведении энуклеации поражённого глаза. Гистологическое исследование не выявило признаков злокачественной опухоли сетчатки [9].

Причиной ошибочной диагностики является сходная клиническая картина некальцифицированных АГС и малых РБ как по данным офтальмоскопии, так и по данным УЗИ и ОКТ. Нередко постановке правильного диагноза АГС могут помочь такие признаки, как чёткие границы, отсутствие питающих сосудов и витреальных отсевов, а также наличие поражённых внутренних слоёв сетчатки, включая слой нервных волокон по данным ОКТ. Для РБ же более характерно поражение всех слоёв нейросенсорной сетчатки, что отличает её от АГС. Общим признаком для АГС и РБ может быть наличие внутриопухолевой кальцификации по данным ОКТ, однако типичным для АГС служит наличие на ОКТ акустических пустот – картина по типу «изъеденный молью», что не характерно для РБ.

Что же касается остеомы, то, по данным литературы и нашим наблюдениям, типично она представляет собой, как правило, более обширный плоскопроминирующий, субретинальный, расположенный постэкваториально очаг желтовато-белого цвета

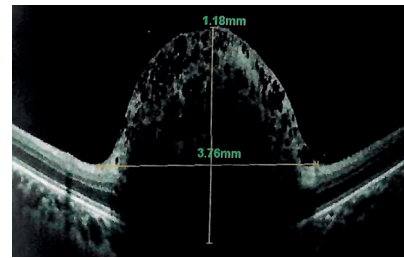


Рис. 5 ОКТ пациента с АГС по типу «изъеденный молью»
Fig. 5 OCT of a patient with RAH demonstrating characteristic “optically empty spaces” (moth-eaten areas)

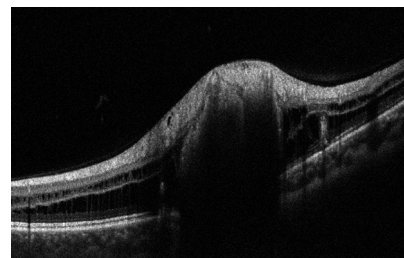


Рис. 6 ОКТ пациента с АГС
Fig. 6 OCT of a patient with RAH shows homogenous thickening of the neuroepithelium

characteristic signs of retinocytoma, the diagnosis was changed to RAH [8].

The diagnostic process for a child patient was challenging. It began in 2012 when the child was diagnosed with epileptic seizures. An ophthalmologist at the place of residence established a diagnosis of RB in the left eye, and 6 cycles of systemic chemotherapy (SCT) were administered. With no improvement, the patient was referred to the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. Three cycles of transpupillary thermotherapy were performed on lesions in both eyes. Some regression of the lesions in both eyes was noted during the treatment. White spots were also found on the skin of the child's upper and lower extremities. The tumor showed a weak response to treatment, but there was no continued growth of lesions. The patient also had neurological symptoms and skin changes. As a result, the diagnosis of tuberous sclerosis with ocular manifestations, specifically multifocal retinal hamartomas, was made.

According to parents, all pediatric patients (n=3) had no complaints of decreased VA; in all cases, this was an accidental finding during an ophthalmological examination.

Of 10 patients, 90% (n=9) in our study are followed up. One patient with secondary changes was treated with transpupillary thermotherapy (810 nm) with some decrease in the height of neurosensory retinal detachment and macular edema without changing VA.

DISCUSSION

RAH differential diagnoses include multiple entities, with priority given to RB and osteoma. Upon receiving an inaccurate diagnosis, patients may undergo unnecessary surgical procedures, including the removal of an affected eyeball. For instance, there was a case where RB was suspected, leading to the enucleation of the affected eye. Subsequent histological examination revealed no malignant retinal tumor [9].

с чёткими границами, с характерными признаками на ОКТ в виде участков затенения, наличия утолщения сосудистой оболочки и атрофии вышележащих слоев сетчатки, что нехарактерно для АГС [10]. УЗИ в режиме В-сканирования позволяет выявить гиперэхогенное поражение хориоидеи с акустической тенью, что соответствует кальцификации; подобная акустическая тень наблюдается у кальцифицированных АГС, но с менее выраженной гиперэхогенностью. Кардинальным для остеомы признаком служит и выявление костной ткани при проведении компьютерной томографии, что позволяет дифференцировать её с АГС, очаги которой на данном исследовании, ввиду небольших размеров, трудны к визуализации [11, 12].

Клиническая картина АГС в наших наблюдениях совпадает с клинической картиной, представленной авторами в зарубежной литературе. АГС чаще наблюдается в центральных отделах глазного дна у ДЗН, реже – в других отделах сетчатки, как по нашим результатам, так и по данным Sauvan L et al (2017) [2]. Как по нашим данным, так и по данным зарубежной литературы офтальмокопический вид АГС обычно представляет собой жёлтый или белый приподнятый очаг с чётко очерченными границами. Поражения обычно имеют вид многодольчатой «тутовой ягоды»; однако они могут быть плоскими и полупрозрачными, и именно в данных случаях дифференциальная диагностика АГС особенно затруднительна и требует комплексной оценки данных обследования и динамического наблюдения [13].

АГС могут быть изолированными, но у детей нередко АГС служит одним из проявлений туберозного склероза, характеризующимся наличием кожных проявлений, поражением ЦНС и образованием множественных гамартом на глазном дне, что ранее было описано в клиническом случае S. Mishra C et al (2019) [3]. Аналогичный клинический случай был представлен и в нашем исследовании. При этом, особенностью данного случая было наличие предшествующей химиотерапии по поводу неправильно поставленного диагноза – РБ. Постановке правильного диагноза в данном случае помогли выявление системных признаков туберозного склероза и отсутствие динамики очагов на глазном дне при их лечении и последующем динамическом наблюдении.

Вопрос лечения АГС остаётся открытым. Важно подчеркнуть, что лечение активной формы АГС в настоящий момент остаётся симптоматическим при выявлении активности образования. В литературе больше всего описано применение фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения АГС. Авторы сообщают об эффективности данного метода лечения при наличии субретинальной жидкости и серозной отслойки сетчатки. По данным литературы, ФДТ эффективна в предотвращении значительной потери зрения у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией и наличием субретинальной жидкости [14]. Также лечения может потребоваться появление гемофтальма, что было описано Soeta M et al (2018), которые описали случай витрэктомии у пациента с рецидивирующими кровоизлияниями в стекловидное тело из-за большой эпипапиллярной АГС [15].

Возможной лечебной опцией также могут быть интравитреальные ингибиторы ангиогенеза. Так, Allan KC et al (2022) описали пациента с двусторонними перипапиллярными АГС с экссудацией субретинальной жидкости в макулу со снижением ОЗ без признаков хориоидальной неоваскуляризации. Пациент быстро отреагировал на интравитреальные инъекции бевацизумаба, что привело к уменьшению субретинальной жидкости и клиническому улучшению ОЗ [16].

В нашем исследовании у одного пациента были выполнены многократные интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза без положительной динамики, в связи с чем нашей ле-

The challenge in correctly diagnosing RAH lies in its similarity to small RBs in clinical presentation, ophthalmoscopy, ultrasound, and OCT findings. Differentiation between RAH and RB can be made based on specific signs such as clear boundaries, absence of feeding vessels and vitreous seeding for RAH, and damage to all layers of the neurosensory retina for RB. Intratumoral calcification detected by OCT is a feature shared by RAH and RB. However, optically empty spaces, described as a "moth-eaten" appearance, are more typical for RAH.

In differentiating RAH from osteoma, the latter typically presents as a more extensive, flat-prominent, subretinal, postequatorial lesion of a yellowish-white color with distinct boundaries. Additionally, characteristic signs of osteoma in OCT include areas of shading, thickening of the choroid, and atrophy of the overlying retinal layers, which are not typical for RAH [10]. B-scan ultrasonography reveals a hyperechoic lesion of the choroid with an acoustic shadow for osteoma, while less pronounced hyperechogenicity and absence of bone tissue presence via computed tomography indicate RAH [11, 12].

The clinical picture of RAH in our observations coincides with its de-scription in the foreign literature. According to our results and the data of Sauvan L et al (2017), RAH is more commonly observed in the central parts of the fundus, and less often, it is seen in other parts of the retina [2]. As shown by some foreign authors and us, ophthalmoscopically, RAH is usually seen as a yellow or white raised lesion with clearly defined boundaries. The lesions commonly have a multi-lobed "mulberry" appearance; however, they can also be flat and translucent. In these cases, the differential diagnosis of RAH is especially difficult and requires a comprehensive assessment of examination data and dynamic follow-up [13].

In children, RAH is often associated with tuberous sclerosis, characterized by multiple hemangiomas of the skin, central nervous system (CNS), and retina. This association was detailed in a clinical case reported by Mishra C et al (2019) [3]. In our study, we presented a similar clinical case where the patient had previously undergone chemotherapy for a misdiagnosed RB. The correct diagnosis was aided by detecting systemic signs of tuberous sclerosis and the lack of changes in the fundus during treatment and ongoing monitoring.

The management of RAH focuses on addressing symptoms, with photodynamic therapy (PDT) being the most extensively discussed treatment method in medical literature. Research has demonstrated the effectiveness of PDT in mitigating significant vision loss in individuals with choroidal neovascularization and the presence of subretinal fluid [14]. Furthermore, in some cases, treatment for intraocular hemorrhage may be necessary. For instance, Soeta M et al (2018) reported the need for vitrectomy in patients with recurrent vitreous hemorrhages due to a large epipapillary RAH [15].

Intravitreal angiogenesis inhibitors may also be a potential treatment option. A recent study (Allan KC et al, 2022) reported a case of a patient with RAH exhibiting subretinal fluid in the macula and decreased VA acuity but without signs of choroidal neovascularization. The patient responded rapidly to intravitreal bevacizumab injections, reducing subretinal fluid and improving VA clinically [16].

In our study, one patient received multiple injections of intravitreal angiogenesis inhibitor with no positive response. Our

чебной тактикой при выявлении активности АГС в виде появления субретинальной жидкости и макулярного отёка было выполнение транспупиллярной термотерапии со слабopоложительной динамикой. В настоящее время данный пациент находится под динамическим наблюдением.

Ограничения исследования. Флуоресцентная ангиография в нашем учреждении за указанный период в данном ретроспективном исследовании не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика АГС имеет большое значение, поскольку она может быть ошибочно диагностирована как РБ и, следовательно, может подвергнуться необоснованному и агрессивному лечению. В то время как РБ требует незамедлительного лечения, АГС обычно остаётся бессимптомной при динамическом наблюдении. Однако вопрос лечения АГС при появлении активности, по-прежнему, остаётся нерешённым, так как отсутствуют рекомендации в отношении тактики ведения таких пациентов, а лечение АГС в настоящий момент остаётся симптоматическим.

approach to treating active lesions of RAH with subretinal fluid and macular edema included performing transpupillary thermotherapy, which resulted in a positive response. This patient is currently being closely monitored.

Limitations of the study. Fluorescein angiography was not conducted at our institution during the period covered by this retrospective study.

CONCLUSION

It is crucial to conduct a thorough differential diagnosis to distinguish between RAH and other potential conditions, such as RB, as misdiagnosis can lead to unnecessary and aggressive treatment. While immediate treatment is necessary for RB, RAH typically exhibits no symptoms during follow-up. However, there are currently no recommendations for managing such patients, including treating active lesions of RAH, and the focus of treatment for RAH remains on relieving symptoms.

ЛИТЕРАТУРА

- Bennett LW. Isolated retinal astrocytic hamartoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2020;103(3):382-3. <https://doi.org/10.1111/cxo.12956>
- Sauvan L, Sampo M, Stology N, Matonti F, Hoffart L. Hamartomes astrocytaires rétinien. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2017;40(5):442-3. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.023>
- Mishra C, Kannan NB, Ramasamy K, Balasubramanian DA. Retinal astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019;10(6):753-4. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_23_19
- Яровой АА, Яровая ВА, Володин ДП, Котельникова АВ, Котова ЕС, Городецкая ЮБ. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта. *Российская детская офтальмология*. 2021;2:9-14.
- Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;12(84):937-44. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2395-0>
- Тахчиди ХП, Тахчиди НХ, Касмынина ТА, Тебина ЕП. Поэтапный подход в лечении комбинированной гамартомы сетчатки и ретинального пигментного эпителия. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;5:104-8.
- Mirzayev I, Gündüz AK. Hamartomas of the retina and optic disc. *Turk J Ophthalmol*. 2022;52:421-31. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2022.25979>
- Яровой АА, Козлова ВМ, Яровая ВА, Котельникова АВ, Астарханова ДС. Клинические особенности и течение ретиноцитомы. *Российская детская офтальмология*. 2020;1:24-8.
- Drewe RH, Hiscott P, Lee WR. Solitary astrocytic hamartoma simulating retinoblastoma. *Ophthalmologica*. 1985;90(3):158-67. <https://doi.org/10.1159/000309513>
- Яровой АА, Яровая ВА, Астарханова ДС, Клеянкина СС. Остеома хориоидеи: клинико-диагностические особенности. *Вестник Авиценны*. 2019;21(4):689-93. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-689-693>
- Zayani M, Ammari W, Zayani A, Messaoud R. Choroidal osteoma. *Journal Francais D'ophthalmologie*. 2015;39(1):125-6. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.020>
- Aronow ME, Crowell EL, Reddy AK. Bilateral choroidal osteoma of childhood. *JAMA Ophthalmology*. 2019;137(10):e185998-e185998. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.5998>
- Oto BB, Çebi AY, Kiliçarslan O, Sarici AM. Multimodal imaging of a sporadic retinal astrocytic hamartoma simulating retinoblastoma in a newborn. *German Medical Science Ophthalmology Cases*. 2022;12:Doc11 (20220520). <https://doi.org/10.3205/oc000198>

REFERENCES

- Bennett LW. Isolated retinal astrocytic hamartoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2020;103(3):382-3. <https://doi.org/10.1111/cxo.12956>
- Sauvan L, Sampo M, Stology N, Matonti F, Hoffart L. Hamartomes astrocytaires rétinien. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2017;40(5):442-3. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.023>
- Mishra C, Kannan NB, Ramasamy K, Balasubramanian DA. Retinal astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019;10(6):753-4. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_23_19
- Yarovoy AA, Yarovaya VA, Volodin DP, Kotelnikova AV, Kotova ES, Gorodetskaya YuB. Pseudoretinoblastoma: spektr patologii i chastota v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. Analiz 14-letnego opyta [Pseudoretinoblastomas: The spectrum of pathology and frequency in different age groups. Analysis of 14 years of experience]. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2021;2:9-14.
- Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;12(84):937-44. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2395-0>
- Takhchidi KhP, Takhchidi NKh, Kasmyrnina TA, Tebina EP. Poetapnyy podkhod v lechenii kombinirovannoy gamartomy setchatki i retinal'nogo pigmentnogo epiteliya [A step-by-step approach in the treatment of combined retinal hamartoma and retinal pigment epithelium]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020;5:104-8.
- Mirzayev I, Gündüz AK. Hamartomas of the retina and optic disc. *Turk J Ophthalmol*. 2022;52:421-31. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2022.25979>
- Yarovoy AA, Kozlova VM, Yarovaya VA, Kotelnikova AV, Astarhanova DS. Klinicheskie osobennosti i techenie retinotsitomy [Clinical features and course of retinocytoma]. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2020;1:24-8.
- Drewe RH, Hiscott P, Lee WR. Solitary astrocytic hamartoma simulating retinoblastoma. *Ophthalmologica*. 1985;90(3):158-67. <https://doi.org/10.1159/000309513>
- Yarovoy AA, Yarovaya VA, Astarhanova DS, Kleyankina SS. Osteoma khorioidеi: kliniko-diagnosticheskie osobennosti [Osteoma of the choroid: Clinical and diagnostic features]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(4):689-93. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-689-693>
- Zayani M, Ammari W, Zayani A, Messaoud R. Choroidal osteoma. *Journal Francais D'ophthalmologie*. 2015;39(1):125-6. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.020>
- Aronow ME, Crowell EL, Reddy AK. Bilateral choroidal osteoma of childhood. *JAMA Ophthalmology*. 2019;137(10):e185998-e185998. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.5998>
- Oto BB, Çebi AY, Kiliçarslan O, Sarici AM. Multimodal imaging of a sporadic retinal astrocytic hamartoma simulating retinoblastoma in a newborn. *German Medical Science Ophthalmology Cases*. 2022;12:Doc11 (20220520). <https://doi.org/10.3205/oc000198>

14. Mennel S, Peter S, Schmidt JC, Meyer CH. Aktuelle Behandlungsindikationen und Behandlungsoptionen bei retinalen astrozytären Hamartomen. *Ophthalmologie*. 2010;107:377-8. <https://doi.org/10.1007/s00347-010-2156-1>
15. Soeta M, Arai Y, Takahashi H, Fujino Y, Tanabe T, Inoue Y, Kawashima H. Novel preretinal hair pin-like vessel in retinal astrocytic hamartoma with vitreous hemorrhage. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2018;12(3):212-5. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000457>
16. Allan KC, Hua HU, Singh AD, Yuan A. Rapid symptomatic and structural improvement of a retinal astrocytic hamartoma in response to anti-VEGF therapy: A case report. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2022;27:101606 <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101606>
14. Mennel S, Peter S, Schmidt JC, Meyer CH. Aktuelle Behandlungsindikationen und Behandlungsoptionen bei retinalen astrozytären Hamartomen. *Ophthalmologie*. 2010;107:377-8. <https://doi.org/10.1007/s00347-010-2156-1>
15. Soeta M, Arai Y, Takahashi H, Fujino Y, Tanabe T, Inoue Y, Kawashima H. Novel preretinal hair pin-like vessel in retinal astrocytic hamartoma with vitreous hemorrhage. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2018;12(3):212-5. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000457>
16. Allan KC, Hua HU, Singh AD, Yuan A. Rapid symptomatic and structural improvement of a retinal astrocytic hamartoma in response to anti-VEGF therapy: A case report. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2022;27:101606 <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101606>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

ORCID ID: 0000-0003-2219-7054

SPIN-код: 9401-4489

E-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Мирошников Владимир Игоревич, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

ORCID ID: 0009-0006-4839-1428

SPIN-код: 1143-5151

E-mail: vladimir.miroshnikov@icloud.com

Малакшинова Екатерина Олеговна, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

ORCID ID: 0009-0009-9022-5249

SPIN-код: 2272-5994

E-mail: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Володин Денис Павлович, врач-офтальмолог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

ORCID ID: 0000-0002-3660-7803

SPIN-код: 7404-9620

E-mail: volodin.den2016@yandex.ru

Яровая Вера Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

ORCID ID: 0000-0001-8937-7450

SPIN-код: 4000-0180

E-mail: verandreevna@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:

Мирошников Владимир Игоревич

врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»

AUTHORS' INFORMATION

Yaronyy Andrey Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Ophthalmooncology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ORCID ID: 0000-0003-2219-7054

SPIN: 9401-4489

E-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Miroshnikov Vladimir Igorevich, Resident Physician, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ORCID ID: 0009-0006-4839-1428

SPIN: 1143-5151

E-mail: vladimir.miroshnikov@icloud.com

Malakshinova Ekaterina Olegovna, Resident Physician, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ORCID ID: 0009-0009-9022-5249

SPIN: 2272-5994

E-mail: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Volodin Denis Pavlovich, Ophthalmologist, Postgraduate Student, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ORCID ID: 0000-0002-3660-7803

SPIN: 7404-9620

E-mail: volodin.den2016@yandex.ru

Yarovaya Vera Andreevna, Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Department of Ophthalmooncology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ORCID ID: 0000-0001-8937-7450

SPIN: 4000-0180

E-mail: verandreevna@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:

Miroshnikov Vladimir Igorevich

Resident Physician, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

127486, Российская Федерация, г. Москва, Бескудниковский бул., 59А
Тел.: +7 (918) 8938693
E-mail: vladimir.miroshnikov@icloud.com

127486, Russian Federation, Moscow, Beskudnikovskiy Boulevard, 59A
Tel.: +7 (918) 8938693
E-mail: vladimir.miroshnikov@icloud.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: ЯАА
Сбор материала: МВИ, МЕО, ВДП, ЯВА
Анализ полученных данных: ЯАА
Подготовка текста: МВИ, МЕО, ВДП, ЯВА
Редактирование: ЯАА
Общая ответственность: ЯАА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YaAA
Data collection: MVI, MEO, VDP, YaVA
Analysis and interpretation: YaAA
Writing the article: MVI, MEO, VDP, YaVA
Critical revision of the article: YaAA
Overall responsibility: YaAA

Поступила 15.02.24
Принята в печать 29.08.24

Submitted 15.02.24
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Н.А. МУРАТНАЗАРОВА

Кафедра акушерства и гинекологии, Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева, Ашгабат, Туркменистан

Цель: представить морфологические характеристики плацент при беременностях с синдромом задержки развития плода (СЗРП) на фоне артериальной гипертензии.

Материал и методы: исследовано 68 плацент при беременностях с СЗРП на фоне артериальной гипертензии, среди которых 34 плаценты от пациенток, беременность у которых протекала на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ), 24 плаценты от пациенток с преэклампсией (ПЭ) и 28 плацент от пациенток с ПЭ в сочетании с ХАГ. Всем женщинам во время беременности проводилась доплерометрия, и в случаях сочетания нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока с малыми размерами плода для соответствующего срока гестации устанавливался диагноз «СЗРП». Диагноз различных видов гипертензивных нарушений устанавливался соответственно рекомендациям ВОЗ. Комплексная оценка структурных изменений плацент включала в себя макроскопическую диагностику, органометрию и гистологическое исследование, дополненное морфометрией.

Результаты: у беременных с СЗРП и гипертензивными нарушениями во время беременности характерными особенностями плацент являются тенденция к гипоплазии, доминантный магистральный тип ветвления сосудов, наличие участков инфарктов, очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве, компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин хориона. Преобладание гистологических признаков ишемии хориальных ворсин свидетельствует о нарушении процесса плацентации и снижении интенсивности ангиогенеза в маточно-плацентарном кровотоке.

Заключение: формирование задержки внутриутробного развития плода происходит у женщин с плацентарной недостаточностью (ПН), одной из причин которой являются гипертензивные нарушения во время беременности, сопряжённые с дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: беременность, задержка развития плода, плацентарная недостаточность, гипертензивные нарушения, морфологические характеристики.

Для цитирования: Муратназарова НА. Морфологические особенности плацент женщин при беременности, осложнённой синдромом задержки развития плода. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):469-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477>

MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAS IN PREGNANCIES WITH FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

N.A. MURATNAZAROVA

Department of Obstetrics and Gynaecology, Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan

Objective: To present the morphological features of placentas in pregnancies with hypertension and fetal growth restriction syndrome (FGRS).

Methods: Eighty-six placentas in pregnancies with FGRS on the background of arterial hypertension are examined. Among them, there were 34 placentas from patients with chronic arterial hypertension (CAH), 24 placentas from patients with preeclampsia (PE), and 28 placentas from patients with PE in combination with CAH. All pregnant women underwent a Doppler ultrasound investigation. FGRS was diagnosed if uteroplacental-fetal circulatory disorders were combined with small for gestational age fetal size. Various types of hypertensive disorders were diagnosed in accordance with WHO recommendations. A comprehensive assessment of structural changes in the placentas included macroscopic examination, organometry and histological evaluation complemented by morphometry.

Results: Placental hypoplasia, dominating magistral pattern of chorionic blood vessels, infarction foci, thrombosis of the intervillous space, and compensatory angiomatosis of the chorionic villi are the typical features of the placentas in pregnancies with FGRS and the background hypertension. Histological signs of chorionic villi ischemia indicate placentation disorders and a decreased intensity of angiogenesis in the uteroplacental circulation.

Conclusion: Hypertensive disorders during pregnancy associated with endothelial dysfunction lead to placental insufficiency (PI), causing FGRS.

Keywords: Pregnancy, fetal growth restriction, placental insufficiency, hypertensive disorders, morphological evaluation.

For citation: Muratnazarova NA. Morfologicheskie osobennosti platsent zhenshchin pri beremennosti, oslozhnyonnoy sindromom zaderzhki razvitiya ploda [Morphological features of placentas in pregnancies with fetal growth restriction syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):469-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477>

ВВЕДЕНИЕ

СЗРП является одним из неблагоприятных перинатальных исходов беременных женщин с ПН и характеризуется отставанием в физических параметрах соответственно сроку гестации, незрелостью ряда органов и систем органов, что способствует перинатальной заболеваемости и смертности. Патогенез развития СЗРП в настоящее время изучен не до конца, широко изучается и требует дальнейших исследований.

Одним из идентифицированных и значимых факторов риска развития СЗРП являются гипертензивные нарушения беременных женщин. Гипертензивные нарушения осложняют течение 16% всех беременностей и клинически проявляются в виде ПЭ, ХАГ, гестационной гипертензии (ГГ) [1, 2]. По некоторым данным ПЭ способствует развитию тяжёлых заболеваний у матерей после родоразрешения, нарушению формирования здоровых детей и в структуре причин материнской смертности занимает во многих странах ведущие позиции [3-5].

В патогенезе ПН и ПЭ имеются общие моменты, связанные с дисфункцией эндотелия. При ПН имеют место нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», морфофункциональные изменения сосудистой системы плаценты [6, 7]. По мнению исследователей, гипертензивные нарушения во время беременности влияют на формирование плацентарного ложа и плаценты. Клинические проявления ПЭ до 34 недель беременности позволяют предполагать раннее её развитие на фоне первичной ПН. Более позднее появление клинических проявлений ПЭ позволяет предполагать возможность развития вторичной ПН [8].

Практическим врачам полезна информация о морфологических и гистологических особенностях плацент женщин с СЗРП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить морфологические характеристики плацент при беременности с СЗРП на фоне артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 34 плаценты пациенток, беременность которых протекала на фоне ХАГ (средний возраст 34,1±4,7 лет), 24 плаценты пациенток с ПЭ (средний возраст 25,7±2,6 лет) и 28 плацент от пациенток с ПЭ в сочетании с ХАГ (средний возраст 32,9±3,8 лет).

Критериями включения в группу женщин, последы которых подвергались морфологическому исследованию, явились репродуктивный возраст, беременность, любые диагностированные гипертензивные нарушения и СЗРП. Критериями исключения явились беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, пороки сердца, сахарный диабет, пороки развития плода.

Критериями диагностики ХАГ являлось повышение цифр систолического АД 140 мм Hg и выше и диастолического – 90 мм Hg и выше, имевшее место до наступления настоящей беременности или зафиксированное в первой половине беременности. Критериями диагностики ПЭ явились такие же показатели АД в сочетании с протеинурией 0,066 г/л и более.

СЗРП диагностировался у беременных с выявленным малым для данного гестационного срока плодом по гравидограмме, которая ведётся в обязательном порядке для каждой беременной женщины. Таким пациенткам проводилось доплерометрическое исследование, при котором измерялись уголнезависимые параметры маточной артерии, артерии пуповины и аорты плода. При повышении параметров систолидиастолического давления, пуль-

INTRODUCTION

FGRS is one of the unfavorable perinatal outcomes of pregnancies with PI. It is characterized by the small for gestational age fetal size, immaturity of a number of organs and systems, which contribute to perinatal morbidity and mortality. The pathogenesis of FGRS is not fully understood, therefore it is widely studied and requires further research.

One of the known significant risk factors for the development of FGRS is hypertensive disorders in pregnant women. Hypertension complicates the course of 16% of all pregnancies and is clinically manifested as PE, CAH, gestational hypertension (GH) [1, 2]. According to some data, PE contributes to the development of severe diseases in mothers after childbirth, disrupts growth and development of healthy children and occupies a leading position in the structure of causes of maternal mortality in many countries [3-5].

In the pathogenesis of PI and PE, there are common aspects associated with endothelial dysfunction. In PI, morphofunctional changes in the vascular system of the placenta cause circulatory disturbances in the "mother-placenta-fetus" system [6, 7]. According to some researchers, hypertensive disorders during pregnancy affect the formation of the placenta and placental bed. Clinical manifestations of PE before 34 weeks of pregnancy suggest its early development against the background of primary PI. Later appearance of clinical manifestations of PE suggests the possibility of developing secondary PI [8].

Information on the morphological features of the placentas in pregnancies with FGRS is useful for practicing physicians.

PURPOSE OF THE STUDY

Assessment of morphological features of the placentas in pregnancies with FGRS on the background of arterial hypertension.

METHODS

Thirty-four placentas in pregnancies with CAH background (mean age of women – 34.1±4.7 years), 24 placentas of patients with PE (mean age 25.7±2.6 years) and 28 placentas of patients with PE in combination with CAH (mean age 32.9±3.8 years) were included in this study.

The inclusion criteria were reproductive age, pregnancy, any diagnosed hypertensive disorders and FGRS. The exclusion criteria were pregnancy after assisted reproductive technologies, heart defects, diabetes mellitus, fetal malformations.

The diagnostic criteria for CAH included an increase in systolic blood pressure of 140 mm Hg and above, and diastolic blood pressure of 90 mm Hg and above, which occurred before the onset of the current pregnancy or was recorded in the first half of pregnancy. The diagnostic criteria for PE include the same blood pressure values in combination with proteinuria of 0.066 g/l and above.

FGRS was diagnosed in pregnant women with a size of a fetus small for the gestational age using a gravidogram, which is mandatory for each pregnant woman. The patients underwent Doppler ultrasound examination, which measured angle-independent parameters of the uterine artery, umbilical artery and aorta of the fetus. With an increase in the parameters of systolic-diastolic pressure, pulsation and resistance indices, a diagno-

сационного индекса и индекса резистентности устанавливался диагноз «нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока», что в сочетании с малыми размерами плода соответственно гестационному возрасту соответствовало диагнозу «СЗРП»

Для проведения морфологического исследования плацентарная ткань фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина, подвергалась стандартной проводке, обезвоженные кусочки заливались в парафин с последующим окрашиванием гематоксилином Майера и эозином. Проводились макроскопическая диагностика, органометрия и гистологическое исследование плацент.

Гистологическое исследование проводилось на 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 100$. Просмотр и фотосъёмка микропрепаратов осуществлялись на микроскопе «Leica» (Leica Microsystems, Germany) с использованием цифровой камеры «Leica MC170 HD» (Leica Microsystems, Germany). Измерения площади сечения ворсин (мкм^2), площади стромы ворсины (мкм^2) и площади, занимаемой эпителием (по разнице первых двух величин), проводились с использованием программы Adobe Photoshop CS3 extended. Морфометрические параметры были оценены в 10 срезах каждой плаценты по методике Милованова АП и соавт. (1999).

Всеми пациентками, включёнными в исследование, была подписана одобренная локальным этическим комитетом форма добровольного участия в исследовании.

Статистический анализ проведён при помощи программы Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде средней величины со стандартным отклонением, качественные показатели – в виде долей (%). Сравнение количественных показателей проведено по методу Манна-Уитни, качественных показателей при множественном сравнении – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц, а парные – по критерию Хи-квадрат для четырёхпольных таблиц. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У беременных с ПЭ средний уровень систолического и диастолического АД составил $170,3 \pm 7,0$ и $105,3 \pm 4,2$ мм Hg соответственно, у беременных с ХАГ – $152,7 \pm 9,5$ и $90,7 \pm 4,2$ мм Hg соответственно, при сочетании ПЭ и ХАГ – $176,5 \pm 7,1$ и $121,8 \pm 12,8$ мм Hg соответственно.

Экстрагенитальная патология у беременных с ПЭ имела место в 79,2%, с ХАГ – в 100% и ПЭ с ХАГ – в 100% случаев.

Все группы были сопоставимы по частоте перенесённых инфекционных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта ($p > 0,05$). Высокая частота заболеваемости мочевыделительной системы имела место у беременных с ПЭ и её сочетанием с ХАГ (37,5% и 42,9% соответственно). Анемия различной степени тяжести у женщин с сочетанием ПЭ и ХАГ диагностирована в 39,3%, с ХАГ – у 23,5%.

Частота встречаемости различных морфологических вариантов плацент в исследуемых группах продемонстрирована в табл.

Как видно из представленных в табл. данных, сравнение частоты встречаемости различных морфологических характеристик не показывает отличий в зависимости от вида гипертензивных нарушений. Это объясняется тем, что для исследования отбирались плаценты женщин, у которых развился СЗРП – патология, при которой имеются характерные изменения плаценты.

Среди гистологических образцов плацент женщин с СЗРП и гипертензивными нарушениями выявлена избыточная инвазия интерстициального цитотрофобласта в эндо- и миометрий с нарушением созревания ворсинчатого дерева и неполными

сис of "impaired utero-fetoplacental circulation" was established, which in combination with the small for gestational age size of the fetus corresponded to the diagnosis of "FGRS"

Macroscopic diagnostics, organometry and histological examination of the placentas were carried out. For histological examination, placental tissue was fixed in a 10% neutral formalin. After standard tissue processing and embedding in paraffin, histological slides of placenta were stained with Mayer's hematoxylin and eosin.

Histological examination was performed in 10 randomly selected fields of view at a magnification of $\times 100$. The histological slides were viewed and photographed using a Leica microscope (Leica Microsystems, Germany) and a Leica MC170 HD digital camera (Leica Microsystems, Germany). Measurements of the cross-sectional area of the villi (μm^2), the area of the villous stroma (μm^2), and the area occupied by the epithelium (by the difference between the first and second values) were performed using Adobe Photoshop CS3 extended. Morphometric parameters were assessed in 10 sections of each placenta using the method of Milovanov AP et al (1999).

All patients in the study signed a voluntary participation form approved by the local ethics committee.

Statistical analysis was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA). Quantitative indicators were presented as mean values with standard deviation, and qualitative indicators as shares (%). Comparison of quantitative indicators was performed using the Mann-Whitney method, qualitative indicators in multiple comparisons – by the Chi-square criterion for arbitrary tables, and paired ones – by the Chi-square criterion for four-field tables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

In pregnant women with PE, the average systolic and diastolic blood pressure was 170.3 ± 7.0 and 105.3 ± 4.2 mm Hg, respectively, with CAH – 152.7 ± 9.5 and 90.7 ± 4.2 mm Hg, respectively, and with a combination of PE and CAH – 176.5 ± 7.1 and 121.8 ± 12.8 mm Hg, respectively.

Extragenital pathology in pregnant women with PE occurred in 79.2%, with CAH – in 100% and PE with CAH – in 100% of cases.

All groups were comparable in the frequency of infectious diseases and gastrointestinal tract diseases ($p > 0.05$). A high incidence of urinary tract diseases was observed in pregnant women with PE and its combination with CAH (37.5% and 42.9%, respectively). Anemia of varying severity in women with a combination of PE and CAH was diagnosed in 39.3%, with CAH – in 23.5%.

The incidence of various morphological variants of placentas in the study groups is demonstrated in Table.

The Table shows no significant difference between the groups of patients in the prevalence of different morphological changes. This is explained by the fact that all placentas were from pregnancies with FGRS, which is associated with the typical morphological changes in the placenta.

In the placentas of all patient groups, excessive invasion of interstitial cytotrophoblast into the endo- and myometrium, impaired maturation of the villous tree, and incomplete gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries were observed. All these changes were associated with foci of inflammatory infiltration of the stroma.

Таблица Частота различных морфологических вариантов плацент в исследуемых группах, абс. (%)**Table** Frequency of various morphological variants of placentas in the study groups, abs. (%)

Показатель Morphological findings/Diagnosis	ХАГ CAH n=34	ПЭ PE n=24	ПЭ + ХАГ PE + CAH n=28	p (df=2)
Ишемия Ischemia	7 (20.6%)	3 (12.5%)	4 (14.3%)	>0.05
Гипоплазия Hypoplasia	9 (26.5%)	7 (29.2%)	9 (32.1%)	>0.05
Компенсаторно-приспособительные реакции Compensatory reactions	4 (11.8%)	2 (8.3%)	2 (7.1%)	>0.05
Гиповаскуляризация ворсин Villous hypovascularization	5 (14.7%)	8 (33.3%)	5 (17.9%)	>0.05
Расстройства кровообращения Circulatory disorders	9 (26.5%)	4 (16.7%)	8 (28.6%)	>0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми исследуемыми группами (по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц)
Notes: p – statistical significance of differences in parameters between all studied groups (according to the Chi-square criterion for arbitrary tables)

гестационными изменениями в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий. Все эти изменения были связаны очагами воспалительной инфильтрации стромы.

По данным морфологического исследования плацент установлено, что в группе женщин с ХАГ доминировали плаценты округлой и овальной форм. Отличительными особенностями морфологии плацент женщин с ХАГ были: тенденция к её гипоплазии (26,2%) при среднем объёме в 367±44 грамм и площади материнской поверхности 239,96±13,44 см². Чаше в плацентах при ХАГ обнаружено парацентральное и краевое прикрепление пуповины. Преобладали доминантный магистральный тип ветвления сосудов (65,0%), объёмная доля ишемических инфарктов (10,17%) (рис. 1).

Неоднородность плацентарной ткани обеспечивали очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве с большим содержанием фибриноида и очаговыми скоплениями эритроцитов, явлениями гемолиза (рис. 2). Очаги кальцификатов выявлялись преимущественно с материнской стороны плаценты. Практически в трети образцов плацент отмечались утолщение стенок артерий и вен пуповины, а их варикозное расширение – в 58% образцов.

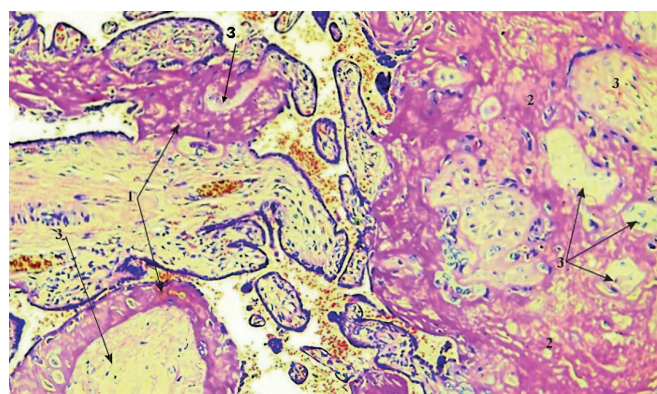


Рис. 1 Плацента пациентки с ХАГ. Хроническая ПИ. Мелкоочаговые (1) и крупноочаговые (2) ишемические инфаркты; 3 – плацентарный инфаркт в виде очагов некроза ворсин хориона. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. ×100

Fig. 1 Foci of infarction in chronic PI: (1) small (2) large focal ischemic infarctions; 3 – chorionic villous infarct presenting as a circumscribed area of parenchymal necrosis. Mayer's hematoxylin and eosin staining. ×100

Morphological study of placentas showed that round and oval placentas dominated the group of women with CAH. Placentas of the patients with CAH were hypoplastic (26.2%) with an average volume of 367±44 g and a maternal surface area of 239.96±13.44 cm². Paracentral and marginal attachment of the umbilical cord was found more often in placentas with CAH. The magistral type of vascular branching dominated in this group of patients (65.0%), and the volume density of ischemic infarctions comprised 10.17% (Fig. 1).

The heterogeneity of the placental tissue is associated with foci of thrombosis in the intervillous space with a high content of fibrinoid and focal accumulations of hemolysed erythrocytes (Fig. 2). Foci of calcifications were detected mainly in the maternal part of the placenta. In almost a third of the placenta samples, thickened walls of the arteries and veins of the umbilical cord were seen, and their varicose dilation was observed in 58% of the samples.

In women with CAH, intermediate villi dominated, many of them were immature, hence intermediate immature villi were a

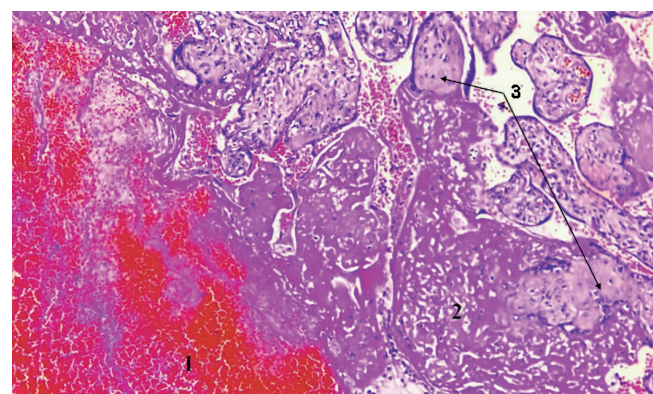


Рис. 2 Плацента пациентки с ХАГ. Хроническая ПИ. Обозначения: 1 – очаги тромбоза межворсинчатого пространства с гемолизом эритроцитов; 2 – отложение большого количества фибриноида в межворсинчатом пространстве; 3 – гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. ×100

Fig. 2 Placenta of the patient with CAH. Chronic PI. 1 – intervillous thrombus with lysis of erythrocytes; 2 – massive perivillous fibrinoid deposition; 3 – loss of vascularity of intermediate and terminal villi. Microphotograph. Staining with Mayer's hematoxylin and eosin. ×100.

У женщин с ХАГ отмечено преобладание компонента незрелых ворсин, с учётом доминирования промежуточных – промежуточно-незрелых, в составе атипичного развития котиледонов. Сниженному количеству полноценных терминальных ворсин сопутствовала их значительная гиповаскуляризация. Склерозирование части створчатых ворсин реализовалось в компенсаторную активность капиллярного полнокровия на фоне облитерации просвета крупных сосудов. Признаком компенсаторных процессов у женщин с ХАГ и СЗРП оказалось избыточное образование синцитиальных зон. Характерными структурными изменениями явились наличие клеточной деструктуризации с дефектами строения базальных мембран и ядер. Отмечена тенденция к истончению базальной пластинки с образованием тонкой фибриноидной полосы. В 19,0% случаев в суббазальной зоне были обнаружены кальцификаты, располагавшиеся, в основном, в межворсинчатом пространстве, иногда по краю базальной пластинки и на поверхности ворсин.

Морфологические характеристики плаценты при беременности с ПЭ характеризовались признаками состоявшейся гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий в I триместре, дальнейшим внедрением цитотрофобласта, что свидетельствовало о неадекватности происходящего процесса.

Частичное замещение фибриноидом стенки радиальной маточной артерии на фоне выраженной воспалительной инфильтрации выступало эквивалентом отсутствия гестационных изменений в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий с констатацией фрагментарного распределения клеток интерстициального цитотрофобласта. Сохранность эндотелиальных фрагментов и эласто-мышечной основы в сегменте маточно-плацентарной артерии определяла узость сосудистого просвета. Характерным признаком нарушения ремоделирования плаценты при ПЭ выступал мозаицизм эндометрия с очаговыми инволютивными признаками децидуальных клеток.

Морфологическое исследование плаценты при беременности, осложнённой ПЭ, показало гипоплазию плацент – при средней массе ткани в 354 ± 33 грамм преобладали отдельные образцы с неравномерной консистенцией и истончёнными участками. Варибельность массы небольших плацент составила от 315 до 346 грамм. Диссоциативный характер формирования плацентарной ткани обусловил выделение второй категории плацент большего объёма массой более 430 грамм при площади материнской поверхности $246,7 \pm 7,1$ см² – с добавочными истончёнными дольками на фоне краевого или оболочечного прикрепления пуповины. На фоне значительного преобладания магистрального типа ветвления сосудов (72%) особенностей строения пуповины выявлено не было.

Гистологическими особенностями строения плацентарной ткани при ПЭ являлись участки кальцификации, как правило, в виде округлых и пылевидных белесоватых включений на фоне неравномерного полнокровия материнской поверхности, а также очаги инфарктов и тромбозов, занимающие в среднем не более 1/5 структуры.

Преобладающей патологической структурой при ПЭ выступала незрелость ворсинчатого аппарата. Степень дистрофических изменений стромы хориальной пластинки и синцитиального покрова ворсин, объём незрелых ворсин с фиброзом стромы и очаговой пролиферацией хориального эпителия, ишемических инфарктов позволяют предполагать недостаточность компенсаторно-приспособительных реакций у пациенток с ПЭ. Инфаркты преимущественно локализовались в центральных и парацентральных отделах и занимали значительную площадь материнской поверхности плаценты. Очаговые скопления ядер синци-

dominating type in the atypically developed cotyledons. Their significant hypovascularization accompanied a reduced number of mature terminal villi. As a part of stem villi was sclerotic, capillary plethora may be considered as a compensatory reaction on the background of the large blood vessels obliteration. Another compensatory reaction seen in patients with CAH was an excessive formation of syncytial zones. Cellular destruction with defects in the structure of the basal membranes and nuclei was commonly observed. A tendency to thin the basal plate with the formation of delicate fibrinoid strips was noted. In 19.0% of cases, in the subbasal zone calcifications were found, which are commonly located in the intervillous space, sometimes along the edge of the basal plate and on the surface of the villi.

Morphological features of the placenta in pregnancy with PE were characterized by signs of gestational reorganization of the uteroplacental arteries in the first trimester, and further invasion of cytotrophoblast, which indicated the inadequacy of the ongoing process.

Partial replacement of the walls of the radial arteries with fibrinoid against the background of pronounced inflammatory infiltration indicates a disturbance of gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries with fragmentary distribution of interstitial cytotrophoblast cells. Endothelial fragments and the elastomuscular components persist in the uteroplacental arteries, keeping the vascular lumen narrow. A characteristic sign of placental remodeling impairment in PE was endometrial mosaicism with focal involution of decidual cells.

Morphological examination of the placenta in PE showed placental hypoplasia with an average tissue weight of 354 ± 33 g; some of the placentas demonstrated uneven consistency and thinned areas. The variability of the weight of small placentas ranged from 315 to 346 grams. Due to the dissociative nature of placental tissue formation, another variety of larger placentas weighing more than 430 grams with a maternal surface area of 246.7 ± 7.1 cm² was determined in this group. This variety of placentas has additional thinned lobules against the background of marginal or membranous attachment of the umbilical cord. The magistral pattern of vascular branching dominates in this group (72%), with no other unique features of the umbilical cord structure.

In patients with PE, placentas contained areas of calcification, usually in the form of rounded and dust-like whitish inclusions against the background of the uneven plethora of the maternal surface, as well as foci of infarctions and thromboses, occupying on average no more than 1/5 of the placental area.

The predominant pathological feature of placentas in PE was the immaturity of the villous tree. The degree of dystrophic changes in the stroma of the chorionic plate and the syncytial lining of the villi, the share of immature villi with stromal fibrosis and focal proliferation of the chorionic epithelium, and ischemic infarctions suggest insufficient compensatory reactions in patients with PE. Infarctions were predominantly localized in the central and paracentral parts and occupied a significant area of the maternal surface of the placenta. Focal accumulations of syncytiotrophoblast nuclei were excessive in placentas of patients with PE, manifesting tissue hypoxia. Not only in an increase in the number of syncytial buds, but also pericapillary sclerosis of the endothelium against the background of hypovascularization of immature intermediate villi with stromal fibrosis indicated premature involutional changes in placenta (Fig. 3).

тиотрофобласта, избыточные в образцах плацент женщин с ПЭ, выступали свидетельством наличия тканевой гипоксии. Преждевременные инволютивные изменения плацентарной ткани реализовались не только в возрастании количества синцитиальных почек, но и в перикапиллярном склерозе эндотелия на фоне гиповаскуляризации незрелых промежуточных ворсин с фиброзом стромы (рис. 3).

В плацентах беременных с ПЭ с ХАГ выявлялись неполноценные гестационные изменения эндо- и миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий. Структурной основой неполноценности инвазии цитотрофобласта в первую и вторую волны является сохранность эндотелиального и мышечного элементов сосудистой стенки на фоне отдельных участков склероза, не замещённых фибриноидом. В половине случаев отсутствовала инвазивная активность цитотрофобласта на фоне неполных гестационных изменений миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий.

Нарушение формирования структурной основы полноценной гестационной перестройки непосредственно отражалась на ремоделировании всех плацентарных элементов: диссоциированном созревании ворсинчатого дерева, преобладании склерозированных ворсин на фоне сниженного количества полнокровных единиц. Воспалительная инфильтрация с дистрофическими и склеротическими процессами в эндометрии способствовала подавлению активности приспособительных процессов, нарушению интенсивности созревания ворсинчатого дерева на фоне доминирования незрелых компонентов. Подобные изменения оказались соотносимы с дистрофией и гипертрофией децидуальных клеток, их компактным расположением. На отдельных участках плаценты фигурировали признаки, указывающие на активные компенсаторные процессы, других – их декомпенсацию.

В плацентах при ПЭ с ХАГ диагностировано сочетание расстройств маточно-плацентарного кровообращения с дистрофическими изменениями эпителия и стромы ворсин. Следует отметить, что в плацентах статистически значимо чаще встречались

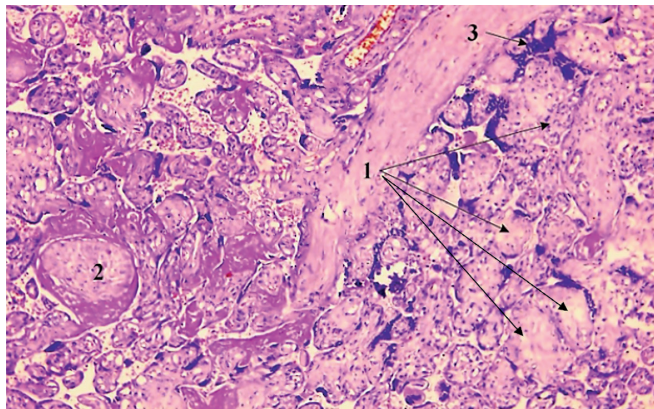


Рис. 3 Плацента пациентки с ПЭ. Незрелость ворсин хориона. 1 – гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин с фиброзом стромы, 2 – очаг ишемического инфаркта с утратой окрашивания ядер трофобласта, 3 – агрегация ядер синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных почек. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 3 Placenta of a patient with PE. Immaturity of chorionic villi. 1 – loss of vascularity of intermediate and terminal villi with stromal fibrosis; 2 – focus of ischemic villous necrosis with lost staining of trophoblast nuclei; 3 – aggregations of syncytiotrophoblast nuclei with the formation of syncytial knots. Microphotograph. Mayer's hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

Incomplete gestational changes in the endo- and myometrial segments of the uteroplacental arteries were detected in the placentas of pregnant women with PE with CAH. The structural basis for the incomplete cytotrophoblast invasion in the first and second waves is the persistence of the endothelial and muscular elements of the vascular wall on the background of areas of sclerosis not replaced by fibrinoid. In half of the cases, the absence of cytotrophoblast invasive activity was combined with incomplete gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries.

Violating the formation of the structural basis for complete gestational reorganization affected the remodeling of all placental elements: dissociated maturation of the villous tree, predominance of sclerotic villi against the background of a reduced number of full-blooded units. Inflammatory infiltration with dystrophic and sclerotic processes in the endometrium contributed to the suppression of the activity of adaptive processes and disruption of the intensity of maturation of the villous tree against the background of dominance of immature components. Such changes were correlated with dystrophy and hypertrophy of decidual cells and their compact arrangement. In some areas of the placenta, there were signs indicating active compensatory processes; in others – there was their decompensation.

In placentas with PE with CAH, a combination of uteroplacental circulation disorders with dystrophic changes in the epithelium and stroma of the villi was diagnosed. Disorders of the uteroplacental circulation in the form of foci of stasis, hemorrhage, and thrombosis in the intervillous space of the subbasal and central zones were significantly more common in the placentas of this group of patients, indicating local tissue hypoxia (Fig. 4).

Vascular plethora of individual villi should be considered as activation of compensatory mechanisms preventing local tissue hypoxia.

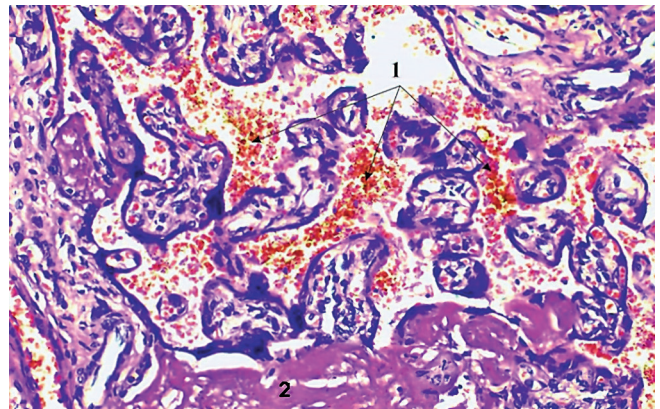


Рис. 4 Плацента пациентки с ПЭ и ХАГ. Нарушение кровообращения в плаценте с очагами кровоизлияний. 1 – очаги кровоизлияния в межворсинчатом пространстве; 2 – отложение периворсинкового фибрина. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 4 Placenta of a patient with PE. Impaired blood circulation in the placenta with areas of hemorrhage: 1 – foci of hemorrhage in the intervillous space; 2 – perivillous fibrin deposition. Mayer's hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

расстройства маточно-плацентарного кровообращения в виде очагов стаза, кровоизлияния и тромбоза в межворсинчатом пространстве суббазальных и центральных зон, которые подтверждают местную гипоксию тканей (рис. 4).

Сосудистое полнокровие отдельных ворсин следует рассматривать как активацию компенсаторных механизмов, предотвращающих местную гипоксию тканей.

Адаптационно-приспособительным изменениям на тканевом уровне сопутствовали альтеративные изменения на уровне синцитиотрофобласта с повреждением клеток – гипоплазией эндотелиоцитов и пикнозом ядер эндотелиоцитов. Десквамативные изменения на уровне синцитиотрофобласта сопровождались возрастанием количества мелких полнокровных терминальных ворсин с компенсаторной целью сохранения функции трансплацентарного обмена.

Тканевым изменениям оказались присущи очаги псевдоинфарктов и инфарктов «сероватого» и «буроватого» цвета, кальциноза и массивные зоны межворсинчатых кровоизлияний. При морфометрии объёмная доля межворсинчатых кровоизлияний ($9,64 \pm 0,24$) оказалась большей по сравнению с объёмной долей ишемических инфарктов ($8,12 \pm 0,27$).

Активность компенсаторных реакций на фоне явного преобладания патологически незрелых, хаотичных, дифференцированных, склерозированных единиц ворсинчатого дерева оказалась слабо выраженной: возросло количество промежуточных умеренно васкуляризованных ворсин, активность периферического цитотрофобласта и синцитиотрофобласта ворсин с очагами ангиоматоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные о высокой частоте гипоплазии плаценты при беременности с задержкой роста плода и гипертензивными состояниями соответствуют результатам других авторов [9].

Отличительными особенностями морфологии плаценты при развившемся СЗРП у женщин с ХАГ являются: тенденция к её гипоплазии, доминантный магистральный тип ветвления сосудов, наличие участков инфарктов, очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве с большим содержанием фибриноида и очаговыми скоплениями эритроцитов с элементами гемолиза, кальциноза на фоне компенсаторных реакций в виде ангиоматоза ворсин хориона [10, 11]. Преобладание гистологических признаков ишемии хориальных ворсин свидетельствует о нарушении у них процесса плацентации и снижения интенсивности ангиогенеза в маточно-плацентарном кровотоке. Это может быть одной из причин, по которой процесс инвазии трофобласта замедляется и не завершается в полном объёме. Это согласуется с данными Ong SS et al (2005), которые показали, что при ПЭ происходит утолщение комплекса интима-медиа и уменьшение диаметра просвета радиальных артерий миометрия, что приводит к снижению поступления крови к плаценте [12].

В результате нашего исследования в плацентах женщин с СЗРП и гипертензивными нарушениями выявлены повреждения, которые соответствуют данным литературы, согласно которым при патогистологическом исследовании плацент выявляются незрелость ворсин, фиброз стромы ворсин, инфаркты, увеличение количества синцитиальных почеч, аваскулярные терминальные ворсины [13-15]. Цинзерлинг ВА и соавт. (2002) отмечают, что при ПЭ альтеративные клеточные изменения и нарушения микроциркуляторного русла сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями [16].

Патогенез хронической ПН у женщин с ПЭ складывается, главным образом, из нарушений маточно-плацентарной циркуляции

Compensatory changes at the tissue level were accompanied by alterative changes of syncytiotrophoblast with cellular lesions: endothelial hypoplasia and pyknosis of endotheliocytes' nuclei. A plethora of terminal villi accompanied the desquamation of syncytiotrophoblast as a compensatory change to preserve the transplacental exchange.

Tissue changes were characterized by foci of pseudo-infarctions and infarctions of a "grayish" and "brownish" color, calcification, and massive zones of intervillous hemorrhages. Morphometrically, the volume density of intervillous hemorrhages (9.64 ± 0.24) was higher than that of ischemic infarctions (8.12 ± 0.27).

On the background of the pronounced predominance of pathologically immature, chaotic, differentiated, sclerosed villi, compensatory reactions, such as an increased number of intermediate moderately vascularized villi and elevated activity of the peripheral cytotrophoblast and syncytiotrophoblast of villi with foci of angiomatosis, were weakly expressed.

DISCUSSION

Our findings of the high frequency of placental hypoplasia in pregnancies with FGRS and hypertensive disorders correspond to the data of other authors [9].

Distinctive features of placental morphology in pregnancies with FGRS on the background of CAH include placental hypoplasia, dominating magistral pattern of chorionic blood vessels, the presence of infarction areas, foci of thrombosis in the intervillous space with a high content of fibrinoid and focal accumulations of erythrocytes with elements of hemolysis, areas of calcifications against the background of compensatory reactions in the form of angiomatosis of the chorionic villi [10, 11]. The predominance of histological signs of chorionic villi ischemia indicates a disruption of the placentation and impaired angiogenesis in the uteroplacental circulation, which may be one of the reasons why the process of trophoblast invasion slows down and does not fully complete. These findings are consistent with the data of other authors, who have shown that in PE, the thickening of the intima-media complex and a decreased luminal diameter of the radial arteries of the myometrium lead to diminished blood flow to the placenta [12].

Our study demonstrated placental changes in pregnancies with FGRS and hypertensive disorders, which correspond to literature data on immaturity of the placental villi, fibrosis of the villous stroma, infarctions, increased number of syncytial buds, and avascular terminal villi in hypertensive patients [13-15]. In PE, cellular alterations and microcirculatory disorders accompany compensatory reactions in the placenta [16].

The mechanisms of chronic PI in patients with PE include disturbances in the uteroplacental blood circulation, structural damage to the placental villi, and concomitant disturbances in the placental-fetal circulation, which appear in the third trimester of pregnancy and result in the development of FGRS [17, 18].

CONCLUSION

Placental hypoplasia, in combination with chronic circulatory disorders, focal thrombosis of the intervillous space, and increased fibrin deposition in the placenta, constitutes the structural basis of chronic PI, which leads to the FGRS.

ции крови, структурных повреждений ворсин плаценты и сопутствующих нарушений плацентарно-плодового кровообращения, реализуемых в III триместре беременности в виде развития СЗРП [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гипоплазия плацент в сочетании с хроническими расстройствами кровообращения, очаговым тромбозом межворсинчатого пространства, повышением отложения фибрина в плаценте составляет структурную основу хронической ПН, которая приводит к формированию СЗРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leeman L, Dresang LT, Fontaine H. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121-7.
2. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>
3. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: Special considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(8):963-82. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1594773>
4. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: Observational cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3024. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3024>
5. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). *Every Woman Every Child*. 2015:105.
6. Безнощенко ГВ, Кравченко ЕН, Рогова ЕВ, Любавина АЕ, Куikliна ЛВ. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;5:4-8.
7. Газиева ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(2):14-23.
8. Кулида ЛВ, Рокотянская ЕА, Панова ИА. Иммуногистохимические параметры структурной перестройки в плаценте при гипертензивных расстройствах у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:72.
9. Айламазян ЭК. *Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии*. Санкт-Петербург, РФ: Н-Л; 2012. 176 с.
10. Сидорова ИС, Милованов АП, Никитина НА, Рзаева АА, Бардачова АВ. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;3:4-10.
11. Danisik H, Bogdanova N, Markoff A. Micromolar zinc in Annexin A5 anticoagulation as a potential remedy for RPRGL3-associated recurrent pregnancy loss. *Reproductive Sciences*. 2019;26(3):348-56. <https://doi.org/10.1177/1933719118773497>
12. Ong SS, Baker PhN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obs Gyn*. 2005;192:572-9.
13. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle Ph, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):165-8.
14. Nahar L, Nahar K, Hossain MI, Jahan S, Rahman MM. Placental changes in pregnancy induced hypertension. *Mymensingh Med J*. 2013;22(4):684-93.
15. Сухих ГТ, Ванько ЛВ, Мурашко ЛЕ. *Преэклампсия: Руководство*. Москва, РФ: GEOTAR-Media; 2010. 576 с.
16. Цинзерлинг ВА. *Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство*. Санкт-Петербург, РФ: Элби СПб; 2002. 352 с.

REFERENCES

1. Leeman L, Dresang LT, Fontaine H. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121-7.
2. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>
3. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: Special considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(8):963-82. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1594773>
4. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: Observational cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3024. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3024>
5. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). *Every Woman Every Child*. 2015:105.
6. Beznoshchenko GV, Kravchenko EN, Rogova EV, Lyubavina AE, Kuklina LV. Platsentarnaya nedostatochnost' i sostoyanie platsentarnoy oblasti matki u beremennykh s preeklampsiey [Placental insufficiency and the uterine placental area in pregnant women with preeclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;5:4-8.
7. Gazieva IA, Chistyakova GN, Remizova II. Prediktornaya znachimost' pokazateley funktsionalnogo sostoyaniya endoteliya i regulyasii angiogeneza v I trimestre beremennosti v razvitiy platentarnoy nedostatochnosti i rannikh reprodukivnykh poter' [The predictive significance of the functional state of the endothelium and regulation of angiogenesis in the first trimester of gestation in reproductive losses]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14(2):14-23.
8. Kulida LV, Rokotyanskaya EA, Panova IA. Immunogistokhimicheskie parametry strukturnoy perestroyki v platsente pri gipertenzivnykh rasstroystvakh u beremennykh [Immunohistochemical parameters of structural changes in the placenta in hypertensive disorders in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;4:72.
9. Aylamazyan EK. *Funksional'naya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pri patologii* [Functional morphology of the human placenta in normal and pathological conditions]. Saint Petersburg, RF: N-L; 2012. 176 p.
10. Sidorova IS, Milovanov AP, Nikitina NA, Rzaeva AA, Bardachova AV. Osobennosti plasentatsii pri preeklampsii i eklampsii [Specific features of placentation in preeclampsia and eclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;3:4-10.
11. Danisik H, Bogdanova N, Markoff A. Micromolar zinc in Annexin A5 anticoagulation as a potential remedy for RPRGL3-associated recurrent pregnancy loss. *Reproductive Sciences*. 2019;26(3):348-56. <https://doi.org/10.1177/1933719118773497>
12. Ong SS, Baker PhN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obs Gyn*. 2005;192:572-9.
13. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle Ph, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):165-8.
14. Nahar L, Nahar K, Hossain MI, Jahan S, Rahman MM. Placental changes in pregnancy induced hypertension. *Mymensingh Med J*. 2013;22(4):684-93.
15. Sukhikh GT, Vanko LV, Murashko LE. *Preeklampsiya. Rukovodstvo*. [Preeclampsia: A guide]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 576 p.
16. Tsinzerling VA. *Perinatal'nye infektsii (Voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy). Prakticheskoye rukovodstvo* [Perinatal infections (Issues of pathogenesis, morphological diagnosis and clinical and morphological comparisons). A practical guide]. Saint Petersburg, RF: Elbi SPb; 2002. 352 p.

17. Смирнова ЕВ, Кулида ЛВ, Панова ИА, Малышкина АИ. Патоморфологические изменения в плацентах женщин с хронической артериальной гипертензией и при сочетании гипертензии с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6.
18. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>
17. Smirnova EV, Kulida LV, Panova IA, Malyshkina AI. Patomorfologicheskie izmeneniya v platsentakh zhenshchin s khronicheskoy arterial'noy gipertenziei i pri sochetanii gipertenzii s preeklampsiei [Pathomorphological changes in the placentas of women with chronic arterial hypertension and when hypertension is combined with preeclampsia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6.
18. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Муратназарова Наргозел Алтыевна, доктор медицинских наук, ректор Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева

Researcher ID: JMC-4924-2023
ORCID ID: 0009-0009-1744-4496
E-mail: tdlutm@gmail.com

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева (№ государственной регистрации 25490996). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получала

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHORS' INFORMATION

Muratnazarova Nargozel Altyevna, Doctor of Medical Sciences, Rector of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan

Researcher ID: JMC-4924-2023
ORCID ID: 0009-0009-1744-4496
E-mail: tdlutm@gmail.com

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

The research was carried out in accordance with the research plan of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan (state registration number – 25490996). The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The author has no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Муратназарова Наргозел Алтыевна

доктор медицинских наук, ректор Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева

744036, Туркменистан, г. Ашхабад, Арчабил шаёлы, 18
Тел.: +993 (12) 489851
E-mail: tdlutm@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Muratnazarova Nargozel Altyevna

Doctor of Medical Sciences, Rector of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan

744036, Turkmenistan, Ashgabat, Archabil avenue (shayoly), 18
Tel.: +993 (12) 489851
E-mail: tdlutm@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: МНА
Сбор материала: МНА
Статистическая обработка данных: МНА
Анализ полученных данных: МНА
Подготовка текста: МНА
Редактирование: МНА
Общая ответственность: МНА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MNA
Data collection: MNA
Statistical analysis: MNA
Analysis and interpretation: MNA
Writing the article: MNA
Critical revision of the article: MNA
Overall responsibility: MNA

Поступила 23.11.23
Принята в печать 29.08.24

Submitted 23.11.23
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-478-487

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ ПОДБОРЕ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ АУГМЕНТАЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ

Д.К. АТАМАНОВ¹, А.К. САПАКОВА², В.А. ЕГОРОВ¹, О.А. СЕДУХИН³

¹ ООО Лечебно-диагностический центр «АвисМед», Новосибирск, Российская Федерация

² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³ Huawei Russian Research Institute, ООО «Техкомпания Хуавэй» Россия, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение прогнозирования результатов операций аугментационной маммопластики (АМ).

Материал и методы: исследование основано на ретроспективном анализе данных 265 пациенток, удовлетворённых результатом операции, которым была выполнена АМ. На основании численных параметров и пожеланий пациента (исходные признаки) и параметров установленных имплантатов (целевые признаки) осуществлялось обучение искусственного интеллекта (ИИ).

Результаты: полученная модель машинного обучения продемонстрировала совпадение параметров предлагаемого к установке имплантата с выбором хирурга в 81,5% случаев, что можно считать допустимым показателем для практического применения модели.

Заключение: мы полагаем, что методы машинного обучения могут повысить точность при выборе наиболее подходящего типа и размера имплантата, учитывая широкий спектр индивидуальных параметров и пожеланий пациента.

Ключевые слова: аугментационная маммопластика, подбор имплантатов, искусственный интеллект, машинное обучение.

Для цитирования: Атаманов ДК, Сапакова АК, Егоров ВА, Седухин ОА. Использование технологий искусственного интеллекта при подборе имплантатов для аугментационной маммопластики. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-478-487>

USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES IN THE SELECTION OF IMPLANTS FOR AUGMENTATION MAMMOPLASTY

D.K. ATAMANOV¹, A.K. SAPAKOVA², V.A. EGOROV¹, O.A. SEDUKHIN³

¹ «AvisMed» Clinic, Novosibirsk, Russian Federation

² Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Huawei Russian Research Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: To enhance the accuracy of predicting the outcomes of augmentation mammoplasty (AM).

Methods: The study involves a retrospective analysis of data from 265 patients satisfied with the AM results. Artificial intelligence (AI) was trained using numerical variables, such as anthropometric measurements and patient preferences, as input data, and the implant parameters were used as output data.

Results: The machine learning (ML) algorithms supported clinicians in determining the optimal selection of implants in 81.5% of cases, indicating the practical applicability of the model.

Conclusion: The ML approach can improve accuracy in selecting the most appropriate implant type and size, considering a wide range of individual parameters and patient wishes.

Keywords: Augmentation mammoplasty, selection of implants, artificial intelligence, machine learning.

For citation: Atamanov DK, Sapakova AK, Egorov VA, Sedukhin OA. Ispol'zovanie tekhnologiy iskusstvennogo intellekta pri podbore implantatov dlya aagmentatsionnoy mammoplastiki [Use of artificial intelligence technologies in the selection of implants for augmentation mammoplasty]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-478-487>

ВВЕДЕНИЕ

Процесс выбора имплантатов при АМ, с его многочисленными переменными, является непростой задачей в пластической хирургии, требующей комплексного подхода. Решение по подбору имплантата обусловлено обширным спектром параметров, таких как анатомические характеристики (ширина основания молочной железы, расстояние от соска до субмаммарной складки в натяже-

INTRODUCTION

With its numerous variables, the implant selection process for AM is a critical step in plastic surgery that requires a comprehensive approach. A wide range of parameters determines the decision to select an implant, including anatomical characteristics such as the width of the base of the mammary gland, the nipple-inframammary fold distance (M-SIM) measured under

нии) и персональные предпочтения пациентки [1]. Мы полагаем, что оценивать эстетику молочной железы следует в комплексе с талией и бёдрами: именно диспропорция этих трёх величин чаще всего приводит пациентку к пластическому хирургу. Поэтому применение антропометрических показателей, таких как рост, вес, окружности бёдер, талии, груди на уровне сосково-ареолярного комплекса (САК) и субмаммарной складки, играет важную роль в процессе подбора имплантата. Задачей хирурга является соблюдение баланса между анатомическими, антропометрическими характеристиками и желанием пациентки с опорой на собственный опыт и эстетическое чувство.

В исследовании, проведённом в 2016 году, Adams WP, Mckee D проанализировали 5253 статьи, так или иначе связанных с подбором имплантатов молочных желёз. Оценка качества систем подбора имплантатов производилась с помощью инструмента «Методологический индекс нерандомизированных исследований» (Methodological Index for Non-Randomized Studies). В результате были выделены 33 статьи, содержащие различные схемы подбора грудных имплантатов для первичной АМ [2]. Процесс выбора имплантата в данных исследованиях учитывает сочетания различных параметров пациентки, включая измерения молочных желёз, рост, массу тела, ширину грудной клетки, ширину бёдер и другие параметры [2-4]. Тем не менее, в статьях явно не сформулировано, как применять эти переменные для выбора имплантата определённого размера. Adams WP, Mckee D подчёркивают, что существуют разногласия относительно наиболее эффективного метода выбора подходящего размера имплантата, лучше всего соответствующего груди пациентки [2]. Не было предложено чёткого алгоритма, который мог бы быть воспроизведён каждым хирургом на основе переменных, используемых в системах, что делает их реализацию более сложной.

Мы предлагаем оптимизировать процесс подбора грудных имплантатов с помощью технологии ИИ. ИИ – это область науки и технологии, занимающаяся созданием и развитием компьютерных систем, которые способны выполнять задачи, обычно требующие человеческого интеллекта. Это включает в себя (но не ограничивается) такие функции, как восприятие (в том числе распознавание образов и звука), понимание естественного языка, обучение и принятие решений. Определение ИИ достаточно широкое и подразумевает множество подходов и технологий [5]. Машинное обучение – это одна из ключевых областей ИИ, которая позволяет компьютерам «учиться» и адаптироваться к новым данным без явного программирования. В процессе машинного обучения алгоритмы анализируют и обрабатывают большой объём данных, выявляя в них определённые закономерности и образцы. На основании этих закономерностей и образцов алгоритмы машинного обучения могут делать предсказания или принимать решения [6]. На практике термины «искусственный интеллект» и «машинное обучение» применяют как взаимозаменяемые, подавляющее большинство современных интеллектуальных систем основаны на машинном обучении [7].

В медицине наиболее широко изучено применение ИИ в лучевой диагностике. За 2016-2017 гг. было опубликовано около 750 статей, описывающих применение ИИ в медицинской визуализации. Были разработаны модели машинного обучения, которые анализируют маммографию с такой же точностью, как у врачей-рентгенологов. В настоящее время ИИ успешно применяется в диагностике злокачественных новообразований кожи, в определении метастазов рака молочной железы в биоптатах сторожевых лимфоузлов. В эстетической хирургии тоже происходит постепенное внедрение технологий ИИ. Модель машинного обучения была обучена на 165 изображениях женщин, которые предварительно

tension, and the patient's personal preferences [1]. It is crucial to consider the overall harmony of the body when evaluating the aesthetics of the breast. The harmonious balance between the breast, waist, and hips is essential, as an imbalance in these areas often motivates individuals to seek the expertise of a plastic surgeon. Hence, anthropometric parameters such as height, weight, hip, waist, and chest circumference, measured at the nipple-areolar complex (NAC) and below the breast at the level of the inframammary fold, are crucial in selecting implants. The surgeon's responsibility is to balance anatomical and anthropometric characteristics with the patient's preferences while relying on experience and aesthetic sense.

In 2016, Adams WP and Mckee D conducted a study analyzing 5253 articles related to the selection of breast implants. They assessed the quality of implant selection systems using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS), a tool for quality assessment. In total, 33 articles were identified, which contained various methods for selecting breast implants for primary AM [2]. The implant selection process in these studies considers various patient parameters, including breast measurements, height, body weight, chest width, hip width, and other parameters [2-4]. However, the articles do not explicitly explain how to use these variables to choose a specific implant size. The authors emphasize the controversy surrounding the most effective method for selecting the appropriate implant size that best fits the patient's breast [2]. No straightforward algorithm has been proposed that can be universally adopted by every surgeon based on the variables used in the systems, making their implementation more complex.

We propose using AI technology to optimize the process of selecting breast implants. AI is a field of science and technology that involves creating computer systems capable of performing tasks that typically require human intelligence. These tasks include perception (including image and sound recognition), natural language understanding, learning, and decision-making. The definition of AI is quite broad and encompasses various approaches and technologies [5]. ML, a key area of AI, enables computers to "learn" and adapt to new data without explicit programming. During machine learning, algorithms analyze and process large volumes of data, identifying patterns. Based on these patterns, machine learning algorithms can make predictions or decisions [6]. In practice, the terms "artificial intelligence" and "machine learning" are often used interchangeably; the majority of modern AI systems are based on machine learning [7].

In medicine, one of the most extensively researched applications of AI is in radiology diagnostics. From 2016 to 2017, around 750 articles were published detailing the use of AI in medical imaging. ML models have been created to analyze mammograms with the same level of accuracy as human radiologists. AI is successfully employed in diagnosing malignant skin tumors and identifying breast cancer metastases in sentinel lymph node biopsies. AI technologies are also gradually being introduced in aesthetic surgery. For instance, a ML model was trained using 165 images of women previously evaluated by humans. The authors reported that the model accurately classified the attractiveness of the images. Furthermore, AI can predict a person's age based on images of their face, identifying characteristics that contribute to their aging, which can help determine indications for certain anti-aging facial surgeries [8].

были оценены людьми. Авторы сообщают, что модель успешно классифицировала привлекательность изображений. Аналогично, ИИ может успешно предсказывать возраст человека на основе изображений его лица, идентифицируя характеристики, которые вносят вклад в его старение, что может помочь в определении показаний к тем или иным омолаживающим операциям на лице [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение прогнозирования результатов операций АМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной работе мы рассматриваем применение технологий ИИ для оптимизации процесса подбора имплантатов. Мы выдвигаем гипотезу о том, что методы машинного обучения могут повысить точность при выборе наиболее подходящего типа и размера имплантата, учитывая широкий спектр индивидуальных параметров пациента. Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

- Разработать модель машинного обучения для подбора имплантатов для АМ.
- Оценить точность разработанной модели в сравнении с выбором пластического хирурга.
- Применить полученные данные для оптимизации процесса подбора грудных имплантатов.

Отбор участников исследования проводился среди пациенток клиники, которым была выполнена АМ в период с 2018 по 2023 гг. Было отобрано 265 пациенток с односторонним эстетическим недостатком молочных желёз, то есть с гипомастией без птоза, тубулярной деформации, выраженной асимметрии и других дефектов, удовлетворённых результатом операции и прооперированных одним пластическим хирургом.

Протокол исследования соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Все процедуры в этом исследовании были выполнены в рамках обычной клинической практики, данные были анонимизированы. Все пациентки дали информированное добровольное согласие на обработку своих персональных данных.

Каждой пациентке в предоперационном периоде выполнялись следующие измерения молочных желёз: ширина основания молочной железы, расстояние от соска до субмаммарной складки в натяжении. Также выполнялись измерения антропометрических параметров пациенток: длина окружности груди на уровне ВАК и на уровне субмаммарной складки, длина окружности талии и длина окружности бёдер. Измерялись рост и масса тела пациенток. В ходе предоперационного консультирования уточнялись пожелания пациенток по поводу будущего размера молочных желёз по чашке бюстгалтера (В, С или D) и формы молочных желёз (наполненность верхнего полюса – «пуш-ап эффект» или более естественная форма). Такого алгоритма обычно придерживается пластический хирург при планировании АМ. На основании полученных данных врач подбирает имплантат, имеющий следующие основные параметры: форма (анатомическая или круглая), ширина основания, длина арки, профиль (низкий, средний, высокий или экстравысокий).

Таким образом, после первичной консультации хирург имеет набор численных параметров и пожелания пациента (исходные признаки), на основании которых осуществляется выбор формы, объёма и профиля имплантата (целевые признаки). В исследуемой выборке целевые признаки были определены врачом с учё-

PURPOSE OF THE STUDY

Improving the accuracy of predicting the results of AM surgeries.

METHODS

The study explored AI technology to improve the process of selecting breast implants. We believe ML methods can enhance the accuracy of selecting the most suitable implant type and size by considering the patient's parameters. To achieve this, we have set the following objectives:

- Develop a ML model for selecting implants for AM.
- Evaluate the developed model's accuracy compared to the selection made by a plastic surgeon.
- Utilize the gathered data to enhance the breast implant selection process.

The study participants were selected from among female patients who underwent AM at the "AvisMed" Clinic, Novosibirsk, Russia, between 2018 and 2023. A total of 265 patients with the same breast anomalies, such as hypomastia without ptosis, tubular deformity, severe asymmetry, and other defects, were selected. The outcome of the surgery met their expectations, and they underwent the procedure with the same plastic surgeon.

The study was conducted following the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013), with all procedures performed as part of routine clinical practice with anonymized data. Furthermore, all participants provided voluntary consent for processing their personal data. Before the surgery, the participant's breast measurements were taken, including the width of the breast base and the distance from the nipple to the inframammary fold under tension.

Additionally, anthropometric measurements such as chest circumference, waist circumference, hip circumference, height, and body weight were recorded. During the preoperative consultation, the patient's preferences for the future size of their breasts based on bra cup size (B, C, or D) and the desired shape of their breasts (using implants that provide fullness in the upper portion with a striking, "push-up" effect or a more natural look) discussed. These preferences were considered in preoperative AM planning. Based on the gathered data, an implant with specific characteristics is selected, including shape (anatomical or round), base width, arc length, and profile (low, moderate, high, or ultra-high).

Subsequently, the surgeon uses the collected numerical variables, such as anthropometric measurements and the patient's preferences, as input data to determine the appropriate shape, volume, and implant profile as output data. The doctor defined the target implant anatomy features in the study sample based on personal experience. Patient satisfaction was subjectively assessed through surveys, evaluating their satisfaction with the AM results and willingness to repeat it. Given that all 265 patients in the sample expressed satisfaction, the relevant target features were automatically selected for ML.

ML involves using datasets, typically represented in the form of spreadsheets, to train a ML algorithm. During this process, computer resources such as the processor carry out complex calculations while the RAM stores and manages the data being processed. The outcome of machine learning is creating a model, which is essentially an algorithm capable of receiving in-

том личного опыта. Удовлетворённость пациентов оценивалась субъективно путём прямого опроса пациентки, довольна ли она результатами операции и готова ли она повторить её. Учитывая факт удовлетворённости всех 265 пациенток выборки, установленные целевые признаки были взяты за эталон для машинного обучения.

Машинное обучение – это процесс, в ходе которого используются наборы данных (представленные в виде электронных таблиц), выполняется некоторая программа (алгоритм машинного обучения) и используются ресурсы компьютера (процессор выполняет вычисления, оперативная память хранит данные). Результатом машинного обучения является модель – алгоритм, который получает данные и выдаёт ответ, опираясь на то, чему он «научился» [7].

Поскольку входные и выходные параметры могут быть представлены как таблицы, мы использовали табличное машинное обучение. Для обучения требуется обучающая выборка данных: набор примеров с эталонными ответами. Веса модели настраиваются таким образом, чтобы для обучающих примеров модель выдавала ответы, как можно более близкие к верным. Далее качество модели проверяется на тестовой выборке данных, которые не использовались при обучении. В качестве исходных признаков мы использовали антропометрические данные и пожелания пациенток. В качестве целевых признаков мы взяли объём имплантата в см³ и профиль (low, middle, high, extra high).

Метод выбора алгоритма

Поскольку данные имеют ограниченный объём, стандартным средством выбора алгоритма является K-Fold кросс-валидация [9]. При этом мы случайно делим все имеющиеся данные на K примерно равных частей (фолдов), и обучаем модель K раз: на i-м шаге мы обучаем модель на всех фолдах кроме i-го и тестируем на i-м фолде. В результате мы получаем K значений метрики качества и усредняем все значения. Полученное число и является оценкой качества алгоритма. Далее выбранный алгоритм мы обучаем на всех данных, получая финальную модель, которая будет применяться по назначению.

Кросс-валидация может дать неверный результат в ряде случаев: 1) когда данные при обучении и при применении по назначению статистически различаются, 2) когда обучающие примеры нельзя считать независимой и одинаково распределённой выборкой [10]. Мы предполагаем, что наши данные не подпадают под описанные случаи, поэтому мы можем применять кросс-валидацию. Мы выбрали 5-кратную кросс-валидацию с 5 фолдами.

Метрика качества

Для объёма имплантата мы выбрали метрику MAE (средняя абсолютная ошибка) как наиболее легко интерпретируемую. Если мы имеем N тестовых примеров и обозначим за y_i эталонный ответ для i-го примера и за y^i предсказание для i-го примера, то метрика MAE для всего тестового набора данных рассчитывается следующим образом:

$$MAE(y, y^i) = \sum_{i=1}^N |y_i - y^i| \quad (1)$$

Для профиля мы выбрали метрику accuracy:

$$Accuracy(y, y^i) = \sum_{i=1}^N (y_i = y^i)$$

Сравниваемые алгоритмы

Мы сравнивали ряд алгоритмов из scikit-learn [11] (метод наименьших квадратов, Ridge-регрессию, Lasso-регрессию, SVR, Random Forest, Gradient Boosting) и библиотеку CatBoost [12].

put data and generating an output based on identifying learned patterns in data [7].

Since the input and output parameters can be represented as tables, we used tabular data as an input format for the machine learning model. The model was trained using a set of examples with correct answers. The model weights are adjusted to reduce the discrepancy between the correct answers and the model estimate, and model accuracy was evaluated using a separate test sample of data that was not used during the training process. In the study, the participants' body measurements and their preferences were used as input data. The output data for the ML model included the volume of the implant in cubic centimeters and the profile (low, moderate, high, ultra-high).

Algorithm selection

The K-fold cross-validation procedure is a standard method for evaluating and comparing the learning algorithms performance of a machine-learning algorithm on a limited data sample [9]. In the K-fold cross-validation, the dataset is randomly partitioned into K subsets of equal size. Each partition is called a "fold," so when there are K parts, they are called K-folds. One fold is used as a validation set, while the remaining K-1 folds are used as the training set. This process is repeated K times, with each fold used as a validation set and the others as the training set. The final accuracy of the model is computed by taking the mean accuracy of the K-model validation data.

It is important to note that cross-validation may yield inaccurate results in specific scenarios, for instance, when the data used for training differs significantly from the data used for the actual application or when the training examples are not representative of the overall sample [10]. However, given that our data does not align with these scenarios, we have used 5-fold cross-validation for our analysis.

Evaluation metrics

We opted for the mean absolute error (MAE) metric when assessing implant volume as it is conceptually simple and easy to interpret. MAE metric for the entire test dataset is calculated as follows:

$$MAE(y, y^i) = \sum_{i=1}^N |y_i - y^i| \quad (1)$$

where:

N is the total number of examples

y_i represents the actual answer for the i-th example

y^i represents the model-predicted answer for the i-th example

For the implant profile, we chose the accuracy metric:

$$Accuracy(y, y^i) = \sum_{i=1}^N (y_i = y^i)$$

ML algorithms

The study compared different algorithms in the Scikit-learn ML library [11]. The algorithms included ordinary least squares, Ridge regression, Lasso regression, support vector regression (SVR), Random Forest, Gradient Boosting, and the CatBoost library [12].

Model selection for the implant volume prediction

After comparing different models to predict implant volume, we found that to minimize MAE during 5-fold cross-validation, only three of the nine features should be retained: breast width, body weight, and wishes. Among the linear models tested,

Подбор модели на задаче предсказания объёма

По результатам сравнения моделей для предсказания объёма мы обнаружили, что для минимизации ошибки MAE на 5-кратной 5-fold кросс-валидации можно оставить только три признака из девяти: ширина основания молочной железы (breast width), масса тела (weight), пожелания (wishes). При этом наилучшего качества достигает линейная регрессия: 29,2 MAE, другие линейные модели (метод наименьших квадратов, Lasso-регрессия и линейный SVM) достигают практически такой же метрики качества. Ранжирование качества в пределах линейных моделей несущественно (не более 0,5 MAE среди топ-10 моделей). Все более сложные алгоритмы среди протестированных дают более низкое качество, например, наилучшая модель CatBoost даёт 29,8 MAE.

Для линейных моделей мы использовали нормализацию входных признаков с помощью StandardScaler. Все признаки являются количественными, и только признак wishes является порядковым со значениями B, C, D. Перед нормализацией мы кодировали их в числа следующим образом: B=0, C=1, D=2. StandardScaler выбирает для каждого i-го признака коэффициенты u_i и s_i , а линейная модель имеет для каждого i-го признака обучаемый вес w_i и общий коэффициент C. Общее количество признаков после отбора обозначим за K.

Общая формула, объединяющая StandardScaler и линейную модель, выглядит следующим образом:

$$\hat{y} = C + \sum_{i=1}^K \omega_i \frac{x_i - u_i}{s_i}$$

Данная формула тоже является линейной, поэтому её можно переписать в следующем виде:

$$\hat{y} = C^* + \sum_{i=1}^K \omega_i^* x_i$$

где

$$\hat{y} = C + \sum_{i=1}^K \frac{\omega_i u_i}{s_i} \quad \omega_i^* = \frac{\omega_i u_i}{s_i}$$

Мы могли бы продолжить перебор алгоритмов и их гиперпараметров, в том числе с помощью алгоритмов подбора гиперпараметров, таких как Optuna [13], а также использовать ансамблирование. Однако мы решили отказаться от этого, потому что все протестированные алгоритмы, кроме самых неудачных, дают примерно одинаковое качество, следовательно представляется маловероятным, что найдётся алгоритм или ансамбль с существенно более высоким качеством.

Незначительные же вариации качества предсказания (менее 1 см³ усреднённой ошибки при определении объёма) несущественны по ряду причин:

1. Несущественны с врачебной точки зрения, в сравнении с погрешностью определения объёма имплантата врачом в тестовых выборках.
2. Лежат в пределах погрешности с учётом небольшого размера датасета.
3. При применении модели по назначению вероятно возникновение так называемого сдвига в распределении данных [13], при котором изменения в распределении параметров пациентов могут повлечь изменения в ранжировании моделей по качеству, что создаёт дополнительный источник неопределённости.

linear regression provided the best quality with a MAE of 29.2. The other linear models, including the least squares method, Lasso regression, and linear SVM, achieved similar quality metrics. The quality ranking within the linear models was insignificant, with the top 10 models differing by no more than 0.5 MAE. After evaluating various algorithms, it was observed that the more complex models generally exhibited lower quality. Specifically, the CatBoost model was considered the best among those tested, yielding a mean absolute error (MAE) of 29.8.

When working with linear models, we utilized feature normalization with the StandardScaler. The dataset comprised entirely of quantitative features (variables) except for the "wishes" feature, which consisted of ordinal qualitative features (variables) with the values B, C, and D. Before normalization, we encoded these values as follows: B=0, C=1, D=2. In the process, the StandardScaler selected coefficients (u_i and s_i) for each feature, whereas the linear model utilized training weight (w_i) and a total coefficient (C) for each feature. We represented the number of features kept after the selection process as K.

The formula that merges the StandardScaler and the linear model can be expressed as follows:

$$\hat{y} = C + \sum_{i=1}^K \omega_i \frac{x_i - u_i}{s_i}$$

The formula is also linear, which means it can be expressed as follows:

$$\hat{y} = C^* + \sum_{i=1}^K \omega_i^* x_i$$

where:

$$\hat{y} = C + \sum_{i=1}^K \frac{\omega_i u_i}{s_i} \quad \omega_i^* = \frac{\omega_i u_i}{s_i}$$

We considered trying various algorithms and their hyperparameters and using tools like Optuna [13] and ensemble methods. However, we ultimately chose not to do this because most of the algorithms we tested performed similarly in quality. Therefore, it is unlikely that we would find a significantly better algorithm or ensemble. Slight differences in prediction quality, such as less than 1 cm³ average error in determining implant volume, may not be very significant for several reasons:

1. It is insignificant in clinical significance compared to a medical error in determining the volume of test samples.
2. The differences are within the reference accuracy, considering the limited dataset size.
3. When using a model for its intended purpose, changes in patient parameter distribution may cause shifts in model quality rankings, creating additional uncertainty [13].

It is advisable to select the simplest and most easily interpreted model, such as a linear model, given the similar quality of the algorithms.

Dependence of quality on the amount of training data

There is no established method for evaluating the relation-

Кроме того, при приблизительно равном качестве лучше выбрать наиболее простую и легко интерпретируемую модель, и в нашем случае – это линейная модель.

Зависимость качества от количества обучающих данных

На практике нет устоявшегося способа оценки зависимости качества от количества данных для малых выборок. Мы решили использовать следующий метод: имея в сумме 265 примеров, для каждого N от 3 до 262 мы берем N примеров в качестве обучающих, а остальные 265-N примеров в качестве тестовых. Мы обучаем линейную модель, использующую все 9 признаков, на обучающих примерах и подсчитываем метрику MAE на тестовых примерах. Полученную метрику мы отмечаем точкой на графике: значение N откладываем по горизонтальной оси, а значение MAE по вертикальной оси. Полный проход N от 3 до 262 мы повторяем 10 раз.

Полученный график показан на рис. 1.

Слева направо увеличивается размер обучающей выборки, но уменьшается размер тестовой выборки. У левой границы обучающая выборка очень маленькая, и её не хватает для качественного обучения, поэтому значения test MAE очень высоки. У правой границы обучающая выборка относительно большая (>200 примеров), но тестовая выборка очень маленькая, поэтому test MAE оценивается с очень большой погрешностью, что вызывает вертикальный разброс значений на графике. В целом по графику можно видеть, что качество модели растёт незначительно с ростом N после значения N=100. На 100 и 200 примерах модель даёт примерно одинаковое test MAE. Мы можем прикинуть качество модели при 500-1000 обучающих примеров, проэкстраполировав график вправо. Судя по всему, качество от этого вырастет лишь незначительно.

Подбор модели на задаче предсказания профиля имплантата

Профиль имплантата является категориальным признаком со значениями low, middle, high, extra high. В данном случае подходящей была бы модель классификации с 4 классами, однако такая модель имеет в 4 раза больше признаков, что повышает степень переобучения. Поскольку классы упорядочены, мы решили использовать модель регрессии, кодируя классы числами: low=0, middle=1, high=2, extra high=3. Кроме того, такую модель проще представить в виде формулы, чем модель классификации, поскольку она имеет меньше коэффициентов. Для расчёта метрики ассигасы мы округляем предсказание до целого числа от 0 до 3 и, исходя из числа, определяем класс (low, middle, high, extra high). Однако мы также можем использовать метрику MAE (то есть модуль разности между предсказанным числом и числовым кодом класса).

Однако по обоим метрикам нам не удалось превзойти точность константного предсказания, то есть точность модели, которая предсказывает всегда профиль middle, независимо от используемых признаков. Такая модель достигает точности 64%, поскольку в нашей выборке для 64% пациенток врачом выбран профиль middle.

Из этого можно заключить, что для автоматического предсказания профиля, вероятно, требуются другие данные, помимо имеющихся у нас в табличном виде.

Описание и интерпретация модели

На наших данных наибольшее качество дала модель линейной регрессии. Линейная модель легко интерпретируема, по-

ship between data quality and quantity for limited sample sizes. Our method involves using 265 examples and carrying out the following steps: for each N value from 3 to 262, we use N examples for training and the remaining 265-N examples for testing. We train a linear model with nine features using the training examples and then calculate the MAE metric on the test examples. Subsequently, we plot the N value on the horizontal axis and the MAE value on the vertical axis to generate a scatterplot. This procedure is repeated ten times for each N value from 3 to 262, and the resulting scatterplot is displayed (Fig. 1).

The scatterplot demonstrates that as the size of the training set increases from left to right, the size of the test set decreases. When the training sample is limited (on the left side), it is not sufficient for high-quality training, resulting in very high values of MAE. On the other hand, when the training set is relatively large (more than 200 examples) and the test set is minimal, the test MAE is estimated with a significant error, leading to a vertical scatter of values in the graph. The graph shows a slight increase in model quality with an increase in N (number of examples) after N=100. For 100 and 200 examples, the model yields approximately the same test MAE. By extrapolating the graph to the right, we can estimate that the quality of the model with 500-1000 training examples will only increase slightly.

Model selection for implant profile prediction

The implant profile is a categorical feature with four values: low, moderate, high, or ultra-high. Initially, using a classification model with four classes seemed appropriate, but this would have led to overfitting. Since the classes are ordered, we used a regression model instead, representing the classes with numbers: low=0, moderate=1, high=2, ultra-high=3. This model is more straightforward to express as a formula and has fewer coefficients than a classification model. To calculate accuracy, we round the prediction to an integer from 0 to 3 and determine the class (low, moderate, high, ultra-high) based on the number. Alternatively, we can use the Mean Absolute Error (MAE) metric.

However, for both metrics, we were unable to exceed the accuracy of a constant model, which always predicts the moderate profile and achieves an accuracy of 64%, as the doctor selected the moderate profile for 64% of patients in our sample.

This suggests that automatic profile prediction requires more data than in tabular form.

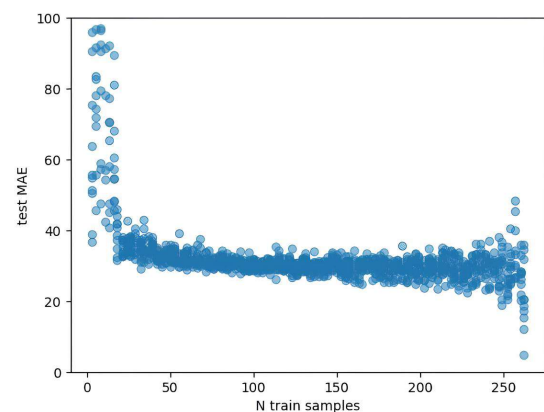


Рис. 1 Зависимость качества от количества обучающих данных
Fig. 1 Scatterplot showing the relationship between quality and the amount of training data

сколькx представляет собой числовой коэффициент для каждого признака и одно дополнительное слагаемое.

В нашем случае наилучшее качество даёт использование трёх признаков: breast width, weight, wishes. Эта модель выражается в виде следующей формулы (усреднённые коэффициенты по 5-кратной 5-fold кросс-валидации):

Volume = 34.06 * breast width + 2.84 * weight + 26.81 * wishes – 253

Напомним, что breast width мы измеряем в сантиметрах, weight в килограммах, а wishes преобразуются в число следующим образом: B=0, C=1, D=2.

Для полноты картины мы также обучили модели, использующие 0, 1 или 2 признака из перечисленных выше, и ниже приводим их качество (табл.)

Как видно из табл., константное предсказание (строка 2, объём 325 для всех пациентов) даёт MAE=44,12, а использование лишь одного признака weight (строка 4) по формуле $5,7 * weight + 10$ даёт MAE=33,9, что не слишком сильно отличается от наилучшего результата (строка 1).

Все полученные предсказания покажем на графике (рис. 2). Допустимой ошибкой считается 50 см³, поэтому отметим голубым цветом область, где предсказание и данный врачом ответ отличаются менее чем на 50.

Для 18,5% примеров модель ошибается сильнее, чем на 50 см³. Наибольшее расхождение предсказаний модели и выбора врача возникало в случаях, когда у пациенток с низкой массой тела (значение weight) определялось широкое основание молочной железы (значение breast width). Мы полагаем, что совпадение предсказания объёма имплантата моделью и выбора врача в 81,5% случаев является допустимым для применения модели на практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертная оценка модели

Экспертный анализ модели был проведён пластическим хирургом. В ходе оценки было выявлено, что в 18,5% случаев допущенные моделью ошибки превышали 50 см³. Однако следует отметить, что совпадение прогнозов объёма имплантата, сделанных моделью, с выбором хирурга составило 81,5%, что можно считать допустимым показателем для практического применения модели. Был проведён детальный анализ случаев с наибольшим расхождением между прогнозами модели и выбором хирурга, и было выявлено, что наибольшие расхождения наблюдаются у пациенток с низким показателем массы тела (значение weight), где определяется широкое основание молочной железы (значение breast width). Данные выводы могут быть использованы для дальнейшего усовершенствования модели и улучшения точности её прогнозов.

Проблемы модели на сегодняшний день заключаются в том, что она использует только признаки, описанные в первом разделе. Возможно, что, добавив признаки, мы могли бы повысить качество, как в смысле близости к предсказаниям врача, так и в смысле удовлетворённости пациенток. Однако увеличение числа используемых признаков неизбежно бы повлекло за собой усложнение формулы, уменьшая её применимость на практике. Проблемой также являются большие ошибки модели в некоторых редких случаях. Нельзя допустить, чтобы пациентка пострадала из-за ошибки модели. Поэтому модель можно применять только при соблюдении следующих условий: 1) значения признаков лежат в типичных диапазонах (отсутствие избыточной массы тела, средний рост, ширина основания молочной железы 11,5-12,5 см,

Description and interpretation of the model

Our data analysis shows that the linear regression model produced the best-quality results. This model is advantageous because it assigns a numerical coefficient to each attribute and an additional intercept, which makes it simple and easy to interpret.

In our case, the best quality is achieved using three features: breast width, weight, and wishes. The model is represented by the following formula, where coefficients have been averaged over 5-fold cross-validation:

Volume = 34.06 * breast width + 2.84 * weight + 26.81 * wishes – 253.

It is important to note that breast width is measured in centimeters, weight in kilograms, and wishes are converted into numerical values, with B=0, C=1, and D=2.

To provide a comprehensive overview, we also developed models using 0, 1, or 2 of the features above, and their respective quality is presented in the Table below.

The Table indicates a consistent prediction (line 2, volume 325 for all patients), resulting in a MAE of 44.12. By utilizing only one weight attribute (line 4) based on the formula $5.7 * weight + 10$, we achieve a MAE of 33.9, which is not significantly different from the best result (line 1).

We present all the received predictions on the scatterplot (Fig. 2). An acceptable error is 50 cm³, so we will highlight the area where the prediction and the doctor's decision differ by less than 50 in blue.

In 18.5% of cases, the model's predictions were more than 50 cm³ inaccurate. The most significant differences between the model's predictions and the doctor's choices were seen in cases where patients with low body weight had a broad mammary gland base. We consider the model's prediction of implant volume to agree with the doctor's selection in 81.5% of cases, which we find acceptable for practical use.

RESULTS AND DISCUSSION

Expert evaluation of the model

A comprehensive analysis of the model found that in 18.5% of cases, the model's errors exceeded 50 cm³. However, it is essential to note that there was an 81.5% agreement between the model's predictions for implant volume and the surgeon's choices, which is considered acceptable for practical use. An in-depth analysis of cases with significant differences between the model's predictions and the surgeon's choices revealed that the most considerable discrepancies occurred in patients with low body weight and a wide breast width.

Currently, the model only uses the features described in the first section, and adding more features could potentially improve the quality of predictions and patient satisfaction. However, increasing the number of features would complicate the formula and reduce its practical applicability. In some rare cases, the model's significant errors pose a challenge. To address these issues, the model should only be used under specific conditions: 1) the patient's characteristics fall within typical ranges (normal body weight, average height, mammary gland base width of 11.5-12.5 cm, and no request for large-volume mammary glands), and 2) the patient meets the same conditions as those in the training set. These findings could be used to enhance the model and improve the accuracy of its predictions.

Таблица Интерпретация модели

Table Model interpretation

Коэф. при breast width Breast width Coeff.	Коэф. при Weight Weight Coeff.	Коэф. при Wishes Wishes Coeff.	Свободный коэф. Intercept	MAE на 5-кратной 5-fold кросс-валидации MAE on 5-fold 5- fold cross-validation
34.06	2.84	26.81	-253	29.24 (best)
не использ. Not used	не использ. Not used	не использ. Not used	325	44.12
59.47	не использ. Not used	не использ. Not used	-385	34.50
не использ. Not used	5.70	не использ. Not used	10	33.90
не использ. Not used	не использ. Not used	51.78	297	39.03
38.53	3.52	не использ. Not used	-330	31.32
48.83	не использ. Not used	33.55	-276	31.56
не использ. Not used	4,58	32.05	54	32.17

отсутствие запроса на избыточный размер молочных желёз), 2) пациентка удовлетворяет тем же условиям, которым удовлетворяли пациентки в обучающей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование, направленное на улучшение прогнозирования результатов операций АМ с применением технологий ИИ, открывает новые горизонты в области пластической хирургии. Разработанная модель, хоть и имеет некоторые ограничения на сегодняшний день, демонстрирует большую перспективу для дальнейшего совершенствования.

Модель на данном этапе её развития не является абсолютным показателем стандарта, она не учитывает всех анатомических особенностей женщин. Однако при её совершенствовании путём добавления значимых и исключения незначимых признаков, возможно уменьшить ошибку модели, что упрощает процесс подбор имплантата, учитывая большое количество и вариабельность предлагаемых разными авторами критериев подбора. Необходимо увеличить выборку и добавить пациенток других хирургов, так как выбор имплантата в каждом случае может различаться у разных врачей. На данном этапе своего развития модель могла бы служить подспорьем для начинающих хирургов, являясь своего рода «вторым мнением».

Перспективным направлением развития данной модели является дальнейшее уменьшение ошибки хирурга при выборе имплантата, а также оптимизация эстетического результата. Это может быть достигнуто путём дополнительного анализа анатомических особенностей пациенток и интеграции полученной информации в модель. Многообещающим является разработка и внедрение системы компьютерного зрения, позволяющей пациенткам в режиме реального времени оценить предполагаемый объём и размер имплантата. Это не только даст пациентке больше контроля и понимания процесса, но и облегчит работу хирурга, предоставляя дополнительные инструменты для визуализации и планирования. Расширение выборки данных путём включения информации от разных хирургов может привести к более универсальной и надёжной модели. Различия в выборе имплантатов

CONCLUSION

The study focuses on improving the prediction of breast augmentation surgical outcomes using AI technology, which could lead to advancements in plastic surgery. The developed model currently has some limitations but shows excellent potential for further improvement.

The proposed model at this stage does not represent the reference standard as it does not consider all anatomical variations in women. However, refining the model by including significant features and excluding insignificant ones may help reduce the model's error. Additionally, the model refining could streamline the implant selection process, considering the comprehensive selection criteria proposed by various authors. Increasing the sample size and including patients from multiple surgeons is vital, as the selection of implants may differ among different doctors.

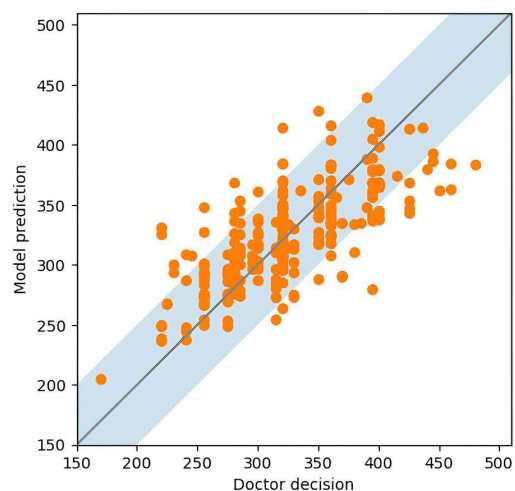


Рис. 2 Анализ предсказаний модели

Fig. 2 Scatterplot of the surgeon-selected implant versus model-predicted implant volume

между врачами могут быть учтены и использованы для дальнейшего обучения модели. Разработанная модель и её будущие интеграции способны улучшить не только точность выбора имплантата, но и уровень удовлетворённости пациенток, обеспечивая им больше информации и контроля над процессом предоперационного планирования.

Currently, the model could serve as a valuable resource for novice surgeons, offering a "second opinion".

An area with great potential for the model's development is to minimize further surgeons' errors in choosing an implant and improve the aesthetic results by further analyzing patients' anatomical parameters and integrating this information into the model. Developing and implementing a computer vision system allowing patients to assess the expected volume and size of the implant in real time is also promising. This gives the patient more control and understanding of the process and makes the surgeon's job easier by providing additional visualization and planning tools. Expanding the data sample to include information from different surgeons might lead to a more broadly applicable and reliable model. Differences in implant selection among physicians could be incorporated into further model training. The developed model and its future integrations can enhance the accuracy of implant selection and patient satisfaction by providing them with more information and control over the preoperative planning process.

ЛИТЕРАТУРА

- Hillard C, Fowler JD, Barta R, Cunningham B. Silicone breast implant rupture: A review. *Gland Surg.* 2017;6(2):163-8. <https://doi.org/10.21037/ggs.2016.09.12>
- Adams WP, Mckee D. Matching the implant to the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(5):987-94. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002623>
- Charles-de-Sá L, de Aguiar Valladão T, Vieira DML, Aboudib JH. Anthropometric aspects in the breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(5):1498-507. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01853-5>
- Hidalgo DA, Spector JA. Breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):567e-583e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000033>
- Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017;69S:S36-S40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
- Сафронов ИД. Теоретические основы в модели машинного обучения. *Вестник науки.* 2023;63(6):1050-3.
- Сёмин ПО. Правовые аспекты искусственного интеллекта и смежных технологий: права на контент, созданный с помощью машинного обучения. *Журнал Суда по интеллектуальным правам.* 2022;2:21-32.
- Murphy DC, Saleh DB. Artificial Intelligence in plastic surgery: What is it? Where are we now? What is on the horizon? *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(8):577-80. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0158>
- Bates S, Hastie T, Tibshirani R. Cross-validation: what does it estimate and how well does it do it? *Journal of the American Statistical Association.* 2023. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01621459.2023.2197686> [Accessed 5th March 2024]. <https://doi.org/10.1080/01621459.2023.2197686>
- Rabinowicz A, Rosset S. Tree-based models for correlated data. *The Journal of Machine Learning Research.* 2022;23(258):1-31. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.08114>
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research.* 2011;12:2825-30. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1201.0490>
- Prokhorenkova LO, Prałat P, Raigorodskii A. Modularity in several random graph models. *Electronic Notes in Discrete Mathematics.* 2017;61:947-53. <https://doi.org/10.1016/j.endm.2017.07.058>
- Candela JQ, Sugiyama M, Schwaighofer A, Lawrence N. *Dataset shift in machine learning.* USA: The MIT Press; 2009. 229 p. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/9780262170055.001.0001>

REFERENCES

- Hillard C, Fowler JD, Barta R, Cunningham B. Silicone breast implant rupture: A review. *Gland Surg.* 2017;6(2):163-8. <https://doi.org/10.21037/ggs.2016.09.12>
- Adams WP, Mckee D. Matching the implant to the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(5):987-94. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002623>
- Charles-de-Sá L, de Aguiar Valladão T, Vieira DML, Aboudib JH. Anthropometric aspects in the breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(5):1498-507. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01853-5>
- Hidalgo DA, Spector JA. Breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):567e-583e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000033>
- Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017;69S:S36-S40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
- Safronov ID. Teoreticheskie osnovy v modeli mashinnogo obucheniya [Theoretical basics in machine learning model]. *Vestnik nauki.* 2023;63(6):1050-3.
- Syomin PO. Pravovye aspekty iskusstvennogo intellekta i smezhnyh tehnologiy: prava na kontent, sozdanny s pomoshch'yu mashinnogo obucheniya [Legal aspects of artificial intelligence and related technologies: Rights to content created using machine learning.]. *Zhurnal Suda po intellektual'nym pravam.* 2022;2(36):21-32.
- Murphy DC, Saleh DB. Artificial Intelligence in plastic surgery: What is it? Where are we now? What is on the horizon? *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(8):577-80. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0158>
- Bates S, Hastie T, Tibshirani R. Cross-validation: what does it estimate and how well does it do it? *Journal of the American Statistical Association.* 2023. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01621459.2023.2197686> [Accessed 5th March 2024]. <https://doi.org/10.1080/01621459.2023.2197686>
- Rabinowicz A, Rosset S. Tree-based models for correlated data. *The Journal of Machine Learning Research.* 2022;23(258):1-31. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.08114>
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research.* 2011;12:2825-30. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1201.0490>
- Prokhorenkova LO, Prałat P, Raigorodskii A. Modularity in several random graph models. *Electronic Notes in Discrete Mathematics.* 2017;61:947-53. <https://doi.org/10.1016/j.endm.2017.07.058>
- Candela JQ, Sugiyama M, Schwaighofer A, Lawrence N. *Dataset shift in machine learning.* USA: The MIT Press; 2009. 229 p. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/9780262170055.001.0001>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Атаманов Дмитрий Константинович, врач-пластический хирург, ООО Лечебно-диагностический центр «АвисМед»
 ORCID ID: 0000-0001-8878-1398
 E-mail: dmi.atamanov@yandex.ru

Сапакова Амина Камзаевна, младший научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
 ORCID ID: 0009-0000-1094-8725
 E-mail: dr.amina.sapakova@mail.com

Егоров Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением пластической хирургии, ООО Лечебно-диагностический центр «АвисМед»
 ORCID ID: 0009-0009-6275-5701
 E-mail: vadime899@mail.ru

Седухин Олег Андреевич, ведущий специалист, Huawei Russian Research Institute
 E-mail: sedol1339@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:

Атаманов Дмитрий Константинович
 врач-пластический хирург, ООО Лечебно-диагностический центр «АвисМед»

630005, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 86
 Тел.: +7 (913) 2004138
 E-mail: dmi.atamanov@yandex.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Atamanov Dmitriy Konstantinovich, Plastic Surgeon, «AvisMed» Clinic

ORCID ID: 0000-0001-8878-1398
 E-mail: dmi.atamanov@yandex.ru

Sapakova Amina Kamzaevna, Junior Researcher, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University

ORCID ID: 0009-0000-1094-8725
 E-mail: dr.amina.sapakova@mail.com

Egorov Vadim Anatolievich, Doctor of Medical Sciences, Plastic Surgeon, Head of Plastic Surgery Department, «AvisMed» Clinic

ORCID ID: 0009-0009-6275-5701
 E-mail: vadime899@mail.ru

Sedukhin Oleg Andreevich, Leading Expert, Huawei Russian Research Institute

E-mail: sedol1339@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:

Atamanov Dmitriy Konstantinovich
 Plastic Surgeon, «AvisMed» Clinic

630005, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyy prospekt str., 86
 Tel.: +7 (913) 2004138
 E-mail: dmi.atamanov@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: АДК, ЕВА
 Сбор материала: САК
 Статистическая обработка данных: САК, СОА
 Анализ полученных данных: АДК, СОА
 Подготовка текста: САК, СОА
 Редактирование: АДК, ЕВА
 Общая ответственность: ЕВА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ADK, EVA
 Data collection: SAK
 Statistical analysis: SAK, SOA
 Analysis and interpretation: ADK, SOA
 Writing the article: SAK, SOA
 Critical revision of the article: ADK, EVA
 Overall responsibility: EVA

Поступила 16.02.24
Принята в печать 29.08.24

Submitted 16.02.24
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-488-495

ОДНОЭТАПНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛОКТЕВОГО НЕРВА

М.Х. МАЛИКОВ¹, М.А. ХАСАНОВ¹, Н.А. МАХМАДКУЛОВА²

¹ Кафедра хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: улучшение результатов хирургического лечения застарелых повреждений локтевого нерва путём выполнения одноэтапных операций.
Материал и методы: за период с 2015 по 2023 гг. 11 пациентам с застарелыми повреждениями локтевого сосудисто-нервного пучка (СНП) была предпринята одноэтапная реконструкция для восстановления функции кисти. Операции были выполнены 8 мужчинам и 3 женщинам в возрасте от 16 до 23 лет. Сроки обращения пациентов с момента получения травмы варьировали от 1,2 года до 5 лет.
Результаты: при диастазе между концами повреждённого нерва не более 3 см на уровне верхней трети предплечья 2 пациентам были наложены эпинеуральные швы, в двух других наблюдениях при диастазах, равных 3,5 и 5 см, эпинеуральное восстановление осуществилось после передней транспозиции нервного ствола. В 1 случае повреждения нерва на уровне средней трети предплечья эпинеуральные швы были наложены при дефекте, равном 2,5 см. Среди 6 пациентов с повреждением локтевого СНП на уровне нижней трети предплечья эпинеуральное восстановление локтевого нерва было осуществлено в 4 наблюдениях, аутонервная пластика при дефекте нерва, превышающем 3 см, была выполнена 2 больным. При повреждении локтевой артерии аутовенозная пластика была выполнена 3 пациентам, а в 3 остальных случаях показаний к реконструкции сосуда не было. В ближайшем послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений со стороны ран не зафиксировано. Случаев тромбоза аутовенозных трансплантатов локтевой артерии не отмечено. Отдалённые функциональные результаты были изучены в сроки от 6 месяцев до 2 лет у всех пациентов. Хорошие и удовлетворительные результаты отмечены в 9 случаях, неудовлетворительный отдалённый результат имел место в 2 наблюдениях.
Заключение: результаты восстановления функции кисти при повреждении локтевого нерва во многом зависят от уровня и характера повреждения, выбора адекватного метода реконструкции. Разделение операции на несколько этапов, намного удлиняя сроки реабилитации пациентов, может негативно повлиять на результаты лечения. Операция, выполненная в один этап, в относительно близкие сроки способствует восстановлению функции кисти и, тем самым, намного сокращает сроки лечения и реабилитации пациентов.
Ключевые слова: локтевой нерв, локтевой сосудисто-нервный пучок, повреждение, сухожильно-мышечная транспозиция, эпинеуральный шов.

Для цитирования: Маликов МХ, Хасанов МА, Махмадкулова НА. Одноэтапная коррекция последствий повреждения локтевого нерва. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):488-95. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-488-495>

ONE-STAGE CORRECTION OF CHRONIC ULNAR NERVE INJURIES

М.Х. МАЛИКОВ¹, М.А. ХАСАНОВ¹, Н.А. МАХМАДКУЛОВА²

¹ Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To enhance the outcomes of surgical treatment for chronic ulnar nerve injuries by performing one-stage correction.
Methods: From 2015 to 2023, 11 patients with chronic ulnar neurovascular bundle (NVB) injuries underwent one-stage reconstruction to restore hand function. The operations were performed on 8 men and 3 women aged 16 to 23. The duration of treatment for patients from the time of injury varied from 1.2 years to 5 years.
Results: In cases where there was a diastasis between the neural ends of no more than 3 cm in the upper third of the forearm due to nerve damage, restoration of the nerve with epineural suture was performed in 2 patients, while in two other cases with more significant gaps of 3.5 and 5 cm, epineural repair was carried out after anterior transposition of the nerve trunk. In one case of nerve damage in the middle third of the forearm, epineural sutures were applied to a 2.5 cm gap. Among 6 patients with damage to the ulnar NVB in the lower third of the forearm, 4 received epineural restoration of the ulnar nerve, and autologous neuroplasty was performed in gaps exceeding 3 cm in 2 patients. In cases of damage to the ulnar artery, 3 patients received autologous vein grafting, while in 3 other cases, there were no indications for vascular reconstruction. No infectious or inflammatory complications were observed in the immediate postoperative period, and there were no cases of thrombosis of autologous vein grafts of the ulnar artery. After evaluating all patients for 6 months to 2 years, it was found that 9 cases showed favorable and satisfactory long-term functional outcomes, while 2 cases exhibited unsatisfactory results.
Conclusion: Restoring hand function after damage to the ulnar nerve is greatly influenced by the location, extent, and type of the damage, as well as the choice of an appropriate reconstruction method. Breaking the procedure into multiple stages can prolong patient recovery and negatively impact treatment outcomes. Conversely, performing the operation in a single stage within a relatively short timeframe can restore hand function and significantly reduce overall treatment and rehabilitation time.
Keywords: Ulnar nerve, neurovascular bundle, injury, tendon-muscular transfer, epineural suture.

For citation: Malikov MKh, Khasanov MA, Makhmadkulova NA. Odnoetapnaya korrektsiya posledstviy povrezhdeniya lokteвого нерва [One-stage correction of chronic ulnar nerve injuries]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):488-95. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-488-495>

ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия рост производства, учащение дорожно-транспортных происшествий стали частой причиной сочетанного характера повреждения структур верхней конечности. Нередко повреждению нервных стволов сопутствуют травмы сосудов, сухожильно-мышечного аппарата и костей верхней конечности [1], частота которых варьирует от 8 до 27% [2, 3]. Ряд авторов в своих работах указывает, что показатель инвалидности при повреждении нервов варьирует от 22% до 48% [4, 5].

В настоящее время при последствиях повреждений нервных стволов применяются различные операции, направленные на восстановление сенсорно-трофической и двигательной функций кисти. Выбор метода операции во многом зависит от давности, уровня и характера повреждения нервного ствола. Одни авторы утверждают, что шов, наложенный в сроки не более 6 месяцев от момента получения травмы, при расположении повреждения на уровне предплечья и кисти даёт наилучшие результаты [6], другие придерживаются мнения, что первичное восстановление нервного ствола при высоких уровнях локализации повреждения допустимо в сроки до одного года [7]. Некоторые авторы, учитывая относительно малую результативность шва нерва, осуществлённого при высоком уровне повреждения, предпочтение отдают методике невротизации [7].

Таким образом, ознакомление с литературой показывает, что выбор метода операции при застарелых повреждениях нервных стволов меняется в зависимости от давности и уровня повреждения. При застарелых повреждениях потерянная функция кисти устраняется путём применения различных вариантов сухожильно-мышечной транспозиции и невротизации кисти. Однако по сей день результаты оперативных вмешательств остаются малоутешительными, многие направления данной проблемы считаются не до конца решёнными. Определение этапности операции напрямую зависит от возможности прогнозирования отдельных вариантов реконструкции в зависимости от вида предпринятой коррекции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов хирургического лечения застарелых повреждений локтевого нерва путём выполнения одноэтапных операций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2015 по 2023 гг. в отделении реконструктивной микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ) 11 пациентам с застарелыми повреждениями локтевого СНП была предпринята одноэтапная реконструкция для восстановления функции кисти. Операции были выполнены 8 мужчинам и 3 женщинам в возрасте от 16 до 23 лет. Сроки обращения пациентов с момента получения травмы варьировали от 1,2 года до 5 лет. Анамнестические данные и ознакомление с медицинской документацией показали, что 6 пациентам первичная хирургическая обработка раны была осуществлена за пределами республики. Двое пациентов с резаными ранами верх-

INTRODUCTION

Over the past twenty years, a noticeable increase in manufacturing output and road traffic accidents have occurred, leading to a common cause of combined skeletal and neural injuries of the upper limb. Nerve trunk injuries are often combined with injuries to blood vessels, the tendon-muscular system, and bones of the upper limb [1], with frequencies ranging from 8% to 27% [2, 3]. Studies suggest that the disability rate for nerve damage ranges from 22% to 48% [4, 5].

Currently, various surgical procedures are utilized to restore the sensory, trophic, and motor functions of the hand in cases of nerve trunk damage. The choice of surgical method depends mainly on the duration, location, and type of nerve trunk damage. Some researchers advocate for suturing within six months of the injury for best results in cases of forearm and hand damage [6]. Others argue that primary nerve trunk restoration is permissible within one year for higher levels of damage [7]. Additionally, due to the relatively low effectiveness of nerve sutures at high levels of damage, some experts prefer the neurotization technique [7].

A literature review indicates that the selection of surgical methods for chronic nerve trunk injuries varies based on the duration and level of damage. In the case of old injuries, lost hand function can be restored using various options for tendon transferring and ulnar nerve neurotization. Despite the available options, surgical intervention outcomes remain unsatisfactory, and many aspects of this issue remain unresolved. The choice between a one- or two-stage approach depends significantly on the ability to predict particular reconstruction options according to the type of correction being pursued.

PURPOSE OF THE STUDY

To enhance the outcomes of surgical treatment for chronic ulnar nerve injuries by conducting one-stage procedures.

METHODS

Between 2015 and 2023, a total of 11 patients with chronic injuries of the ulnar NVB underwent one-stage reconstruction surgeries to restore hand function at the Department of Reconstructive Microsurgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery in Dushanbe, Republic of Tajikistan. The patients, comprising 8 men and 3 women aged 16 to 23 years, had varying treatment durations ranging from 1.2 years to 5 years from the time of their injuries. Upon reviewing their medical records, it was found that 6 patients had received primary surgical treatment for their wounds outside the republic. In comparison, two patients with incised wounds of the upper third of the forearm did not initially seek medical help. Additionally, two patients underwent primary surgical treatment for the wound in district hospitals. In one case, a nerve suture performed at the Department of Reconstructive Microsurgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery in Dushanbe, Republic of

ней трети предплечья за медицинской помощью не обращались, двум больным первичная хирургическая обработка раны была выполнена в условиях районных больниц. В одном наблюдении наложенный шов нерва в условиях отделения реконструктивной и пластической микрохирургии РНЦССХ не дал положительного эффекта. Таким образом, среди 11 пациентов, которым первичная помощь осуществлялась врачами других лечебных учреждений, не диагностированное повреждение локтевого СНП имело место в 8 наблюдениях, что составило 73%.

При объективном обследовании было выявлено, что часто повреждение локтевого СНП локализовалось на уровне нижней трети предплечья. Локализация повреждения локтевого СНП приведена в табл.

В 4 случаях повреждения нервного ствола на уровне верхней трети предплечья отмечалась гипотрофия предплечья с «западением» межкостных промежутков. При этом же уровне повреждения, а также и других уровнях также отмечались гипо- или атрофия области гипотенара, «когитая деформация» IV и V пальцев, невозможность приведения V пальца, а отсутствие чувствительности V пальца и локтевой поверхности IV пальца свидетельствовало о полном пересечении нервного ствола.

Гипотрофия межкостных промежутков и области гипотенара, независимо от уровня повреждения, развивалась на второй месяц после получения травмы, сроки развития «когитой деформации» IV и V пальцев варьировали от 3 до 4,5 месяцев.

Во всех наблюдениях больным до операции была выполнена электронейромиография (ЭНМГ), при которой отмечалось отсутствие М-ответа с мышц, иннервируемых локтевым нервом (рис. 1). При повреждении одноименной артерии 6 больным до операции было выполнено цветное дуплексное сканирование (ЦДС), где отмечалось отсутствие магистрального кровотока по локтевой артерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показания к осуществлению одноэтапной коррекции были связаны с клиникой застарелого полного повреждения локтевого нерва с необратимыми изменениями мышц кисти, иннервируемых этим нервом. Некоторые авторы при повреждении нервного ствола на более высоком уровне рекомендуют осуществить одновременно переднюю транспозицию со швом нерва и выполнение операции на сухожилиях [8].

Целью осуществления операции на поврежденном нервном стволе и сухожильно-мышечном аппарате в один этап было восстановление чувствительности пальцев, устранение «когитой деформации» и возможность восстановления функций приведения и отведения IV и V пальцев кисти. При этом первым этапом

Tajikistan, did not yield positive results. Notably, among the 11 patients, 8 had undiagnosed damage to the ulnar NVB, which accounted for 73% of the cases where doctors from other medical institutions provided primary care.

Upon conducting objective examinations, it was revealed that damage to the ulnar NVB was frequently localized at the lower third of the forearm. The specific locations of damage to the ulnar SNP are shown in the Table.

In 4 cases involving damage to the nerve trunk in the upper third of the forearm, patients experienced reduced forearm muscle mass and depression of the interosseous spaces. Additionally, hypotrophy or atrophy of the thenar eminence, a claw-like deformation of the fourth and fifth fingers, the inability to adduct the 5th finger when extended, and a loss of sensation in the fifth finger and the ulnar side of the fourth finger all indicative a complete disruption of the nerve trunk were observed.

Regardless of the extent of the damage, muscle atrophy in the spaces between the forearm bones and hypothenar atrophy became evident in the second month following the injury. The

Рис. 1 *Omcymcmvue M-omeema*

Fig. 1 *A patient with chronic injuries of the ulnar NVB. Absent M-response from the muscles innervated by the ulnar nerve*

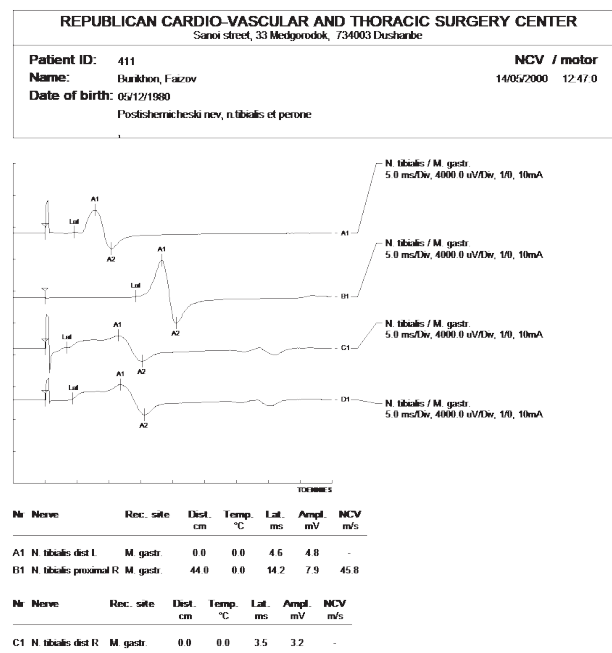


Таблица Локализация повреждения локтевого СНП

Локализация повреждения Localization of damage	Количество больных Number of patients	%
Верхняя треть предплечья The upper third of the forearm	4*	36
Средняя треть предплечья The middle third of the forearm	1	9
Нижняя треть предплечья The lower third of the forearm	6	55
Всего Total	11	100

Примечание: * – в 4 наблюдениях при локализации повреждения локтевого нерва на уровне верхней трети предплечья травма носила изолированный характер; на уровне средней и нижней трети предплечья отмечалось повреждение нерва и одноименной артерии

Note: * – in 4 cases, when the damage to the ulnar nerve was localized at the level of the upper third of the forearm, the injury was isolated; at the level of the middle and lower third of the forearm, damage to the nerve and homonymous artery was noted



Рис. 2 Оперативные доступы

Fig. 2 Pre-operative surgical incisions markings for approach to the nerve trunk at the site of the damage

на уровне повреждения (рис. 2) обнажался нервный ствол, и при наличии невриомы выполнялась резекция в пределах здоровых фасцикул (рис. 3).

При диастазе между концами повреждённого нерва не более 3 см на уровне верхней трети предплечья 2 пациентам под оптическим увеличением были наложены эпинеуральные швы (рис. 4), в двух других наблюдениях, при диастазах, равных 3,5 и 5 см, эпинеуральное восстановление осуществилось после передней транспозиции нервного ствола (рис. 5).

Передняя транспозиция локтевого нерва с эпинеуральным швом при протяжённых дефектах локтевого нерва на уровне верхней трети предплечья считается оптимальным вариантом сведения на нет имеющегося дефекта между повреждёнными концами ствола [9]. С целью предотвращения рубцового процесса и сдавления линии шва нами был предложен способ укрытия зоны шва васкуляризированной фасцией (Патент № ТЈ 915 от 16.07.2018 г.).

При протяжённых дефектах нервного ствола некоторые авторы, проводя нерв через межкостный тоннель, восстанавливают непрерывность нервного ствола [10], другие используют конduit [11, 12] и трансплантат n. suralis [13]. Некоторые авторы при дефекте нервного ствола рекомендуют осуществление декомпрессии с неврилизом до межмышечной перегородки [14].

После завершения шва нервного ствола осуществлялась сухожильно-мышечная транспозиция – в некотором смысле видоизменённая операция Zancolli (рис. 6), – которая заключается

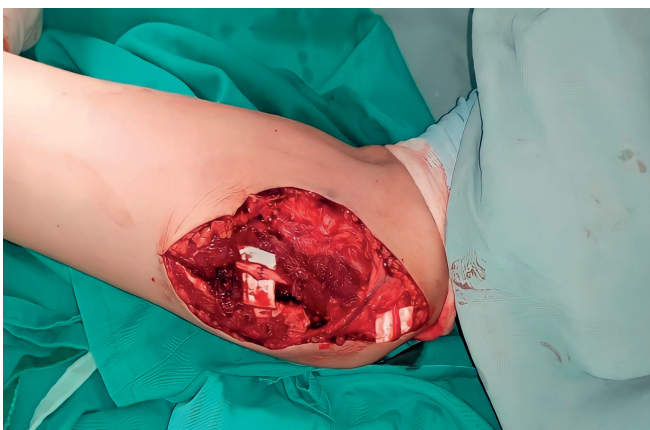


Рис. 4 Шов локтевого нерва

Fig. 4 Sutures of the ulnar nerve

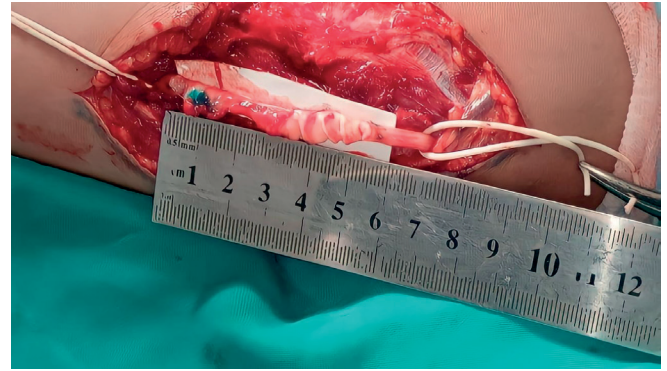


Рис. 3 Неврома локтевого нерва

Fig. 3 Intraoperative image of ulnar nerve neuroma

claw-like deformation of the fourth and fifth fingers was observed between 3 and 4.5 months after the injury.

Prior to surgery, all patients underwent electroneuromyography (ENMG), which revealed the absence of an M-response from the muscles innervated by the ulnar nerve, as shown in Fig. 1.

Furthermore, in cases where the ulnar artery was damaged, 6 patients underwent duplex ultrasound scanning before surgery, identifying the absence of blood flow through the ulnar artery.

RESULTS AND DISCUSSION

The decision to proceed with a one-stage correction was prompted by longstanding and extensive damage to the ulnar nerve, resulting in irreversible changes in the hand muscles innervated by this nerve. In cases where the nerve trunk sustains damage at a higher level, some experts suggest performing both anterior transposition and tendon surgery simultaneously [8].

The primary objective of conducting a single-stage operation on the injured nerve trunk and the tendon-muscular system was to restore finger sensitivity, correct the “claw deformity”, and potentially restore the fourth and fifth fingers muscle function. In this context, the initial phase involved exposing the nerve trunk at the site of the damage (Fig. 2). If a neuroma was present, it was excised with a neurotome in sequential slices to healthy fascicles (Fig. 3).

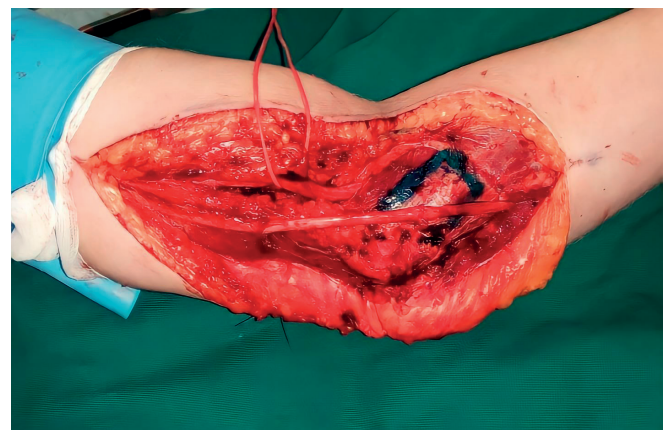


Рис. 5 Передняя транспозиция, линия разреза для укрытия зоны шва

Fig. 5 Anterior transposition procedure with an incision to cover the suture line

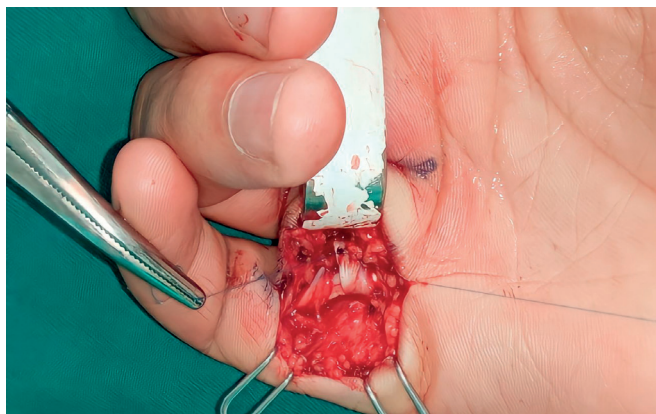


Рис. 6 Сухожильно-мышечная транспозиция
Fig. 6 Intraoperative image of tendon/muscle transfer

в пересечении латеральной порции сухожилия поверхностного сгибателя IV пальца, проведении её через подкожный тоннель и фиксации к проксимальной блоковидной связке V пальца (Патент № ТЖ 759 от 21.04.2016 г.), что обеспечивает приведение указательного пальца и устраняет «коггистую деформацию» IV и V пальцев (рис. 7).

Сообщая относительно эффективности сухожильно-мышечной транспозиции, некоторые авторы подчёркивают, что адекватное восстановление потерянной функции кисти намного сокращает сроки лечения и реабилитации пациентов [15].

В одном наблюдении, при повреждении нервного ствола на уровне средней трети предплечья, эпинеуральные швы были наложены при дефекте равном 2,5 см.

Среди 6 пациентов с повреждением локтевого СНП на уровне нижней трети предплечья эпинеуральное восстановление локтевого нерва было осуществлено в 4 наблюдениях, аутонервная пластика при дефекте нерва, превышающем 3 см, была выполнена на 2 пациентам.

При повреждении локтевой артерии аутовенозная пластика (рис. 8) была выполнена 3 пациентам, а в 3 остальных случаях показаний к реконструкции сосуда не было.

В ближайшем послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений со стороны раны не отмечено. Пройодимость восстановленных артерий, наряду с учётом объективного исследования, была подтверждена методом ЦДС (рис.



Рис. 8. Аутовенозная пластика локтевой артерии
Fig. 8. Ulnar artery reconstruction with autologous vein graft



Рис. 7 Завершение этапа операции
Fig. 7 Postoperative image shows completion of the surgical procedure

When the diastasis between the ends of the damaged nerve was no more than 3 cm at the level of the upper third of the forearm, epineural sutures were applied to 2 patients under optical magnification (Fig. 4), in two other cases, with diastases equal to 3.5 and 5 cm, epineural restoration was carried out after anterior transposition of the nerve trunk (Fig. 5).

Anterior transposition of the ulnar nerve with an epineural suture is considered the best option for treating extended defects of the ulnar nerve in the upper third of the forearm. To prevent scarring and compression of the suture line, we developed a method of covering the suture area with vascularized fascia (Patent No. TJ 915, dated July 16, 2018).

For extensive nerve trunk defects, some authors bypass the nerve through the interosseous canal to restore nerve trunk continuity [10], while others use free nerve conduit flap [11, 12] and sural nerve grafting [13]. In nerve trunk compression, some authors recommend decompression and neurolysis to the intermuscular septum [14].

After suturing the nerve trunk, a tendon transfer was performed, similar to a modified Zancolli lasso procedure (Fig. 6). This procedure involved transection of the lateral portion of the flexor digitorum superficialis (FDS) tendons of the fourth finger, passing it through a subcutaneous tunnel, and fixation it to the proximal annular ligament (pulley) of the fifth finger (Patent No. TJ 759 dated April 21, 2016). This technique ensures adduction of the index finger and eliminates the "clawed deformity" of the fourth and fifth fingers (Fig. 7).

Regarding the effectiveness of tendon-muscular transfer, some authors noted that appropriate restoration of hand function significantly reduces treatment and rehabilitation time [15].

In one case, when the nerve trunk in the middle third of the forearm was damaged, epineural sutures were used to repair a 2.5 cm defect.

Among 6 patients with damage to the ulnar NVB at the lower third of the forearm, 4 underwent epineural repair of the ulnar nerve. At the same time, 2 received autologous neuroplasty for nerve defects larger than 3 cm.

For patients with damage to the ulnar artery, 3 received autologous vein grafting (Fig. 8), and vessel reconstruction was not required for the remaining 3 cases.

There were no reports of wound infectious or inflammatory complications in the immediate postoperative period. The patency of the repaired arteries was confirmed using duplex ultrasound

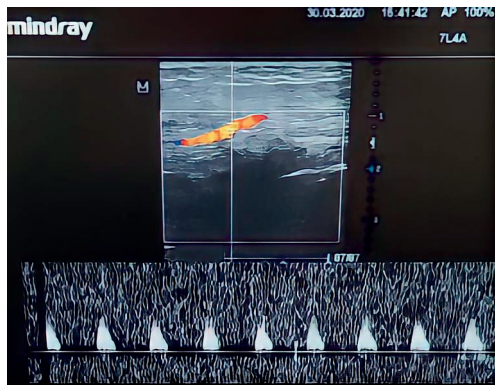


Рис. 9 ЦДС восстановленной артерии
Fig. 9 Duplex ultrasound scanning of the repaired artery

9). Случаев тромбоза восстановленных артерий и аутоинозных трансплантатов не отмечено.

Отдаленные функциональные результаты после восстановления структур конечности были изучены в сроки от 6 месяцев до 2 лет у всех пациентов. Результаты зависели от уровня повреждения, вида выполненных операций. Сроки регенерации нервного ствола в зависимости от уровня повреждения и вида реконструкции нерва длились от 3 месяцев до 1,5 года. При восстановлении нервного ствола на уровне верхней и средней трети предплечья реабилитация была длительная, дискриминационная чувствительность была равной 2-4 мм лишь спустя 1,5 года. Степень регенерации восстановленных нервных стволов была изучена методом ЭНМГ, где был получен удовлетворительный М-ответ с соответствующих мышц (рис. 10).

Хорошие результаты были получены при шве нервного ствола на уровне нижней трети предплечья, где степень восстановления защитной чувствительности достигала S5, дискриминационная чувствительность была равна в пределах 2-4, 4-6 мм спустя 6-8 месяцев. Ряд авторов указывает, что при проксимальных повреждениях результаты реконструкции нервного ствола являются намного хуже, нежели при дистальных повреждениях [16].

В одном случае аутонервной пластики нерва на уровне нижней трети предплечья степень восстановления защитной чувствительности, равная S4, была достигнута спустя 8 месяцев, дискриминационная чувствительность равнялась 4-6 мм. В другом случае аутонервной пластики результат восстановления сенсорной функции кисти был отрицательным, признаков регенерации не имелось, хотя после сухожильно-мышечной транспозиции «когтистая деформация» пальцев была устранена.

При изучении результатов сухожильной пластики (модификация операции Zancolli) в одном случае отрицательный результат требовал выполнения повторной корректирующей операции, что дало положительный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты восстановления функции кисти при повреждении локтевого нерва во многом зависят от уровня и характера повреждения, выбора адекватного метода реконструкции. Разделение операции на несколько этапов, намного удлиняя сроки реабилитации пациентов, может негативно повлиять на результаты лечения. Операция, выполненная в один этап, в относительно близкие сроки способствует восстановлению функции кисти и, тем самым, намного сокращает сроки лечения и реабилитации пациентов.

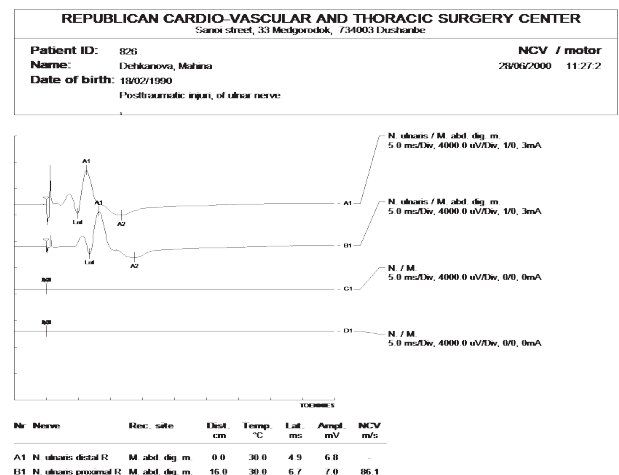


Рис. 10 Регистрация мышечных потенциалов
Fig. 10 ENMG assessment of nerve regeneration in a patient with chronic ulnar NVB injuries. Satisfactory M-response was detected in the corresponding muscles

scanning (DUS) (Fig. 9), and there was no thrombosis in the repaired arteries or autologous vein grafts.

Long-term functional outcomes after repair of limb structures were studied over 6 months to 2 years in all patients. The outcomes depended on the level of damage and the type of reconstruction surgeries performed. The nerve trunk regeneration duration, depending on the level of damage and type of nerve reconstruction, lasted from 3 months to 1.5 years. When restoring the nerve trunk damage at the upper and middle third level of the forearm, the rehabilitation time was extended with discriminatory sensitivity of 2-4 mm appearance only after 1.5 years. The regeneration of the restored nerve trunks was assessed with ENMG, and a satisfactory M-response was obtained from the corresponding muscles (Fig. 10).

Suturing the nerve trunk in the lower third of the forearm achieved successful outcomes. After 6-8 months, the protective sensation recovered to the S5 level, and discriminatory sensitivity was within the range of 2-4 and 4-6 mm. Several studies suggest nerve trunk reconstruction results are significantly poorer in proximal injuries than in distal injuries [16].

In one case, autologous neuroplasty was performed on a nerve in the lower third of the forearm; after 8 months, the protective sensation recovered to the S4 level, and discriminatory sensitivity improved to 4-6 mm. In another case of autologous neuroplasty, the sensory function of the hand did not show signs of regeneration despite the elimination of "clawed deformity" of the fingers through tendon-muscular transfer.

When analyzing the outcomes of tendon transfers, specifically a modified Zancolli lasso procedure, there was one case where the initial result was unsatisfactory and necessitated a sec-

and corrective surgery. The subsequent procedure resulted in a positive outcome.

CONCLUSION

The extent to which hand function can be restored following damage to the ulnar nerve depends mainly on the location

and severity of the damage, as well as the selected reconstruction surgery method. A multi-stage operation, while prolonging the recovery time, may negatively impact treatment outcomes. Conversely, a single-stage operation within a relatively short timeframe can help expedite the restoration of hand function, thereby reducing overall treatment and rehabilitation time.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stavrakakis IM, Daskalakis II, Margarakis GE, Christoforakis Z, Katsafarou MS. Ulnar nerve injuries post closed forearm fractures in pediatric population: A review of the literature. *Clin Med Insights Pediatr.* 2019;13:1179556519841876. <https://doi.org/10.1177/1179556519841876>
2. Афина ЭТ, Надеждина МВ. Сравнительная оценка восстановления проводимости разных стволов (пучков) плечевого сплетения на фоне лечебной электроимпульсной стимуляции при травматической плечевой плексопатии. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2018;24:175-5.
3. Terzis JK, Barmptsioti, A. Axillary nerve reconstruction in 176 posttraumatic plexopathy patients. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:233-47. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c496e4>
4. Затолокина МА, Мантулина ЛА, Липатов ВА. К вопросу о микроскопическом строении периферических нервов задней поверхности плеча в области средней трети. *Фундаментальные исследования.* 2015;1:748-51.
5. Felipe MM, Telles FL, Soares ACL, Felipe FM. Anastomosis between median nerve and ulnar nerve in the forearm. *Journal of Morphological Sciences.* 2012;29:23-6.
6. Ghoraba SM, Mahmoud WH, Elsergany MA, Ayad HM. Ulnar nerve injuries (Sunderland Grade V): A simplified classification system and treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(11):e2474. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002474>
7. Хвисьюк НИ, Голобородько СА, Рамалданов СК. Ультрасонографическое исследование после передней подкожной транспозиции локтевого нерва. *Новости хирургии.* 2016;24(3):265-8.
8. Coulet B, Boretto JG, Lazerges C, Chammas M. A comparison of intercostal and partial ulnar nerve transfers in restoring elbow flexion following upper brachial plexus injury (C5-C6+/-C7). *J Hand Surg Am.* 2010;35(8):1297-303. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2010.04.025>
9. Мирошникова ПК, Люндуп АВ, Бацаленко НП, Крашенинников МЕ, Занг Ю, Фельдман НБ, и др. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации повреждённых периферических нервов. *Вестник РАМН.* 2018;73(6):388-400. <https://doi.org/10.15690/vramn1063>
10. Campodonico A, Pangrazi PP, De Francesco F, Riccio M. Reconstruction of a long defect of the median nerve with a free nerve conduit flap. *Arch Plast Surg.* 2020;47(2):187-93. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.00654>
11. Poppler LH, Davidge K, Lu JC, Armstrong J, Fox IK, Mackinnon SE. Alternatives to sural nerve grafts in the upper extremity. *Hand (NY).* 2015;10(1):68-75. <https://doi.org/10.1007/s11552-014-9699-6>
12. Dowdle SB, Chalmers PN. Management of the ulnar nerve in throwing athletes. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(4):449-56. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09639-7>
13. Асилова СУ, Нуримов ГК, Назарова НЗ. Лечение деформаций кисти и пальцев при повреждениях лучевого нерва. *Гений ортопедии.* 2009;2:55-7.
14. Александров АВ, Смирнов АА, Гончарук ПВ, Рыбченко ВВ, Хагуров РА. Результаты хирургического лечения травматических повреждений локтевого, срединного и лучевого нервов у детей: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2022;25(4):6-14. <https://doi.org/10.52581/1814-1471/83/01>
15. Baltzer H, Woo A, Oh C, Moran SL. Comparison of ulnar intrinsic function following supercharge end-to-side anterior interosseous-to-ulnar motor nerve transfer: A

REFERENCES

1. Stavrakakis IM, Daskalakis II, Margarakis GE, Christoforakis Z, Katsafarou MS. Ulnar nerve injuries post closed forearm fractures in pediatric population: A review of the literature. *Clin Med Insights Pediatr.* 2019;13:1179556519841876. <https://doi.org/10.1177/1179556519841876>
2. Afina ET, Nadezhkina MV. Sravnitel'naya otsenka vosstanovleniya provodimosti raznykh stvolov (puchkov) plechevogo spleteniya na fone lechebnoy elektroimpul'snoy stimulyatsii pri travmaticheskoy plechevoy pleksopatii [Comparative evaluation of restoration of conductivity of different sources (bunks) of the brachial plexus on the background of therapeutic electric pulse stimulation in traumatic brachial plexopathy]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2018;24:175-5.
3. Terzis JK, Barmptsioti, A. Axillary nerve reconstruction in 176 posttraumatic plexopathy patients. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:233-47. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c496e4>
4. Zatolokina MA, Mantulina LA, Lipatov VA. K voprosu o mikroskopicheskom stroenii perifericheskikh nervov zadney poverkhnosti plecha v oblasti sredney tret'i [On the microscopic structure of the peripheral nerves of the posterior surface of the shoulder in the middle third]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015;4(1):748-51.
5. Felipe MM, Telles FL, Soares ACL, Felipe FM. Anastomosis between median nerve and ulnar nerve in the forearm. *Journal of Morphological Sciences.* 2012;29:23-6.
6. Ghoraba SM, Mahmoud WH, Elsergany MA, Ayad HM. Ulnar nerve injuries (Sunderland Grade V): A simplified classification system and treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(11):e2474. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002474>
7. Khvisyuk NI, Goloborodko SA, Ramaldanov SK. Ul'trasonograficheskoe issledovanie posle peredney podkozhnoy transpozitsii lokteвого нерва [Ultrasound diagnosis after anterior subcutaneous transposition of the ulnar nerve]. *Novosti khirurgii.* 2016;24(3):265-8.
8. Coulet B, Boretto JG, Lazerges C, Chammas M. A comparison of intercostal and partial ulnar nerve transfers in restoring elbow flexion following upper brachial plexus injury (C5-C6+/-C7). *J Hand Surg Am.* 2010;35(8):1297-303. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2010.04.025>
9. Miroshnikova PK, Lyundup AV, Batsalenko NP, Krasheninnikov ME, Zhang Y, Feldman NB, i dr. Perspektivnyye nervnye konduity dlya stimulyatsii regeneratsii povrezhdyonnykh perifericheskikh nervov [Perspective nerve conduits for stimulation of regeneration of damaged peripheral nerves]. *Vestnik RAMN.* 2018;73(6):388-400. <https://doi.org/10.15690/vramn1063>
10. Campodonico A, Pangrazi PP, De Francesco F, Riccio M. Reconstruction of a long defect of the median nerve with a free nerve conduit flap. *Arch Plast Surg.* 2020;47(2):187-93. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.00654>
11. Poppler LH, Davidge K, Lu JC, Armstrong J, Fox IK, Mackinnon SE. Alternatives to sural nerve grafts in the upper extremity. *Hand (NY).* 2015;10(1):68-75. <https://doi.org/10.1007/s11552-014-9699-6>
12. Dowdle SB, Chalmers PN. Management of the ulnar nerve in throwing athletes. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(4):449-56. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09639-7>
13. Asilova SU, Nurimov GK, Nazarova NZ. Lechenie deformatsiy kisti i pal'tsev pri povrezhdeniyakh lucheвого нерва [Treatment of hand and finger deformities for radial nerve injuries]. *Geniy ortopedii.* 2009;2:55-7.
14. Aleksandrov AV, Smirnov AA, Goncharuk PV, Rybchyonok VV, Khagurov RA. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya travmaticheskikh povrezhdeniy lokteвого, sredinnogo i lucheвого nervov u detey: sistematcheskii obzor i metaanaliz [Results of surgical treatment of traumatic ulnar, median and radial nerves injuries in children: Systematic review and meta-analysis]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii.* 2022;25(4):6-14. <https://doi.org/10.52581/1814-1471/83/01>
15. Baltzer H, Woo A, Oh C, Moran SL. Comparison of ulnar intrinsic function following supercharge end-to-side anterior interosseous-to-ulnar motor

matched cohort study of proximal ulnar nerve injury patients. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(6):1264-72. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002747>

16. Koriem E, El-Mahy MM, Atiyya AN, Diab RA. Comparison between supercharged ulnar nerve repair by anterior interosseous nerve transfer and isolated ulnar nerve repair in proximal ulnar nerve injuries. *J Hand Surg Am.* 2020;45(2):104-10. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.11.005>

nerve transfer: A matched cohort study of proximal ulnar nerve injury patients. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(6):1264-72. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002747>

16. Koriem E, El-Mahy MM, Atiyya AN, Diab RA. Comparison between supercharged ulnar nerve repair by anterior interosseous nerve transfer and isolated ulnar nerve repair in proximal ulnar nerve injuries. *J Hand Surg Am.* 2020;45(2):104-10. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.11.005>

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

Хасанов Мухаммадшариф Абдусатторович, аспирант кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-2840-3472
SPIN-код: 2109-5394
E-mail: doc3292@mail.ru

Махмадкулова Нигора Ахтамовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-4269-6611
E-mail: malikovanigora@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:

Хасанов Мухаммадшариф Абдусатторович

аспирант кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (985) 801738
E-mail: doc3292@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: ММХ, МНА
Сбор материала: ХМА
Анализ полученных данных: ММХ, МНА
Подготовка текста: ХМА
Редактирование: ММХ, МНА
Общая ответственность: ММХ

Поступила 18.03.24
Принята в печать 29.08.24

AUTHORS' 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

Khasanov Mukhammadsharif Abdusattorovich, Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-2840-3472
SPIN: 2109-5394
E-mail: doc3292@mail.ru

Makhmadkulova Nigora Akhtamovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4269-6611
E-mail: malikovanigora@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:

Khasanov Mukhammadsharif Abdusattorovich

Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (985) 801738
E-mail: doc3292@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MMKh, MNA
Data collection: KhMA
Analysis and interpretation: MMKh, MNA
Writing the article: KhMA
Critical revision of the article: MMKh, MNA
Overall responsibility: MMKh

Submitted 18.03.24
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-496-507

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КОРЬЮ В Г. ДУШАНБЕ, 2023 Г.

О.А. ХАКИМОВ^{1,2}, З.Х. ТИЛЛОЕВА³, Р.З. ХОРТ⁴, Р.Н. ШАРИФОВ^{1,3}, Д.А. НАБИРОВА⁴

¹ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

² Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора района Шохмансур, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Городская дезинфекционная станция, Душанбе, Республика Таджикистан

⁴ Центрально-Азиатская учебная программа по прикладной эпидемиологии, Алматы, Республика Казахстан

Цель: проведение комплексного анализа существующей системы эпиднадзора (ЭН) за корью в городе Душанбе и выявление её сильных и слабых сторон.

Материал и методы: оценка системы ЭН за корью проводилась с января по май 2023 года с использованием обновлённых рекомендаций Центра по контролю заболеваний (CDC) по оценке системы ЭН.

Результаты: анализ показал, что система ЭН за корью в городе Душанбе функционирует в рамках сложной структуры, лишённой интеграции с медицинскими информационными системами, что приводит к задержкам в распространении информации на всех уровнях. Система преимущественно работает пассивно, опираясь на самообращение для регистрации пациентов, при этом 32,2% из них обращаются за помощью в городские поликлиники, а 67,8% – в инфекционные больницы. Выявлены существенные недостатки в распространении знаний и применении утверждённых Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗ и СЗН РТ) методических рекомендаций в центрах государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН). Этот недостаток объясняется отсутствием руководств на официальном веб-сайте МЗ и СЗН РТ, отсутствием централизованного хранилища руководств и отсутствием доступности учебных платформ для эпидемиологов. Хотя примерно 80% пациентов имели доступ к лабораторной диагностике кори, были очевидны проблемы, связанные с зависимостью системы от внешнего финансирования для достижения эффективности. Недостаточные человеческие и финансовые ресурсы были названы препятствиями для своевременного принятия решений, примером чего является введение массовой дополнительной вакцинации детей лишь в сентябре 2022 года после вспышки кори, обнаруженной в январе 2022 года.

Заключение: для достижения целей страны по ликвидации кори система ЭН за корью в Душанбе требует дополнительного финансирования, предназначенного для экстренного реагирования на вспышки. Создание комплексной платформы для обучения и обмена информацией имеет важное значение для устранения существующих недостатков в распространении и применении руководств.

Ключевые слова: корь, система эпидемиологического надзора, оценка, Душанбе.

Для цитирования: Хакимов ОА, Тиллоева ЗХ, Хорт Р, Шарифов РН, Набилова ДА. Оценка системы эпидемиологического надзора за корью в г. Душанбе, 2023 г. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):496-507. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-496-507>

EVALUATION OF THE MEASLES EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM IN DUSHANBE, TAJIKISTAN, 2023

О.А. ХАКИМОВ^{1,2}, З.Х. ТИЛЛОЕВА³, Р.З. ХОРТ⁴, Р.Н. ШАРИФОВ^{1,3}, Д.А. НАБИРОВА⁴

¹ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of Shokhmansur, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ City Disinfection Station, Dushanbe, Republic of Tajikistan

⁴ Central Asian Training Programme in Applied Epidemiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Objective: To thoroughly evaluate the current measles epidemiological surveillance (ES) system in Dushanbe, Republic of Tajikistan (RT), to uncover its strong points and areas for improvement.

Methods: The ES system evaluation for measles was conducted from January to May 2023 using updated guidelines from the Centers for Disease Control (CDC), USA, for ES system evaluation.

Results: Upon analysis, it was found that the ES system for measles in Dushanbe functions within an overcomplicated framework that does not have proper integration with medical data systems. The current system experiences delays in sharing data at all levels; it is based on passive case detection via patient self-referral. 32.2% of patients visit urban health centers (UHC), while 67.8% go to infectious diseases hospitals. Shortcomings have been found in disseminating knowledge and implementing approved methodological recommendations by the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (MHSP RT) in the State Sanitary Epidemiological Surveillance Service (SSESS) centers. This deficiency is due to the absence of guidelines on the Ministry's official website, the lack of a centralized repository of guidelines, and the unavailability of training platforms for epidemiologists. Although about 80% of patients have access to measles laboratory diagnostics, the system's reliance on external funding raises issues regarding its effectiveness. Insufficient human and financial resources have been identified as barriers to timely decision-making, as illustrated by the delays in rolling out mass supplementary childhood vaccinations in September 2022 following a measles outbreak detected in January 2022.

Conclusion: To achieve the country's objective of eradicating measles, the measles ES system in Dushanbe requires additional funding for emergency outbreak response. Establishing a robust training and information-sharing platform is essential to address the existing deficiencies in disseminating and implementing guidelines.

Keywords: Measles, epidemiological surveillance system, assessment, Dushanbe.

For citation: Khakimov OA, Tilloeva ZKh, Horth R, Sharifov RN, Nabirova DA. Otsenka sistemy epidemiologicheskogo nadzora za kor'yu v g. Dushanbe, 2023 g. [Evaluation of the measles epidemiological surveillance system in Dushanbe, Tajikistan, 2023]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):496-507. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-496-507>

ВВЕДЕНИЕ

Корь относится к высококонтагиозным инфекционным заболеваниям, управляемым средствами иммунопрофилактики [1-3], при которых уровень вторичной поражённости восприимчивых лиц превышает 90% [4]. Вирус кори относится к семейству парамиксовирусов, может передаваться воздушно-капельным путём, либо при прямом или опосредованном контакте с отделяемым слизистой носа или глотки инфицированных лиц [5, 6]. До введения иммунизации каждый год по всему миру корью заболело около 30 млн человек, 2 млн из которых погибли [7]. По оценкам, в 2019 году во всём мире было зарегистрировано 9,8 миллионов случаев кори и 207500 случаев смерти от данной инфекции [8-10].

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) нанесла вред программам вакцинации, снизив доступность и наличие вакцин в медицинских учреждениях [11, 12]. Оценочный охват первой дозой коревой вакцины (MCV) во всём мире снизился с 86% в 2019 году до 81% в 2021 году, что привело к появлению вспышек во многих странах мира. С 2021 по 2022 годы число стран, в которых наблюдались крупные или разрушительные вспышки, увеличилось с 22 до 37, а оценочное количество случаев кори выросло на 18%, с 7802000 до 9232300 [13]. Таджикистан входит в число 37 из 53 стран Европейского региона ВОЗ, в которых произошли вспышки кори в 2022-2023 гг.¹. За 2016-2023 гг. в стране были зафиксированы 3 вспышки коревой инфекции (рис. 1).

Вспышка кори отмечена на фоне высокого охвата вакцинацией против кори², по данным отчётов о реализации «Национальной программы иммунопрофилактики на 2021-2025 гг.»³, что является основанием для проведения оценки системы ЭН за корью (рис. 2).

В данной работе проведена оценка системы ЭН за корью в городе Душанбе, так как г. Душанбе – столица Республики Таджикистан – является самым густонаселённым пунктом страны⁴, отличающимся от других регионов страны большой миграцией, количеством средних и высших учебных заведений. В 2022 году 54% (302 из 556) из всех случаев кори были зарегистрированы в столице страны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать и оценить систему ЭН за корью в г. Душанбе по свойствам: простота, гибкость, приемлемость, качество данных,

INTRODUCTION

Measles is a highly contagious infectious disease that immunization can prevent [1-3]. It spreads quickly, with over 90% of susceptible individuals becoming infected as secondary cases [4]. The measles virus belongs to the paramyxovirus family. It can spread through airborne droplets and direct or indirect contact with the secretions from the nasal or pharyngeal mucosa of infected individuals [5, 6]. Before the introduction of immunization, around 30 million people worldwide contracted measles each year, resulting in 2 million deaths annually [7]. In 2019, there were approximately 9.8 million reported cases of measles and 207,500 deaths attributed to the infection worldwide [8-10].

The COVID-19 pandemic has disrupted vaccination programs, reducing vaccine availability in healthcare settings [11,12]. This has resulted in a drop in measles-containing-vaccine first-dose (MCV1) immunization coverage from 86% in 2019 to 81% in 2021 globally, causing outbreaks in many countries. The number of countries facing severe outbreaks increased from 22 to 37 between 2021 and 2022, with the estimated number of measles cases rising by 18% from 7,802,000 to 9,232,300 [13]. Tajikistan is one of the 37 countries in the WHO European Region experiencing measles outbreaks in 2022–2023¹. Between 2016 and 2023, there were 3 measles in-fecton outbreaks recorded in the country (Fig. 1).

The measles outbreak occurred despite high vaccination coverage², according to reports on implementing the National Immunization Program from 2021 to 2025³. The reports are the basis for assessing the ES system for measles (Fig. 2).

In this study, we assessed the ES system for measles in Dushanbe, Tajikistan, which has the highest population density⁴ compared to other regions. It also experiences significant migration and is home to numerous secondary and higher educational institutions. In 2022, 302 out of 556 reported measles cases occurred in Dushanbe, accounting for 54% of the total cases.

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the measles es system in dushanbe according to the following attributes: simplicity, flexibility, acceptability, data quality, completeness, sensitivity, positive predictive value, and

1 WHO Immunization Analysis and Insights. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/monitoring/provisional-monthly-measles-and-rubella-data>

2 Bank TW. Immunization, measles (% of children ages 12-23 months) – Tajikistan. Available at: https://data.worldbank.org/indicator/SH.IMM.MEAS?locations=TJ&name_desc=false

3 Постановление Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, № 51 «О Национальной программе иммунопрофилактики в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы». Доступно по ссылке: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138962&conttype=3

4 Tajikistan – Population Density – Humanitarian Data Exchange. Available from: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan?>

1 WHO Immunization Analysis and Insights. Subnational Immunization Coverage Data. Available online: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/monitoring/provisional-monthly-measles-and-rubella-data>

2 Bank TW. Immunization, measles (% of children ages 12-23 months) – Tajikistan. Available at: https://data.worldbank.org/indicator/SH.IMM.MEAS?locations=TJ&name_desc=false

3 Governmental Decree of the Republic of Tajikistan was adopted on February 27, 2021, No. 51 “On the National Immunization Program in the Republic of Tajikistan for 2021-2025.” Available at: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138964

4 Tajikistan – Population Density – Humanitarian Data Exchange. Available from: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan?>

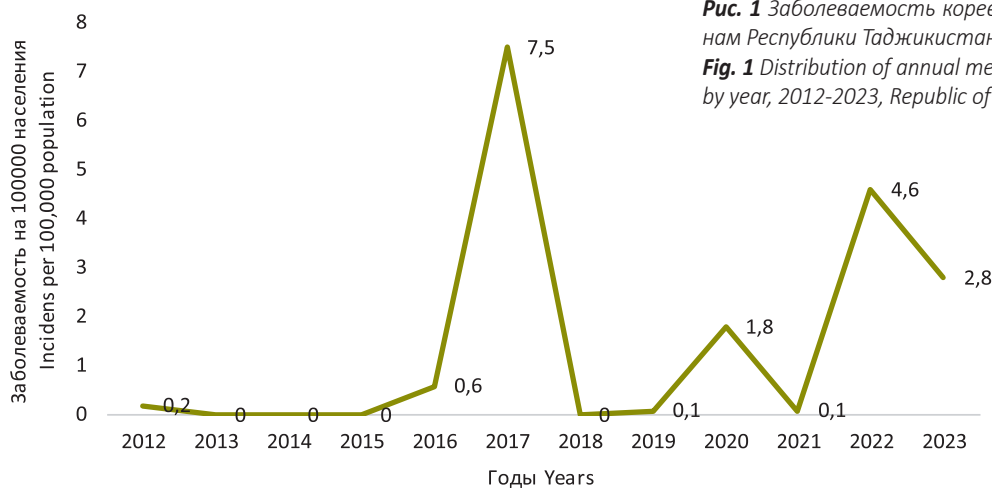


Рис. 1 Заболеваемость коревой инфекцией по областям и районам Республики Таджикистан, 2012-2023 гг.

Fig. 1 Distribution of annual measles incidence per 100,000 population by year, 2012-2023, Republic of Tajikistan

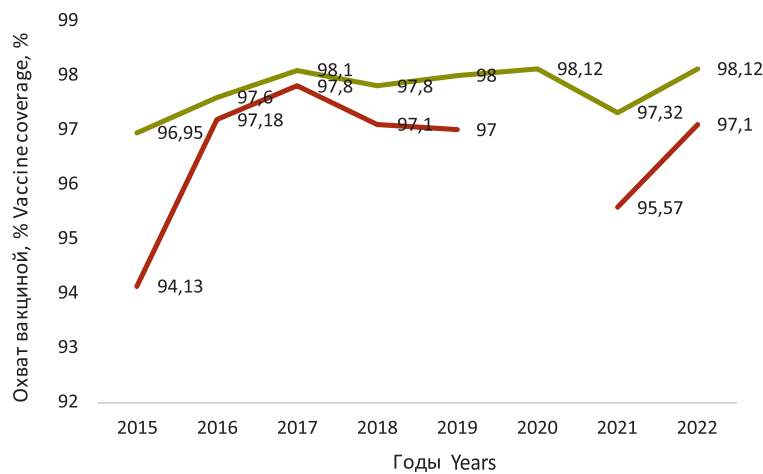


Рис. 2 Охват коревой вакциной в Таджикистане, 2015-2022 гг. Примечания: MCV-1 – охват первой дозой коревой вакцины, MCV-2 – охват второй дозой коревой вакцины; данные за 2020 год недоступны. Источник: WHO Immunization Data portal. Available at: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/measles-vaccination-coverage?CODE=TJK&ANTIGEN=&YEAR=>

Fig. 2 Measles-containing vaccine coverage, Tajikistan, 2015-2022. MCV1: Measles-containing-vaccine first-dose; MCV2: Measles-containing-vaccine second-dose; data for 2020 is not available. Source: WHO Immunization Data portal available at: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/measles-vaccination-coverage?CODE=TJK&ANTIGEN=&YEAR=>

полнота, чувствительность, положительная прогностическая ценность, эффективность и дать рекомендации по её улучшению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка проведена соответствии с Руководством центров по контролю заболеваний США для оценки системы ЭН [14] по следующим атрибутам: простота, гибкость, приемлемость, качество данных, чувствительность, положительная прогностическая ценность (ППЦ), ресурсы для работы системы. Простота системы ЭН определяла структуру и лёгкость работы, при этом, удовлетворяя свои задачи.

Гибкость системы ЭН определена как способность системы приспосабливаться к изменяющимся потребностям и ситуации при ограничении добавочного финансирования, персонала или существующего фонда.

Чувствительность системы определена на уровне регистрации случаев, чувствительность означает долю случаев заболевания, обнаруженного системой ЭН согласно табл. 1.

Приемлемость системы ЭН была определена путём описания участия отдельных сторон в ЭН за корью и опроса 16 семейных врачей со средним стажем работы 13 лет (интервал 4-39 лет), 3 инфекционистов со средним стажем работы 16 лет (12-21 лет), 3 лабораторных специалистов со средним стажем работы 7,5 лет (6-9 лет): атрибут отражает их желание участвовать в системе ЭН. Полу-структурированный вопросник включал вопросы о сложностях в постановке диагноза, регистрации и передаче информации.

effectiveness, and to make recommendations for ES system improvement.

METHODS

The evaluation was conducted following the US Centers for Disease Control Guidelines for Evaluating ES system [14] on the following attributes: simplicity, flexibility, acceptability, data quality, sensitivity, positive predictive value (PPV), and resources to operate the system. The simplicity of the ENS determined the system's structure and ease of work while satisfying its objectives.

The flexibility of an ES is defined as the system's ability to adapt to contingencies in the settings of limited additional funding, personnel, or existing funds.

The system's sensitivity is established based on the registration of cases. Sensitivity refers to the proportion of health events detected by the ES system, as indicated in Table 1.

The ES system's acceptability was assessed by investigating the participation of organizations and individual healthcare professionals in ES for measles. The study involved interviewing 16 family doctors, each with an average of 13 years of work experience (range 4 to 39 years), three infectiologists with an average of 16 years of work experience (range 12 to 21 years), and three laboratory specialists with an average work experience of 7.5 years (range 6 to 9 years) to gauge their willingness to participate in the ES system. The interviews included a semi-structured ques-

Таблица 1 Определение чувствительности и положительной прогностической ценности системы ЭН

		Наличие состояния			
		ДА	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)	a+b
Выявленные ЭН	ДА				
	Истинно положительный (a)				
Истинно отрицательный (d)	Ложно отрицательный (c)				
	Истинно отрицательный (d)				
		a+c	b+d		
		Чувствительность=a/(a+c)			
		ППЦ=a/(a+b)			

По картам эпидемиологического расследования 286 больных с корью определялась полнота иммунизации против кори. Качество данных оценивалась в базе данных инфекционных больных Городской дезинфекционной станции по списку больных.

Эффективность или результативность системы определена на основе чувствительности и своевременности реагирования на вспышки.

В оценку были включены лица, которые соответствовали стандартным определениям случая кори. Согласно распоряжению МЗ и СЗН РТ № 902 выделены следующие стандартные определения случаев кори:

- клинически установленный случай кори – возможный случай кори, не прошедший надлежащую лабораторную диагностику и эпидемиологически не связанный с подтвержденным случаем кори;
- эпидемиологически связанный случай кори – возможный заболевший корью, находившийся в контакте в течение 7-18 дней до появления кори с лабораторно-подтвержденным больным, но не прошедший соответствующую лабораторную диагностику;
- подтвержденный случай кори: случай с подозрением на корь, который по результатам тестирования оказался положительным в профильной лаборатории, а вакцино-ассоциированное заболевание исключено;
- неподтвержденный (исключенный, опровергнутый) случай кори – возможный случай, при котором диагноз кори был опровергнут на основании результатов лабораторного анализа, или случай другого заболевания подтвержден лабораторно на основании наличия эпидемиологической связи.

Были отобраны лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) первичного звена (ПМСП), находящиеся в районе Шохмансур: городские центры здоровья (ГЦЗ) №№ 3, 5, 13 и Городская дезинфекционная станция. Выбор данных учреждений основывался на том, что главный исследователь (автор) работает в Центре государственного эпидемиологического надзора района Шохмансур. Полевая работа осуществлена в период с февраля по май 2023 года. Для сбора информации был создан полу-структурированный вопросник.

Этические вопросы. Опрос медработников осуществлялся на основе информированного согласия, идентификационная информация не собиралась. Все данные хранятся в компьютере с паролем, доступном только для исследователей.

В ходе работы использовался описательно-оценочный метод эпидемиологического исследования. Использовались абсолютные числа и проценты, связанные с определением времени передачи информации, местом обращения, распределением по

Table 1 Assessment of the sensitivity and positive predictive value of the ES system Status of the person according to the "gold standard"

		Condition present		Condition absent	
		True positives (a)	False positives (b)	False negatives (c)	True negatives (d)
Results from screening test	Positive				a+b
	Negative				c+d
		a+c	b+d		
		Sensitivity=a/(a+c)			
		PPV=a/(a+b)			

tionnaire about the challenges associated with diagnosing, documenting, and data sharing.

The level of measles immunization completeness was assessed by thoroughly examining the epidemiological investigation forms of 286 measles patients. The accuracy and reliability of the data were evaluated by cross-referencing the patient list with the infectious patient database of the City Disinfection Station, Dushanbe, RT.

The effectiveness or efficiency of the system is determined based on the sensitivity and timeliness of response to outbreaks.

Individuals who met standard measles case definitions were included in the assessment. According to the MHSPP RT Order of November 30, 2016, No. 902, "On epidemiological surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome (CRS)" the following definitions related to measles cases were identified:

- Clinically compatible case of measles: a possible case without proper laboratory diagnosis and epidemiologically unrelated to a confirmed measles case.
- Epidemiologically linked case of measles: a possible case of measles being in contact with a laboratory-confirmed patient 7-18 days before the onset of measles without appropriate laboratory diagnostics.
- Confirmed case of measles: a suspected measles case that tested positive in a specialized laboratory, excluding vaccine-associated disease.
- Unconfirmed (or disproved) case of measles: a possible case where the diagnosis of measles was refuted based on laboratory analysis, or another disease was laboratory confirmed due to an epidemiological link.

We focused on specific primary healthcare centers (PHCs). These included UHC No. 3, 5, 13, and the City Disinfection Station in the Shokhmansur district of Dushanbe, Tajikistan. The reason for choosing these specific institutions is that the principal researcher (author) is associated with the State Sanitary Epidemiological Surveillance Service (SSESS) center in the Shokhmansur district. Our fieldwork was conducted from February to May 2023, and we employed a semi-structured questionnaire to gather valuable data.

Ethical issues. The health worker survey was carried out upon receiving informed consent, and no personally identifiable information was gathered. All the data were password-protected, and only authorized researchers could access it.

During the research, we utilized a narrative assessment approach for epidemiological investigation. We used absolute numbers and percentages to determine factors such as the time

обслуживаемым ГЦЗ, кадровой обеспеченностью, чувствительностью, ППЦ и качеством эпидемиологических данных, а также финансовыми ресурсами для функционирования системы. Обработка информации производилась с использованием программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭН за корью в Таджикистане установлен на основании распоряжения МЗ и СЗН РТ за № 902 от 30.11.2016 г. «О совершенствовании системы эпидемиологического контроля за корью, краснухой и профилактики врождённой краснухи в Республике Таджикистан», в котором определены ключевые цели по элиминации кори и краснухи на территории страны.

В систему ЭН включены центры иммунизации (в Душанбе – Городской центр иммунопрофилактики), учреждения ПМСП (центры семейной медицины, центры здоровья, медицинские пункты), больницы, Городская дезинфекционная станция, районные и городской ЦГСЭН, которые возглавляются Управлением здравоохранения г. Душанбе и МЗ и СЗН РТ⁵ (рис. 3).

Простота. Согласно рис. 3 система передачи информации имеет сложную многоэтапную структуру. Для постановки диагноза кори учитываются клинические, эпидемиологические и лабораторные данные.

Передача информации о случаях кори производится в основном в бумажном виде. Основным источником данных о кори являются учреждения ПМСП, а также инфекционные больницы; информация направляется через Городскую дезинфекционную станцию г. Душанбе в районные и городской ЦГСЭН, Городской центр иммунопрофилактики, далее – в республиканские учреж-

of data submission, location of referral, distribution among different UHCs, staffing levels, sensitivity, PPV, quality of epidemiological data, and the financial resources required for the system’s functioning. The data was processed using Excel for thorough analysis.

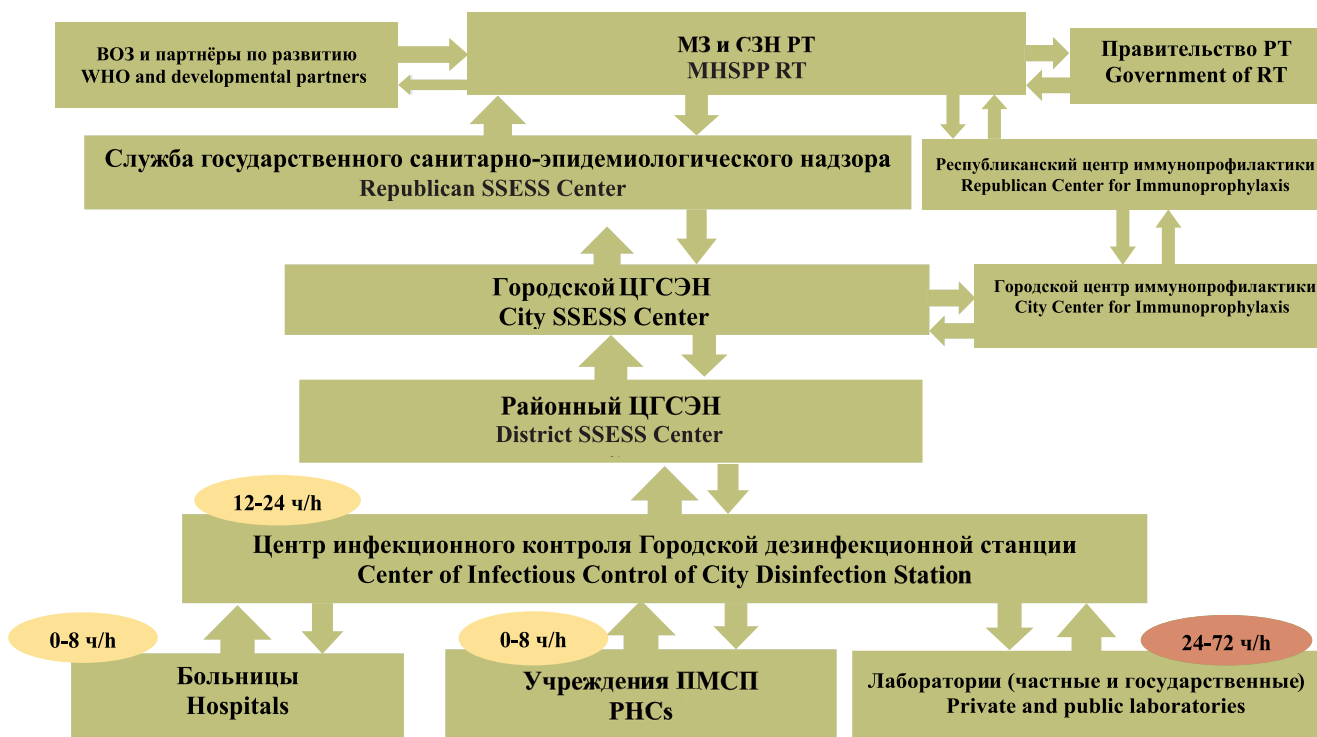
RESULTS

The ES for measles in RT was established based on the MHSPP RT Order of November 30, 2016, No. 902, "On epidemiological surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome (CRS)". It sets out the main objectives for eliminating measles and rubella in the country.

The ES comprises vaccination clinics such as the Republican Center for Immunoprophylaxis, Dushanbe, Tajikistan, primary healthcare centers (PHCs) including family medicine centers, UHCs, ambulatory care centers, as well as hospitals, the City Disinfection Station, district and urban SSESS centers. These entities are overseen by the Public Health Department of Dushanbe and the Ministry⁵ (Fig. 3).

Simplicity. As shown in Fig. 3, the notification system for diagnosing measles involves a multi-stage process incorporating clinical, epidemiological, and laboratory data. Measles case data is primarily reported in paper form. The primary sources of measles data are the PHCs and infectious disease hospitals. The data is then submitted to various health and government agencies, including the City Disinfection Station of Dushanbe and urban and district SSESS centers in RT. It is also submitted to the Republican Center for Immunoprophylaxis in Dushanbe and then to the MHSPP RT. Additionally, the data is shared with international

Рис. 3 Схема и своевременность обмена информацией по кори в РТ
Fig. 3 Scheme and timelines for sharing surveillance data on measles in the RT



5 Национальная программа иммунопрофилактики в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы от 27 февраля 2021 года, № 51. http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138964

5 Governmental Decree of the Republic of Tajikistan was adopted on February 27, 2021, No. 51 "On the National Immunization Program in the Republic of Tajikistan for 2021-2025." Available at: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138964

деня и МЗ и СЗН РТ; получателем информации также являются Правительство Республики Таджикистан, ВОЗ и Детский Фонд ООН (UNICEF) в Таджикистане.

Информация о больном с корью поступает в ЦГСЭН из больниц и поликлиник в течение 24 часов по телефону согласно распоряжению МЗ и СЗН РТ № 133. Форма «Экстренное извещение» (форма № 075, утверждённая 03.10.2015 г.), отчёт о случаях кори, также, как и всех других инфекционных и паразитарных заболеваний, укусах и осложнениях предоставляются ежедневно в течение 24 часов с момента обращения больного. Информация ежемесячно в виде «Отчёта о регистрации случаев инфекционных и паразитарных заболеваний» (форма № 1, утверждённая распоряжением Агентства по статистике при Президенте РТ за № 54, от 11.11.2013 г.) доставляется в Агентство по статистике при Президенте РТ.

Отчёт об охвате иммунизацией предоставляется ежемесячно со стороны ГЦЗ в виде «Отчёта об иммунизации и учёте вакцин» (форма № 2, утверждённая распоряжением Агентства по статистике при Президенте РТ за № 7 от 21.01.2020 г.).

Информация о больном собирается при его посещении медицинского учреждения. Проверенная информация о каждом случае эпидемиологического расследования направляется как в бумажном варианте, так и электронном виде в вышестоящее учреждение. Средний срок доставки информации до Службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора (центральный офис) составляет 3 дня. МЗ и СЗН РТ получает информацию в течение 4-5 дней.

Семинары проводятся только для работников центров иммунопрофилактики, эпидемиологи ЦГСЭН в обучение вовлеклись лишь в 2022 г., во время очередной вспышки кори, по теме «Национальные дни иммунизации». В итоге, вновь вовлечённые специалисты ЦГСЭН остаются неподготовленными, а ситуация усугубляется большой текучестью кадров. Лабораторная диагностика кори в г. Душанбе проводится в лаборатории Городского медицинского центра № 1, внешний контроль качества проводит НИИ профилактической медицины, а в некоторых случаях образцы отправлялись в лабораторию ВОЗ, расположенной в Российской Федерации. Диагноз, установленный частной лабораторией, должен быть перенаправлен в государственную лабораторию для подтверждения. Лаборатории ожидают набор 8-10 образцов для постановки тестов, что удлиняет время получения результатов тестирования.

Гибкость. Руководство по ЭН за корью было пересмотрено в 2016 году, вследствие чего прежнее распоряжение, принятое в 2005 (№ 459), было аннулировано. Причиной изменения руководства стал пересмотр целей и индикаторов со стороны ВОЗ, адаптация их к страновым индикаторам, изменение стандартного определения случаев и лабораторной диагностики кори.

Также 27.07.2022 г. была пересмотрена форма отчётности «Отчёт об иммунизации и учёте вакцин» (форма № 2), которая утверждена распоряжением Агентства по статистике при Президенте РТ за № 7 от 21.01.2020 г., в связи с внедрением новых вакцин: инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) в 2018 году, замены вакцины против кори и краснухи на вакцину против кори, паротита и краснухи в 2020 году, БЦЖ 2 (6 лет), БЦЖ-3 (16 лет) – в 2022 году.

Приемлемость. Диагноз кори ставят инфекционисты центров здоровья, больниц, выявление больных происходит пассивным путём во время самообращения. Из общего числа больных лишь 32,2% обратились в ГЦЗ, 67,8% – в инфекционную больницу, все больные зарегистрированы при самообращении.

В городе Душанбе 16 городских поликлиник, и все пациенты распределены по городским поликлиникам (рис. 4).

organizations such as the World Health Organization (WHO) and UNICEF in Tajikistan.

Hospitals and clinics report measles cases and other infectious and parasitic diseases to the MHSPP RT within 24 hours of a patient's self-referral. A report on immunization coverage is provided monthly by the UHCs in the form of a "Report on immunization and registration of vaccines" (Form No. 2, approved by order of the Agency for Statistics under the President of the Republic of Tajikistan No. 7 dated January 21, 2020).

Patient data is collected during medical facility visits, and verified data on each case of epidemiological investigation is submitted in both paper and electronic form to a higher authority. The average delivery time for data to SSESS centers is three days, and the MHSPP RT typically receives data within 4 to 5 days.

Seminars are exclusively held for employees of immunization centers. In 2022, during another measles outbreak, the "National Immunization Days" training only involved the SSESS center epidemiologists. Consequently, newly engaged employees at the SSESS center are ill-prepared, exacerbated by high staff turnover. Measles laboratory diagnostics in Dushanbe are conducted at UHC No. 1 laboratory. The Tajik Research Institute of Preventive Medicine, Dushanbe, Tajikistan, oversees external quality control. Sometimes, samples are sent to the WHO laboratory in the Russian Federation. A state laboratory must confirm a diagnosis made by a private laboratory. Laboratories typically require 8-10 samples for testing, which prolongs the time it takes to receive test results.

Flexibility. The updated measles surveillance guidelines were adopted in 2016, revoking the previous regulations (No. 459) from 2005. This revision was made in response to the WHO's updated goals and indicators tailored to country-specific needs. The changes included modifications to standardize criteria for case definition and laboratory diagnosis of measles.

On July 27, 2022, the reporting form "Report on immunization and registration of vaccines" (form No. 2), approved by the Agency for Statistics under the President of the Republic of Tajikistan on January 21, 2020, was updated to include new vaccines, such as inactivated poliovirus vaccine (IPV) in 2018, replacement of the measles and rubella vaccine with the measles, mumps, and rubella vaccine in 2020, and the revaccination with second dose of the BCG (given at 6 years) and third dose of the BCG 3 (given at 16 years) in 2022.

Acceptability. Measles is diagnosed by infectiologists at UHCs and hospitals by passive case detection, meaning patients are only registered upon self-referral. Among the patients, 32.2% sought care at UHCs, while 67.8% visited the hospital's infectious diseases departments, all through self-referral.

In Dushanbe, there are 16 UHCs where all patients are distributed (Fig. 4).

The laboratory diagnosis of measles in the city of Dushanbe revealed that out of 286 registered pediatric cases of measles, only 228 (79.8%) underwent laboratory testing in 2022. Unfortunately, clinicians did not take samples from contacts within the same family to confirm measles, and laboratory testing was also not conducted for those with financial limitations. As a result, a clinical diagnosis of epidemiologically linked cases was established in 20%. In contrast, according to the order of the MHSPP RT No. 902, all 100% of cases should be tested for measles.

The epidemiological department of the Shokhmansur District SSESS Center is currently experiencing a significant staff shortage. Out of the 8 specialists in the department, only two

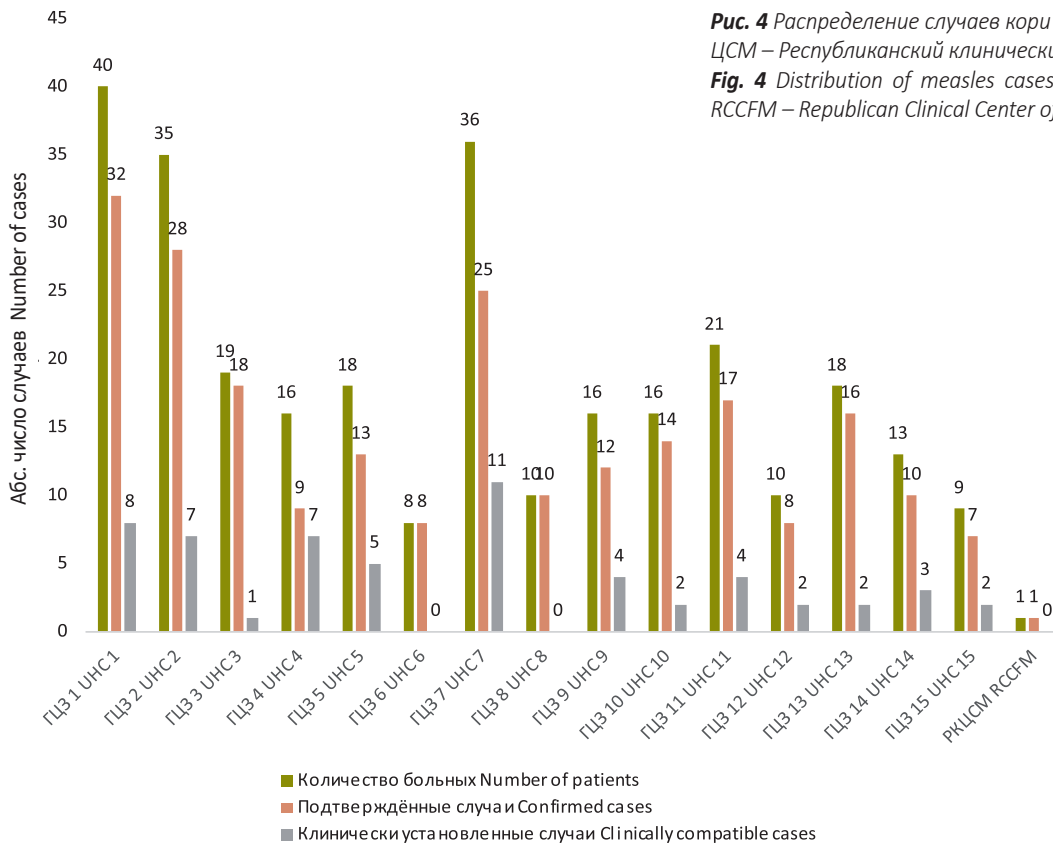


Рис. 4 Распределение случаев кори по ГЦЗ г. Душанбе в 2022 г. РКЦСМ – Республиканский клинический центр семейной медицины
Fig. 4 Distribution of measles cases in the Dushanbe UHC in 2022. RRCFM – Republican Clinical Center of Family Medicine

Лабораторная диагностика кори осуществляется за счёт средств больных: в 2022 году в городе Душанбе из 286 зарегистрированных с корью детей, лишь у 228 (79,8%) проведено лабораторное тестирование. В случае выявления клинических признаков у контактных в пределах одной семьи образцы для подтверждения кори клиницистами не брались. Также лабораторное обследование не проводилось у тех, кто имел финансовые ограничения, в итоге клинический диагноз (эпидемиологический связанный случай) установлен у 20%, в то время как, согласно распоряжению МЗ и СЗН РТ № 902, на корь должны быть протестированы все 100% случаев.

Всего в эпидемиологическом отделе ЦГСЭН района Шохмансур работают 8 специалистов, компьютерами обеспечены двое работников. Не все работники владеют достаточными навыками владения компьютером. В эпидемиологическом отделе ЦГСЭН района Шохмансур наблюдается нехватка эпидемиологов и их помощников, при этом дефицит кадров составил 35% к моменту проведения оценки.

Было обнаружено, что ЦГСЭН и центры иммунопрофилактики применяют разные формы эпидемиологических карт для расследования случаев кори, что связано с незнанием работников ЦГСЭН с действующим распоряжением МЗ и СЗН РТ № 902 и отсутствием проведения семинаров для эпидемиологов. ЦГСЭН используют общую форму эпидемиологического расследования всех случаях инфекционных заболеваний, как было указано выше из-за недостаточной информированности о действующих руководствах по ЭН за коревой инфекцией, утверждённых для применения в стране; в связи с отсутствием их доступности на официальных сайтах и недостаточным использованием онлайн платформ для обучения эпидемиологов.

Результаты опроса показали, что 5 (23%) респондентов заполняют карту профилактических прививок (форма № 063/у), 16 (73%) – участвуют в заполнении журнала регистрации инфекци-

have access to computers, and not all employees possess sufficient computer skills. Thus, there is a shortage of epidemiologists and their assistants, with a 35% staffing deficiency at the Shokhmansur District SSESS Center.

The SSESS Centers and Centers for Immunoprophylaxis also use different epidemiological forms to investigate measles cases. One of the main reasons for this discrepancy is the lack of awareness among staff about the specific guidelines outlined by the order of the MHSPP RT No. 902, as well as the absence of training seminars for epidemiologists. As a result, the SSESS Centers utilizes a general form of epidemiological investigation for all infectious disease cases due to insufficient knowledge of the current guidelines for measles infection. These guidelines are not easily accessible on official websites, and there is limited use of online platforms for training epidemiologists.

The survey findings revealed a variety of statistical forms regarding handling infectious disease-related paperwork and notification processes. Out of the respondents, 5 individuals, which constituted 23% of the total, were found to be engaged in filling out vaccination cards (Form No. 063/u). On the other hand, 16 individuals, representing 73% of the total, reported their participation in filling out an infectious diseases register (Form No. 91), whereas 19 individuals (86%) stated their involvement in completing emergency notifications about suspected infectious diseases (Form No. 075). In addition, 10 respondents, making up 45% of the total, were responsible for preparing a report on communicable diseases (State Form No. 1). It was also discovered that 20 out of 22 respondents (91%) did not encounter difficulties while filling out these forms. When diagnosing measles infection, all infectologists, 80% of family doctors, and 67% of laboratory technicians reported no issues. Furthermore, 95% of the participants confirmed they had notified the City Disinfection Station by telephone about all measles cases. Regarding time spent on

онных заболеваний (учётная форма № 91), 19 (86%) – заполняют экстренное извещение о случае инфекционного заболевания (учётная форма № 075), 10 (45%) – участвуют в подготовке отчёта об инфекционных заболеваниях (государственная форма отчёта № 1). Для 91% (20) опрошенных заполнение форм не представляет трудностей. Постановка диагноза коревой инфекции не вызывает затруднений у всех инфекционистов, у 80% семейных врачей, у 67% лаборантов. 95% опрошенных подтвердили, что оповещают по телефону о всех случаях кори Городскую дезинфекционную станцию; 32% оценили время, затрачиваемое на сбор данных, передачу, ввод, редактирование, хранение, анализ и резервное копирование данных «своевременно»; 40% затруднились ответить на данный вопрос. Сложной рабочей нагрузкой сочли 90% опрошенных, 41% респондентов отметили, что наблюдается нехватка персонала для выполнения поставленных задач. Всего 18% опрошенных выносили предложения по улучшению системы, все 100% предложений были учтены администрацией ГЦЗ. Из общего числа опрошенных 82% подтвердили, что для записи, хранения, передачи и анализа данных выделены отдельные лица. Недостаточное функционирование организации было подтверждено по следующим причинам: нехватка персонала – 82%, недостаточность фондов – 59%, нехватка запаса расходных материалов – 62%. То, что необходимо больше ресурсов для полноценной работы системы считают 32% опрошенных.

Полнота. Осмотр 286 карт показал, что среди больных коревой инфекцией данные о полностью полученных вакцинах (2 дозы) имеются только для 35% больных, 2% получили первую дозу вакцины, 19% не получали вакцину по разным причинам, информация о вакцинации 44% больных в картах была недоступна (рис. 5).

Чувствительность. Мы выявили 3 случая соответствовавших определению случая кори, не переданных в ЦГСЭН, а также 41 случай, переданный с диагнозом корь, который не соответствовал определению случая. Таким образом, при подсчёте по формуле: $\text{чувствительность} = a/(a+c)$, мы получили следующий результат:

$$a/(a+c) = 286/(286+3) = 98\%$$

Значение же ППЦ, рассчитанное по формуле: $\text{ППЦ} = a/(a+b)$, дало следующий результат:

$$a/(a+b) = 286/(286+41) = 87\%$$

Качество данных. Осмотр списка 365 больных с предварительным диагнозом «Корь» показал, что в ЦГСЭН г. Душанбе подтверждена регистрация лишь 286 случаев (78%), в связи с тем, что у 38 (10,4%) больных адрес не уточнён, что означает, что данные больные не зарегистрированы в системе как случаи кори (выпавшие). У 41 больного установлен «неподтверждённый (исключённый, опровергнутый) случай кори», в связи с установлением другого заболевания. Просмотр построчного списка больных показал, что из 286 случаев в 3 наблюдениях пол больного указан неправильно (1%), в 11 – возраст не указан (4%), в 2 – не отмечено место работы/учёбы больного (1%), в 13 – не указан контактный телефон (5%).

Эффективность. Как известно, в городе Душанбе вспышка кори была зафиксирована в январе 2022 года, на 15 неделе 2022 года зарегистрировано больше всего больных корью (рис. 6).

При содействии Детского фонда ООН (UNICEF) и финансовой поддержке Всемирного Банка в сентябре 2022 г. и в июле 2023 г. были внедрены дополнительные недели вакцинации против кори и краснухи в г. Душанбе и районах республиканского подчинения,

data-related tasks, 32% of the respondents described it as "timely," while 40% found it challenging to respond. 90% of the participants considered the workload difficult, and 41% highlighted a staff shortage to complete the assigned tasks. Notably, 18% of the respondents had proposed suggestions for improving the system, and all of these proposals were considered by the UHC administration. Additionally, 82% of the respondents verified that separate individuals were designated to record, store, transmit, and analyze data. According to the survey, the inadequate functioning of the organization was primarily attributed to the following factors: personnel shortage (82%), insufficient funding (59%), and a shortage of essential supplies (62%). Finally, 32% of the respondents expressed the opinion that more resources are required for the system to operate effectively.

Completeness. An analysis of 286 records revealed that among patients with measles infection, only 3-5% were fully vaccinated (2 doses), 2% had received the first dose of the vaccine, 19% had not received the vaccine for various reasons, and data regarding the vaccination status of 44% of the patients were not available (Fig. 5).

Sensitivity. We found three cases that fit the definition of measles but were not referred to the SSESS center. Additionally, 41 cases were referred with a diagnosis of measles that did not match the case definition. When we used the formula to calculate sensitivity ($\text{sensitivity} = a/(a+c)$), we found the sensitivity to be 98% ($\text{sensitivity} = 286/(286+3)$). The PPV value, calculated with the formula $\text{PPV} = a/(a+b)$, resulted in a PPV of 87% ($\text{PPV} = 286/(286+41)$).

Data quality. Upon reviewing the data of 365 patients initially diagnosed with measles, it was discovered that only 286 cases (78%) were confirmed at the City SSESS Center, Dushanbe. Among the unconfirmed cases, 38 patients (10.4%) did not provide their address, resulting in their registration as unconfirmed measles cases. Furthermore, 41 patients were found to have an "unconfirmed or disproved case of measles" as they were diagnosed with a different disease. A detailed analysis of the confirmed cases revealed that in 3 cases (1%), gender was incorrectly recorded. In 11 cases (4%), age was not specified; in 2 cases (1%), the patient's place of work/study was missing; and in 13 cases (5%), the contact phone number was not indicated.

Efficiency. In January 2022, a significant measles outbreak occurred in Dushanbe. The peak of measles cases was observed in the 15th week of 2022, as shown in Figure 6.

In collaboration with the UNICEF and with financial backing from the World Bank, further vaccination rollouts targeting mea-

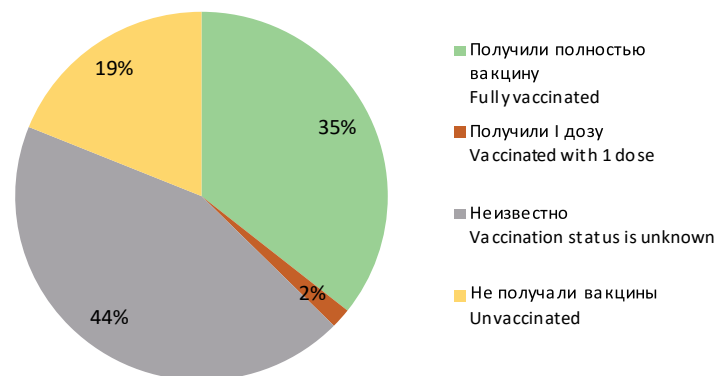


Рис. 5 Охват коревой вакциной на основе индивидуальных карт больных коревой инфекцией

Fig. 5 Measles vaccine coverage based on measles case report forms

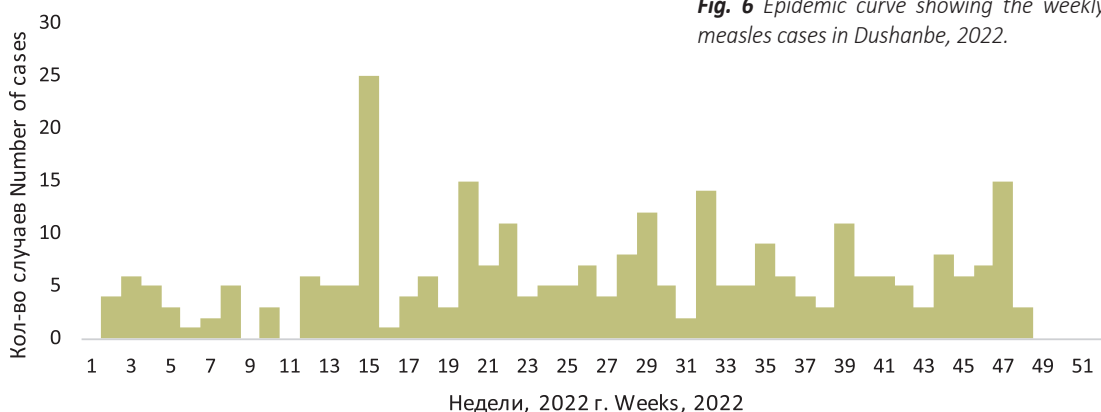


Рис. 6 Ежедневная регистрация случаев кори в г. Душанбе, 2022 г.

Fig. 6 Epidemic curve showing the weekly occurrence of confirmed measles cases in Dushanbe, 2022.

где были отмечены вспышки⁶: только к июню 2023 г. было отмечено отсутствие регистрации случаев заболевания корью.

Ресурсы для функционирования системы ЭН за корью. Из общей суммы для профилактики вакцинно-управляемых инфекций на 2021-2025 (39206620 долларов США) 61% составляет вклад Глобального альянса по вакцинам и иммунизации, 34% – за счёт бюджета страны, 2% – за счёт Всемирного Банка, 3% составляет дефицит⁷.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка системы ЭН за корью в г. Душанбе проводится впервые за последние пять лет. Система имеет сложную многоэтапную структуру, для принятия решений наблюдается нехватка кадровых и финансовых ресурсов ЦГСЭН. Передача информации в основном осуществляется в бумажном виде, что не только удлинит период её передачи в МЗ и СЗН РТ, но и ограничивает анализ данных, предоставление отчётов, хотя получено много доказательств успешного использования информационно-коммуникационных технологий в рамках проектов комплексного надзора за заболеваниями, чтобы помочь преодолеть проблемы доступа к труднодоступным группам населения [15]. Отсутствие навыков использования компьютеров ¼ работниками эпидемиологического отдела ЦГСЭН ограничивает процесс обмена информацией, формирование знаний и навыков своевременного выявления вспышек инфекционных заболеваний и реагирования на них, непрерывного совершенствования [16] в условиях ограниченных ресурсов, с которыми сталкивается система здравоохранения страны. Эпидемиологи ЦГСЭН крайне редко вовлекаются в обучение по вопросам иммунопрофилактики, не получают обновлённые руководства по ЭН, не применяют утверждённые карты эпидемиологического расследования в очаге коревой инфекции, специалисты эпидемиологических отделов плохо оснащены компьютерами и навыками работы на компьютере, вновь прибывшие работники не подготовлены к проведению расследования случаев коревой инфекции. Подтверждение диагноза лабораторией также осуществляется с задержкой, так как для постановки тестов необходим набор, как минимум, 8-10

samples and rubella were implemented in Dushanbe and the neighboring districts where outbreaks had occurred⁶. These rollouts took place in September 2022 and July 2023. It is worth noting that as of June 2023, no measles cases have been reported.

Financial support of measles ES. The breakdown of funding for preventing vaccine-preventable diseases for 2021-2025 totals USD 39,206,620. This funding is contributed as follows: 61% by the Vaccine Alliance, 34% from the country's budget, 2% from the World Bank, and 3% represents the deficit⁷.

DISCUSSION

The evaluation of the ES for measles in Dushanbe is currently being conducted for the first time in the past five years. This system has a sophisticated multi-stage structure. Unfortunately, the SSESS centers faces challenges due to insufficient human and financial resources when making decisions. Additionally, the data sharing primarily relies on paper-based methods, leading to delayed data submission to the MHSP RT. This approach also hinders data analysis and report provision. Nevertheless, numerous studies demonstrate the practical application of information and communication technologies in integrated disease surveillance projects, which aids in addressing issues related to the accessibility of hard-to-reach population groups [15]. The lack of computer skills among 75% of the employees in the epidemiological department of the SSESS is hindering the data sharing, the development of knowledge, and skills necessary for the timely detection of outbreaks of infectious diseases and response to them [16]. This is compounded by limited resources within the country's health-care system. In addition to the above, epidemiologists are not sufficiently involved in training regarding immunization issues, do not regularly receive updated ES guidelines, fail to use approved epidemiological investigation forms in cases of measles infection, and lack computer skills. Moreover, newly arrived workers are not fully prepared to conduct case investigations of measles infection. Furthermore, there are delays in laboratory confirmation of diagnoses, as testing requires a minimum of 8-10 samples.

⁶ ЮНИСЕФ, ЮНИСЕФ и Всемирный банк доставили 2,5 миллиона доз вакцины против кори и краснухи для вакцинации детей в Таджикистане. <https://www.unicef.org/tajikistan/press-releases/unicef-and-world-bank-deliver-25-million-doses-measles-and-rubella-vaccine-vaccinate>

⁷ Национальная программа иммунопрофилактики в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы от 27 февраля 2021 года, № 51. http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138964

⁶ UNICEF and the World Bank deliver 2.5 million doses of the Measles and Rubella vaccine to vaccinate children in Tajikistan. Available at: <https://www.unicef.org/tajikistan/press-releases/unicef-and-world-bank-deliver-25-million-doses-measles-and-rubella-vaccine-vaccinate>

⁷ Governmental Decree of the Republic of Tajikistan was adopted on February 27, 2021, No. 51 "On the National Immunization Program in the Republic of Tajikistan for 2021-2025." Available at: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=138962&conttype=3

образцов. Лабораторное тестирование на коревую инфекцию произведено для 80% случаев, для 20% выявлены финансовые барьеры в тестировании. В эпидемиологическом отделе ЦГСЭН отмечена нехватка кадров на 35%. Система в целом приемлема, но, по мнению медработников, требует больше ресурсов, в том числе кадровых, и фондов.

Система гибкая, адаптируется к рекомендациям ВОЗ. Однако приемлемость системы ЭН за коревой инфекцией требует совершенства, она пассивна, регистрация больных осуществляется при самообращении, эпидемиологи центров иммунизации и ЦГСЭН используют разные формы для проведения эпидемиологического расследования случаев кори. Обращение лишь 32% больных в учреждения ПМСП ставит под вопрос доверие пациентов к ним. ППЦ составила 87%, что создаёт нагрузку на службу здравоохранения. Данные об иммунизации коревой вакциной в картах 44% больных не доступны, а 19% вообще не получали вакцины, что свидетельствует о проблемах на пути к всеобщему доступу к здоровью. Качество данных также должно быть совершенствоваться. Большая часть ресурсов для профилактики вакцинно-управляемых инфекций поступает извне (63%), что делает её уязвимой. Эффективность системы для своевременного реагирования на вспышку ограничена зависимостью от внешнего финансирования.

В идеале система ЭН должна обеспечивать сбор, анализ и распространение данных своевременным, гибким, измеримым и масштабируемым образом [14, 16], но ограничения, выявленные в данном исследовании, показывают, что для достижения национальных индикаторов к 2025 году необходимо применить немало усилий. Наличие эффективной системы ЭН за корью жизненно важно для планирования, оперативного реагирования на вспышки, мониторинга и оценки мер контроля [16]. Отсутствие знаний об обновлённых распоряжениях МЗ и СЗН РТ требует размещения их на официальном сайте ведомства. Опыт, применённый в период пандемии COVID-19, показал, что адаптирование существующих платформ⁸ для обучения и обмена информацией имеет важное значение для подготовки и переподготовки кадров [18].

Ограничением данного исследования является то, что в проведении оценки использованы официальные данные, которые могут быть заниженными из-за пассивного выявления больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система ЭН за коревой инфекцией не простая, имеет сложную иерархическую структуру, система гибкая, чувствительная, приемлемость пассивна, так как регистрация больных осуществляется только при самообращении, но качество сбора информации требует улучшения, а полнота охвата иммунизацией – пересмотра подходов для достижения всеобщего доступа к иммунопрофилактике. Эффективность системы уязвима, так как зависит от внешнего финансирования, что требует привлечения кадровых ресурсов и дополнительного финансирования, предназначенного для экстренного реагирования на вспышки. Рекомендовано размещение действующих распоряжений по ЭН на официальном сайте МЗ и СЗН РТ.

Although 80% of cases were tested for measles infection, 20% faced financial obstacles to testing. Additionally, the epidemiological department of the SSESS center is experiencing a 35% staff shortage. Health workers have indicated that the system is generally acceptable but needs increased resources, including personnel and funding.

The current system is intended to be adaptable and compliant with WHO guidelines. However, ES acceptability for measles infections needs enhancement. The system is based on passive case detection, as patients are only registered upon self-referral. Epidemiologists from immunization centers and the SSESS utilize varying forms to investigate measles cases. Patients' low utilization rate (32%) of primary healthcare institutions raises doubts about the level of trust in these facilities. The current system's PPV is 87%, significantly burdening the health service. In 44% of patients, immunization data for the measles vaccine was missing, and 19% had not received it. These findings suggest obstacles to ensuring universal access to the healthcare system. Furthermore, there are issues with the quality of the data. Additionally, the system relies heavily on external funding, with 63% coming from external sources, making it highly vulnerable. This reliance on external financing hampers its ability to respond to outbreaks effectively.

The measles ES should support timely, adaptable, measurable, and expandable data gathering, analysis, and sharing [14, 16]. However, the constraints outlined in this research indicate that substantial efforts will be required to establish country-specific indicators by 2025. A robust measles ES is crucial for strategizing, responding to outbreaks, and monitoring and assessing control measures [16]. To ensure widespread awareness of the updated guidelines from the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, publishing them on the department's official website is advisable. The challenges faced during the COVID-19 pandemic have underscored the need to modify the current training and knowledge-sharing platform⁸ and highlighted the necessity for ongoing training and updating skills [18].

A limitation of this study. The evaluation relied on official data, but it is important to note that the number of patients may be higher than reported due to passive case detection.

CONCLUSION

The system for monitoring measles infections in Tajikistan has a sophisticated and intricate hierarchical structure. While the system is adaptable and responsive, it relies on passive case detection through self-referral. The quality of data collection needs enhancement, and there is a necessity to revise approaches to ensure universal access to immunization. The system's effectiveness is at risk due to its dependence on external funding and the need for human resources and additional funding for emergency response to outbreaks. It is advisable to publish current guidelines regarding the monitoring system on the official website of the MHSPP RT.

⁸ WHO. Open WHO named 2023 Learning Platform of the Year. <https://www.who.int/news/item/22-02-2023-openwho-named-2023-learning-platform-of-the-year>

⁸ WHO. Open WHO named 2023 Learning Platform of the Year. <https://www.who.int/news/item/22-02-2023-openwho-named-2023-learning-platform-of-the-year>

ЛИТЕРАТУРА

- Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *The Lancet*. 2022;399(10325):678-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02004-3)
- Leung AK, Hon KL, Leong KF, Sergi CM. Measles: A disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J*. 2018;24(5):512-20. <https://doi.org/10.12809/hkmj187470>
- Masters NB, Beck AS, Mathis AD, Leung J, Raines K, Paul P, et al. Measles virus transmission patterns and public health responses during Operation Allies Welcome: A descriptive epidemiological study. *Lancet Public Health*. 2023;8(8):618-28. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00130-5)
- Davaro RE. Measles Virus. *Viruses and the Lung: Infections and Non-Infectious Viral-Linked Lung Disorders*. 2013:71-8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40605-8_8
- Samieefar N, Mousavi S, Baghsheikhi H, Abdollahimajd F. Measles surveillance: Lessons from the COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Virology Plus*. 2023;3(2):100141. <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2023.100141>
- Durrheim DN. Measles eradication – retreating is not an option. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):e138-41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30052-9)
- Котлова ВБ, Кокорева СП, Платонова АВ. Корь вчера и сегодня. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2014;16(10):14-7.
- Davila-Payan CS, Hill A, Kayembe L, Alexander JP, Lynch M, Pallas SW. Analysis of the yearly transition function in measles disease modeling. *Statistics in Medicine*. 2023;43(3):435-51. <https://doi.org/10.1002/sim.9951>
- Levin A, Burgess C, Shendale S, Morgan W, Cw Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of measles and rubella elimination in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2023;8(7):e011526. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-011526>
- Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination – Worldwide, 2000-2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1700-5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a6>
- Gupta PC, Satapathy P, Gupta A, Sah R, Padhi BK. The fallout of the COVID-19 pandemic: Missed measles shots? – correspondence. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023;85(3):629-31. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000255>
- Ali I, Hamid S. Implications of COVID-19 and “super floods” for routine vaccination in Pakistan: The reemergence of vaccine preventable-diseases such as polio and measles. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(7):2154099. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2154099>
- Minta AA, Ferrari M, Antoni S, Portnoy A, Sbarra A, Lambert B, et al. Progress toward measles elimination – Worldwide, 2000-2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(46):1262-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7246a3>
- German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-13):1-35; quiz CE1-7.
- Kant L, Krishnan SK. Information and communication technology in disease surveillance, India: A case study. *BMC Public Health*. 2010;(Suppl 1):S11. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-S1-S11>
- Никитин ЮБ, Котюргина АС, Фёдорова ЕИ. Информационные технологии в современном медицинском образовании. *Концепт*. 2019;6:4.
- Souza CRA, Vanderlei LCM, Frias PG. Measles epidemiological surveillance system before and during the COVID-19 pandemic in Pernambuco, Brazil, 2018-2022: A descriptive evaluation. *Epidemiol Serv Saúde*. 2023;32(3):e2023545. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000300008>
- Ahmadi S, Nourmohamadzadeh Z, Amiri B. A hybrid DEMATEL and social network analysis model to identify factors affecting learners' satisfaction with MOOCs. *Heliyon*. 2023;9(7):e17894. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17894>

REFERENCES

- Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *The Lancet*. 2022;399(10325):678-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02004-3)
- Leung AK, Hon KL, Leong KF, Sergi CM. Measles: A disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J*. 2018;24(5):512-20. <https://doi.org/10.12809/hkmj187470>
- Masters NB, Beck AS, Mathis AD, Leung J, Raines K, Paul P, et al. Measles virus transmission patterns and public health responses during Operation Allies Welcome: A descriptive epidemiological study. *Lancet Public Health*. 2023;8(8):618-28. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00130-5)
- Davaro RE. Measles Virus. *Viruses and the Lung: Infections and Non-Infectious Viral-Linked Lung Disorders*. 2013:71-8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40605-8_8
- Samieefar N, Mousavi S, Baghsheikhi H, Abdollahimajd F. Measles surveillance: Lessons from the COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Virology Plus*. 2023;3(2):100141. <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2023.100141>
- Durrheim DN. Measles eradication – retreating is not an option. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):e138-41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30052-9)
- Kotlova VB, Kokoreva SP, Platonova AV. Kor' vchera i segodnya [Measles yesterday and today]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2014;10:14-7.
- Davila-Payan CS, Hill A, Kayembe L, Alexander JP, Lynch M, Pallas SW. Analysis of the yearly transition function in measles disease modeling. *Statistics in Medicine*. 2023;43(3):435-51. <https://doi.org/10.1002/sim.9951>
- Levin A, Burgess C, Shendale S, Morgan W, Cw Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of measles and rubella elimination in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2023;8(7):e011526. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-011526>
- Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination – Worldwide, 2000-2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1700-5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a6>
- Gupta PC, Satapathy P, Gupta A, Sah R, Padhi BK. The fallout of the COVID-19 pandemic: Missed measles shots? – correspondence. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023;85(3):629-31. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000255>
- Ali I, Hamid S. Implications of COVID-19 and “super floods” for routine vaccination in Pakistan: The reemergence of vaccine preventable-diseases such as polio and measles. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(7):2154099. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2154099>
- Minta AA, Ferrari M, Antoni S, Portnoy A, Sbarra A, Lambert B, et al. Progress toward measles elimination – Worldwide, 2000-2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(46):1262-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7246a3>
- German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-13):1-35; quiz CE1-7.
- Kant L, Krishnan SK. Information and communication technology in disease surveillance, India: A case study. *BMC Public Health*. 2010;(Suppl 1):S11. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-S1-S11>
- Nikitin YuB, Kotyurgina AS, Fyodorova EI. Informatsionnye tekhnologii v sovremennom meditsinskom obrazovanii [Information technologies in modern medical education]. *Kontsept*. 2019;6:4.
- Souza CRA, Vanderlei LCM, Frias PG. Measles epidemiological surveillance system before and during the COVID-19 pandemic in Pernambuco, Brazil, 2018-2022: A descriptive evaluation. *Epidemiol Serv Saúde*. 2023;32(3):e2023545. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000300008>
- Ahmadi S, Nourmohamadzadeh Z, Amiri B. A hybrid DEMATEL and social network analysis model to identify factors affecting learners' satisfaction with MOOCs. *Heliyon*. 2023;9(7):e17894. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17894>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хакимов Орифджон Ахмадходжаевич, заведующий эпидемиологическим отделом, магистрант кафедры эпидемиологии с курсом по ВИЧ-инфекции Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова; врач-эпидемиолог, Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора района Шохмансур, г. Душанбе

 AUTHORS' INFORMATION

Khakimov Orifdzhon Akhmadkhodzhaevich, Head of the Epidemiological Department, Master's Student of the Department of Epidemiology with a Course on HIV Infection, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov; Epidemiologist, Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of Shokhmansur, Dushanbe

ORCID ID: 0009-0008-3039-8159

E-mail: dxakim90@gmail.com

Тиллоева Зульфия Хабибуллоевна, врач-эпидемиолог, Городская дезинфекционная станция

Researcher ID: AEN-4626-2022

Scopus ID: 57220065383

ORCID ID: 0000-0002-7668-1688

SPIN-код: 9259-9917

E-mail: ztilloeva@gmail.com

Хорт Роберта, MD, MPH, PhD, директор, Центрально-Азиатская учебная программа по прикладной эпидемиологии

ORCID ID: 0000-0003-1810-2542

E-mail: hxw5@cdc.gov

Шарифов Раджабали Нуралиевич, заместитель главного врача, врач-эпидемиолог, Городская дезинфекционная станция; магистрант кафедры эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Researcher ID: GLR-2225-2022

ORCID ID: 0000-0003-2470-4267

SPIN-код: 7827-9350

Author ID: 1064310

E-mail: sharifovraj@gmail.com

Набилова Дилара Азизовна, MD, MPH, PhD, советник, Центрально-Азиатская учебная программа по прикладной эпидемиологии

Scopus ID: 57195684351

ORCID ID: 0000-0002-0314-2202

E-mail: hny5@cdc.gov

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

Данная оценка стала возможной благодаря программе FETP/CDC и при поддержке Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Финансовой поддержки от компаний-производителей лекарств и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Хакимов Орифджон Ахмадходжаевич**

заведующий эпидемиологическим отделом, магистрант кафедры эпидемиологии с курсом по ВИЧ-инфекции Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова; врач-эпидемиолог, Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора района Шохмансур, г. Душанбе

735140, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 22

Тел.: +992 (918) 739590

E-mail: dxakim90@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: KhOA, TZKh, NDA

Сбор материала: KhOA

Статистическая обработка данных: KhOA, TZKh

Анализ полученных данных: KhOA, TZKh, HR, ShRN, NDA

Подготовка текста: HR, ShRN, NDA

Редактирование: KhOA, TZKh

Общая ответственность: KhOA, TZKh

Поступила 25.12.23

Принята в печать 29.08.24

ORCID ID: 0009-0008-3039-8159

E-mail: dxakim90@gmail.com

Tilloeva Zulfya Khabibulloeva, Epidemiologist, City Disinfection Station

Researcher ID: AEN-4626-2022

Scopus ID: 57220065383

ORCID ID: 0000-0002-7668-1688

SPIN: 9259-9917

E-mail: ztilloeva@gmail.com

Horth Roberta, MD, MPH, PhD, Director, Central Asian Training Programme in Applied Epidemiology

ORCID ID: 0000-0003-1810-2542

E-mail: hxw5@cdc.gov

Sharifov Radzhabali Nuralievich, Deputy Chief Physician, Epidemiologist, City Disinfection Station; Master's Student of the Department of Epidemiology with the Course of HIV Infection, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

Researcher ID: GLR-2225-2022

ORCID ID: 0000-0003-2470-4267

SPIN: 7827-9350

Author ID: 1064310

E-mail: sharifovraj@gmail.com

Nabirova Dilyara Azizovna, MD, MPH, PhD, Advisor, Central Asian Training Programme in Applied Epidemiology

Scopus ID: 57195684351

ORCID ID: 0000-0002-0314-2202

E-mail: hny5@cdc.gov

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

This assessment was made possible by the FETP/CDC program and with the support of the MHSPP RT. 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:**Khakimov Orifdzhon Akhmadkhodzhaevich**

Head of the Epidemiological Department, Master's Student of the Department of Epidemiology with a Course on HIV Infection, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov; Epidemiologist, Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of Shokhmansur, Dushanbe

735140, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Ayni str., 22

Tel.: +992 (918) 739590

E-mail: dxakim90@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KhOA, TZKh, NDA

Data collection: KhOA

Statistical analysis: KhOA, TZKh

Analysis and interpretation: KhOA, TZKh, HR, ShRN, NDA

Writing the article: HR, ShRN, NDA

Critical revision of the article: KhOA, TZKh

Overall responsibility: KhOA, TZKh

Submitted 18.03.24

Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-508-518

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.Р. АХМАДЕЕВА^{1,2}, О.В. ГАЛИМОВ³, Д.Э. БАЙКОВ⁴, З.Ф. МАВЛЯНОВА⁵, О.А. КИМ⁵, Э.М. МАМЫТОВА⁶

¹ Кафедра неврологии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Академия наук Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

³ Кафедра хирургических болезней и новых технологий Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁴ Кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁵ Кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

⁶ Кафедра неврологии и клинической генетики им. А.М. Мурзалиева, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Республика Кыргызстан

Цель: сопоставить результаты изучения клинических проявлений энцефалопатии Вернике на клинических примерах с литературными данными.

Материал и методы: в представленной статье описаны два случая энцефалопатии Вернике. У данных пациенток дефицит тиамин развился на фоне бариатрических операций на желудке, которые были выполнены с целью лечения морбидного ожирения. Нами были проведены физикальный и неврологический осмотры, тщательный анализ жалоб, анамнеза, результатов клиничко-лабораторных и инструментальных данных. Авторами также был произведён электронный поиск публикаций по похожей проблеме (с ключевыми словами «Энцефалопатия Вернике после бариатрической операции») в базах данных PubMed/Medline, Scopus, Web of Science.

Результаты: представленная в данной статье патология развилась на фоне дефицита тиамин у двух пациенток после перенесённой операции на желудке – минигастрошунтирования. Ведущими у первой пациентки являлись мнестический, атактический и полиневритический синдромы, у второй – только полиневритический синдром.

Заключение: таким образом, одним из наиболее значимых выводов является то, что начальные симптомы энцефалопатии Вернике зачастую сразу не распознаются, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию грубого неврологического дефицита. Для предотвращения дальнейшего развития энцефалопатии необходимо как можно раньше начать лечение высокими дозами парентеральной заместительной терапии тиамином.

Ключевые слова: ожирение, бариатрические операции, энцефалопатия Вернике, тиамин, клинический случай.

Для цитирования: Ахмадеева ЛР, Галимов ОВ, Байков ДЭ, Мавлянова ЗФ, Ким ОА, Мамытова ЭМ. Энцефалопатия Вернике после бариатрической операции: случай из практики. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):508-18. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-508-518>

WERNICKE ENCEPHALOPATHY FOLLOWING BARIATRIC SURGERY: CASE REPORT

L.R. AKHMADEEVA^{1,2}, O.V. GALIMOV³, D.E. BAYKOV⁴, Z.F. MAVLYANOVA⁵, O.A. KIM⁵, E.M. MAMYTOVA⁶

¹ Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Academy of Sciences of Bashkortostan Republic, Ufa, Russian Federation

³ Department of Surgical Disorders and New Technologies, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁴ Department of General Surgery with Courses in Transplantology and Radiation Diagnostics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁵ Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Traditional Medicine, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

⁶ Department of Neurology and Clinical Genetics named after A.M. Murzaliyev, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

Objective: To review the signs and symptoms of Wernicke encephalopathy (WE) after bariatric surgery based on 2 case reports and a literature data analysis.

Methods: We present two case reports of WE. In these patients, thiamine deficiency developed due to bariatric gastric surgery, which was performed to treat class III obesity, formerly known as morbid obesity. The patients underwent comprehensive physical and neurological examinations; clinical, laboratory, and instrumental data were collected from medical records and analyzed. The researchers also performed a computerized search using the keywords "Wernicke encephalopathy after bariatric surgery" to find relevant publications in the PubMed/Medline, Scopus, and Web of Science databases.

Results: The presented acute neurological condition related to vitamin B1 deficiency in two patients after undergoing a weight loss surgery, specifically a mini-gastric bypass. The clinical picture in one patient was dominated by memory impairment, ataxic, and polyneuritic syndrome, while in the other, it was only polyneuritic syndrome.

Conclusion: The initial symptoms of WE are often overlooked, leading to the progression of the disease with the development of severe neurological deficits. To prevent the progression of encephalopathy, it is necessary to begin treatment with high doses of parenteral thiamine replacement therapy as early as possible.

Keywords: Obesity, bariatric surgery, Wernicke encephalopathy, thiamine, case report.

For citation: Akhmadeeva LR, Galimov OV, Baykov DE, Mavlyanova ZF, Kim OA, Mamytova EM. Entsefalopatiya Vernike posle bariatricheskoy operatsii: sluchay iz praktiki [Wernicke encephalopathy following bariatric surgery: Case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):508-18. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-508-518>

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие резко возросло количество бариатрических операций по поводу лечения морбидного ожирения, по средним оценкам проводится около 500000 оперативных вмешательств за год. Энцефалопатия Вернике является одним из острых неблагоприятных последствий данной операции, частота развития данной патологии составляет 0,6-2,2% от всех оперированных пациентов [1, 2].

Раннее выявление энцефалопатии Вернике имеет жизненно важное значение, поскольку своевременное начало терапии может вовремя восстановить неврологический дефицит (в том числе когнитивные нарушения) и предотвратить последующую инвалидизацию пациента. К сожалению, энцефалопатия Вернике часто не диагностируется предположительно потому, что данная патология относительно редка и имеет различную клиническую картину [3, 4].

Основой патогенеза энцефалопатии Вернике служит дефицит витамина В₁ – тиамина, который трансформируется в тиаминпирозинфосфат (ТПФ) и служит кофактором транскетолазы, пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. «ТПФ-зависимые ферменты участвуют в углеводном обмене – гликолизе и пентозофосфатном цикле, а также синтезе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Снижение уровня ГАМК, а также аспартата и локальный лактоацидоз, взаимосвязанный с недостатком тиамина и снижением активности ферментов ТПФ-зависимой группы, индуцируют системные биохимические изменения в нервной ткани». В результате этого повышается уязвимость нервной ткани к поражающему действию глутамата, и, как следствие, развиваются выраженные патологические изменения серого вещества в виде глиоза и демиелинизации. Процесс в большинстве случаев локализуется в области медиального гипоталамуса, червя мозжечка и ядер III, VI и VIII черепных нервов [5, 6].

Для энцефалопатии Вернике характерны высокая вариабельность и непостоянство симптоматики. Клинически данная патология, в первую очередь, проявляется психическими расстройствами, атаксией и офтальмоплегией. Также при неврологическом осмотре можно наблюдать симптомокомплекс, включающий страбизм, нистагм, парез зрения, амнезию органического характера и полинейропатию. Реже встречаются расстройства вегетативной нервной системы [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставить результаты изучения клинических проявлений энцефалопатии Вернике на клинических примерах с литературными данными.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье представлены два случая энцефалопатии Вернике. У данных пациенток, находившихся на стационарном лечении в Клинике Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), дефицит тиамина развился на фоне бариатрической операции на желудке, которая была проведена с целью лечения

INTRODUCTION

Over the last ten years, there has been a significant increase in the number of bariatric surgeries performed to treat class III obesity, with an estimated 500,000 surgeries carried out annually. One acute adverse event of this surgery is WE, which occurs in approximately 0.6-2.2% of all operated patients [1, 2].

Early diagnosis of WE is crucial as prompt therapy initiation can reverse neurological deficits, including cognitive impairment, and prevent disability progression. Unfortunately, the condition is often underdiagnosed due to its rarity and varying clinical presentation [3, 4].

WE is caused by a deficiency of thiamine, or vitamin B₁. Thiamine is converted into thiamine pyrophosphate (TPP), which acts as a cofactor for certain enzymes involved in carbohydrate metabolism and GABA synthesis. A lack of thiamine and reduced activity of TPP-dependent enzymes lead to systemic biochemical alterations in the nervous tissue, making it more vulnerable to the damaging effects of glutamate. This can result in pathological changes in the gray matter in the form of gliosis and demyelination, mainly affecting the medial hypothalamus, cerebellar vermis, and specific cranial nerve nuclei [5, 6].

WE presents with a wide range of symptoms, including altered mental status, ataxia, and ophthalmoplegia. Neurological examination may reveal strabismus, nystagmus, gaze palsy, organic amnesia, and polyneuropathy. Autonomic nervous system disorders are less common [6, 7].

PURPOSE OF THE STUDY

Review the clinical manifestations of WE using case reports and literature data.

METHODS

Two case reports of WE are presented. These patients were hospitalized at the Clinic of Bashkir State Medical University (BSMU) in Ufa, Bashkortostan, Russia. Thiamine deficiency developed in these patients as a result of bariatric gastric surgery, which was performed to treat class III obesity. The main symptoms in the first patient were memory impairment, ataxic syndrome, and sensory polyneuropathy. In the second patient, the main clinical presentation included polyneuritis syndrome. The patients underwent comprehensive physical and neurological examinations, and clinical, laboratory, and instrumental data were collected from medical records and analyzed.

The patients' informed consent for the processing of personal data was obtained.

The authors also conducted a computerized search using the keywords "Wernicke encephalopathy after bariatric surgery" in the PubMed/Medline, Scopus, and Web of Science databases.

морбидного ожирения. Ведущими у первой пациентки были амнестический, атактический синдром и полиневропатия, преимущественно сенсорная её форма. У второй пациентки ведущим был полиневритический синдром. Нами были проведены физикальный и неврологический осмотры, тщательный анализ жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных данных.

Клинические случаи, описанные в статье, представлены с информированного согласия пациенток на обработку персональных данных.

Авторами также был произведён электронный поиск публикаций по похожей проблеме (с ключевыми словами «Энцефалопатия Вернике после бариатрической операции») в базах данных PubMed/Medline, Scopus, Web of Science.

Клинические случаи

Пациентка I (34 лет) поступила в неврологическое отделение Клиники БГМУ с жалобами на остро возникшую слабость в ногах, онемение ног, невозможность самостоятельно стоять на ногах, судорожные подёргивания обеих стоп. Также отмечала снижение памяти, трудности при формулировке некоторых фраз.

Согласно анамнезу заболевания в декабре 2022 года (за 3 месяца до настоящей госпитализации) пациентке была проведена плановая операция с целью снижения массы тела – мини-гастрошунитрование по поводу морбидного ожирения. Ранний послеоперационный период прошёл без осложнений, и пациентка была выписана с клиническим улучшением под наблюдение гастроэнтеролога и хирурга по месту жительства. Пациентка отмечает возникновение периодической рвоты и диареи. Постепенно масса тела за 2 месяца снизилась с 145 кг до 100-105 кг. После тщательного опроса пациентки выяснилось, что предписанные витаминные комплексы, которые были назначены после оперативного вмешательства, регулярно не принимались, назначенную диету пациентка полностью не соблюдала. Постепенно после выписки из стационара стала отмечать незначительную шаткость походки, забывчивость и онемение в ногах, на которых внимание не акцентировалось. В феврале 2023 года возникли острые боли в правом подреберье, на УЗИ выявлены камни жёлчного пузыря. В связи с резко возникшей жёлчной коликой пациентка обратилась в приёмно-диагностическое отделение Клиники БГМУ, осмотрена хирургом, госпитализирована на оперативное лечение. Через неделю после начала лечения в отделении хирургии спонтанно возникла резкая слабость и онемение в ногах, появилось нарушение артикуляции. В связи с вышеуказанными жалобами пациентка была переведена в неврологическое отделение для дальнейшего наблюдения.

Неврологический статус: сознание ясное. Во времени и месте ориентируется хорошо. Фон настроения сниженный. Речь – лёгкая дизартрия. Зрачки равновеликие, фотореакция живая. Движение глазных яблок в полном объёме. Выявляется вертикальный и горизонтальный нистагм. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметричное, девиации языка не наблюдается. При проведении трёхглоточковой пробы не поперхивается. Сила в руках – 5 баллов, в ногах – 4 баллов, преимущественно дистально. В руках нормотония, в ногах – гипотонус. Сухожильные рефлексы в руках и ногах снижены. Пальценосовую пробу пациентка выполняла с грубой интенцией, пяточно-коленную пробу выполнить не удалось. В позу Ромберга поставить невозможно ввиду резкой слабости в ногах. Снижена глубокая и поверхностная чувствительность в дистальных отделах нижних конечностей. Патологических и менингеальных знаков нет. Ведущий синдром – амнестический со снижением памяти на недавние события, пациентка конфабу-

CASE PRESENTATIONS

Case 1

A 34-year-old female patient was admitted to the neurological department of the BSMU Clinic with complaints of acute weakness and numbness of the legs, astasis, and twitching of feet. She also had memory loss and aphasia.

The patient had previously undergone a mini-gastro surgery aimed at reducing class III obesity in December 2022, three months prior to the current hospitalization. The early postoperative period was uneventful. Due to the improvement in his clinical condition, the patient was discharged for outpatient follow-up by a gastroenterologist and surgeon at the place of residence. The patient reported occasional vomiting and diarrhea. The body weight gradually decreased from 145 kg to 100-105 kg for two months. Upon questioning, it was revealed that the patient was not completely adherent to the prescribed multivitamin supplementation (MVS) and the recommended diet following surgery. Gradually, after being discharged from the hospital, the patient noticed a slightly unsteady gait, forgetfulness, and numbness in her legs, to which no attention was paid. In February 2023, the patient experienced acute colicky pain in the right hypochondrium, and an ultrasound revealed gallstones. After being examined by a surgeon, the patient was admitted to the BSMU Clinic for surgical treatment. A week after starting treatment in the surgery department, sudden weakness and numbness in the legs developed, along with dysarthria. Considering the above clinical presentation, neurological monitoring and support were provided for the patient within a neurological specialist unit of the BSMU Clinic.

The patient physical examination revealed that the patient was alert and oriented to person, place, and time; however, she displayed symptoms of depression. Speech was characterized by mild dysarthria, impacting articulation and fluency. Pupils were equal, round, and reactive to light and accommodation. During the examination, there were no restrictions on eye movements. However, both vertical and horizontal nystagmus were observed. The trigeminal nerve trigger points were painless. The face appeared symmetric; there was no deviation of the tongue. No features of dysphagia were revealed on the 3-sip test. Muscle strength was evaluated according to the Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength, which showed grade 5 MRC in upper limbs (normal function) and grade 4 MRC distal muscle weakness in lower limbs. There was normal muscle tone in the arms and hypotonia in the legs. Tendon reflexes in the arms and legs were hypoactive. The patient performed the finger-nose test with pronounced intention tremor; the heel-to-shin test could not be performed. A Romberg test could not be performed due to severe leg weakness. Superficial and deep sensory deficits in the distal parts of the lower extremities were noted. No pathological reflexes were elicited, and no signs of meningeal irritation were detected. The primary symptoms include short-term memory loss; the patient experiences confabulation and cannot recall the doctor who examined the patient 5 minutes ago. The physical examination was thoroughly documented through video recording.

A complete blood count (CBC) shows slight increases in RBC, platelets, WBC, and ESR levels, with a slightly elevated procalcitonin (PCT). In addition, liver function tests revealed a slight increase in the levels of ALT and AST.

The patient underwent MRI in the axial, sagittal, and coronal projections, using T1, T2, T2 FLAIR, and DWI sequences. MRI

лирует, не может вспомнить врача, осматривавшего её 5 минут назад. Проведено видеопотоколирование.

Данные лабораторных методов исследования: в общем анализе крови определяются незначительные повышения уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровня СОЭ. Тромбоцит слегка повышен. В биохимическом анализе крови отмечается незначительное увеличение уровней АлАТ и АсАТ.

Данные инструментальных методов исследования: проведена МРТ головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, была описана картина косвенных признаков внутричерепной гипертензии, умеренное расширение периваскулярных пространств Робина-Вирхова I типа. На МРТ в режимах визуализации T2 WI и FLAIR определялись двусторонние симметрично расположенные гиперинтенсивные участки изменённого сигнала в сосцевидных телах, пластинках четверохолмия и в периакведуктальной области (рис. 1).

На основании жалоб, анамнеза заболевания, неврологического статуса был выставлен диагноз: Энцефалопатия Вернике, тяжёлое течение, амнестический синдром, атактический синдром, синдром нарушения глубокой и поверхностной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей.

Пациентке в отделении была назначена медикаментозная терапия: внутримышечное введение тиамина по 200 мг (50 мг/мл) 3 раза в сутки и внутримышечное введение ипидакрина по 10 мг (5 мг/мл) 2 раза в сутки.

С целью поэтапной вертилизации, адаптации работы сердечно-сосудистой системы, восстановления работы дыхательной системы, ускорения процесса ресоциализации и социальной адаптации определён реабилитационный потенциал с последующим назначением следующих реабилитационных мероприятий:

- магнитотерапия на нижние конечности;
- прессотерапия нижних конечностей на аппарате «Pulstar»;
- индивидуальная лечебная гимнастика ежедневно в течение 40-45 мин и массаж;
- механотерапия (занятия на велотренажёре и электронейростимуляция);
- лечебная гимнастика с общеразвивающими упражнениями (ОРУ);

showed indirect signs of intracranial hypertension and moderately dilated Virchow-Robin spaces. Additionally, MRI findings of the patient included bilateral symmetric and confluent T2/FLAIR hyperintensities in the mammillary bodies, midbrain tectum of the brainstem, and the periaqueductal area (Fig. 1).

WE was diagnosed based on a comprehensive clinical assessment and a detailed patient history encompassing patient complaints, medical background, and neurological examination. This diagnosis was supported by the presence of following neurological deficits such as severe memory impairment, ataxia, and superficial and deep sensory deficits in the distal parts of the lower extremities.

The patient's prescribed medication therapy includes receiving a thiamine 200 mg (50 mg/ml) intramuscular injection three times a day and an ipidacrine 10 mg (5 mg/ml) intramuscular injection two times a day.

To support the rehabilitation process and aid in the reintegration of the patient into society, an evaluation was conducted to assess the individual's potential for rehabilitation, focusing on the gradual verticalization and adaptation of the cardiovascular and respiratory systems. The rehabilitation plan included various measures to aid recovery:

- pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy;
- lymph pressotherapy with Pulstar PSX device on lower limbs
- individual therapeutic exercises and a 40-45-minute daily massage
- mechanotherapy, which involved exercises on an exercise bike and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)
- respiratory gymnastics, dynamic and static respiratory exercises
- learning to sit independently, use a wheelchair or walker, or do transfers.

Additionally, patients were engaged in a comprehensive range of general and specialized physical exercises to maintain muscle tone and regulate metabolic processes. As a result of these measures, the patient was able to sit independently, move, and stand with additional support upon discharge from the med-



Рис. 1 Двусторонние симметрично расположенные гиперинтенсивные участки изменённого сигнала в сосцевидных телах, пластинках четверохолмия и в периакведуктальной области на МР-томограммах головного мозга пациентки I

Fig 1 Case 1. T2/FLAIR brain MRI images presenting symmetric high-signal intensity alterations in the mammillary bodies, midbrain tectum of the brainstem, and the periaqueductal area

- дыхательные упражнения (ДУ) динамического и статического характера (соотношение ОРУ/ДУ – 1/1);
- обучение самостоятельному сидению, пересаживанию и вставанию с ходунками.

Далее, для постоянного тонуса мышц и нормализации обменных процессов проводились общеразвивающие и специальные упражнения (СУ) для мышц верхних и нижних конечностей (ОРУ/СУ/ДУ – 1/1/2). При выписке из отделения медицинской реабилитации пациентка самостоятельно сидела, пересаживалась и стояла с помощью дополнительной опоры, нарушения памяти практически купировались, о чём имеется повторный видеопрокол.

Пациентка II (39 лет) перенесла плановую лапароскопическую робот-ассистированную продольную резекцию желудка с целью лечения морбидного ожирения. После выписки из стационара стала отмечать обильную тошноту и рвоту сразу после употребления пищи или воды. Спустя неделю после выписки, в связи с появившимися жалобами и резким ухудшением общего самочувствия, была повторно госпитализирована в хирургическое отделение Клиники БГМУ. В отделении пациентке проводилась консервативная, симптоматическая терапия со слабopоложительной динамикой. Через неделю стационарного лечения у пациентки появилось снижение силы и чувствительности во всех конечностях, нарушение акта дефекации и мочеиспускания, возникли когнитивные нарушения, в связи с чем была осмотрена неврологом.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентируется во времени и месте хорошо. Зрачки равновеликие, фотореакция сохранена. Движение глазных яблок в полном объёме. Выявляется установочный нистагм. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сила мышц в руках снижена до 4 баллов, в ногах – снижена до 3 баллов, преимущественно дистально. В руках нормотония, в ногах – гипотонус. Сухожильные рефлексы снижены в руках и ногах одинаково. Координаторные пробы выполняет относительно удовлетворительно. В позе Ромберга не стоит. Снижена глубокая и поверхностная чувствительность в кистях и стопах. Патологических и менингеальных знаков нет. Результаты тестирования когнитивных функций по шкале MoCA – 19 баллов из 30.

MPT головного мозга: перивентрикулярно с 2 сторон по отношению к III желудочку и циркулярно вокруг водопровода мозга – тонкая полоска изменённого, гиперинтенсивного по T2 ВИ и FLAIR сигнала. Небольшая остаточная киста в медиальных отделах правого таламуса. Выявленные изменения в перивентрикулярной области и на уровне водопровода мозга носят невыраженный характер (рис. 2).

Был выставлен диагноз: Энцефалопатия Вернике с полинейропатией, лёгким периферическим тетрапарезом, когнитивными нарушениями, тазовыми нарушениями, тяжёлое течение.

Пациентке было назначено внутривенное капельное введение тиаминa 500 мг на 200 мл физиологического раствора 3 раза в сутки первые 3 дня. Далее – 250 мг тиаминa 3 раза в сутки на протяжении 5 дней. Но в результате сепсиса, развившегося на фоне бактериальной двусторонней пневмонии и энтероколита, мы наблюдали летальный исход.

ОБСУЖДЕНИЕ

Dingwall KM et al (2022) были проведены два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) в параллельных группах с целью определить оптимальную до-

ical rehabilitation department. Memory impairment also showed significant improvement.

Case 2

A 39-year-old female patient had previously undergone an elective robot-assisted sleeve gastrectomy for the treatment of class III obesity. After discharge, she experienced profuse nausea and vomiting immediately after consuming food or water. She was readmitted a week later due to the worsening of her condition to the surgical department of the BSMU Clinic. After receiving conservative, symptomatic therapy with limited improvement, the patient experienced decreased strength and sensation in all extremities, as well as bowel and bladder dysfunction and cognitive impairment, leading to the need for a neurological examination.

The physical examination revealed that the patient was alert and oriented to person, place, and time. Pupils were equal, round, and reactive to light and accommodation. During the examination, there were no restrictions on eye movements. However, some involuntary eye movements were observed. The trigeminal nerve trigger points were painless. The face appeared symmetric; there was no deviation of the tongue. No features of dysphagia or dysarthria were noted. The MRC testing scale showed grade 4 MRC muscle weakness in the upper limbs and grade 3 MRC distal muscle weakness in the lower limbs. There was normal muscle tone in the arms and hypotonia in the legs. Tendon reflexes in the arms and legs were hypoactive. The performance on the coordination test was satisfactory. The Romberg test is positive. Superficial and deep sensory deficits in the hands and feet were noted. No pathological reflexes were elicited, and no signs of meningeal irritation were detected. Mild cognitive impairment was indicated by a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test score of 19 out of 30.

T2 VI and FLAIR MRI showed slight bilateral hyperintense thin lines in the periventricular region of the III ventricle and around the cerebral aqueduct. Additionally, MRI showed a small cystic lesion in the medial parts of the right thalamus (Fig. 2).

The patient's final neuropathologic diagnosis was severe Wernicke encephalopathy with polyneuropathy, mild peripheral quadriparesis, cognitive impairment, and bowel and bladder dysfunction.

The patient was initially prescribed a 500 mg dose of thiamine in a 200 ml saline solution administered intravenously three times a day for the first 3 days. Subsequently, the dosage was reduced to 250 mg of thiamine thrice daily for 5 days. Tragically, the patient's condition deteriorated due to sepsis arising from bacterial bilateral pneumonia and enterocolitis, ultimately leading to a fatal outcome.

DISCUSSION

Dingwall KM et al (2022) conducted two randomized, double-blind, parallel-group trials to determine the preferred dose of thiamine treatment to prevent Wernicke encephalopathy during the acute phase of WE and in asymptomatic at-risk patients. Each study had a dosage regimen consisting of three parenteral thiamine doses that were allocated at a ratio of 1:1:1. Study 1 included asymptomatic At-Risk patients (n=393) who received either 100 mg daily, 100 mg thrice daily, or 300 mg thrice daily, for 3 days. Study 2 included symptomatic patients (n=127) who received either 100 mg thrice daily, 300 mg thrice daily, or 500

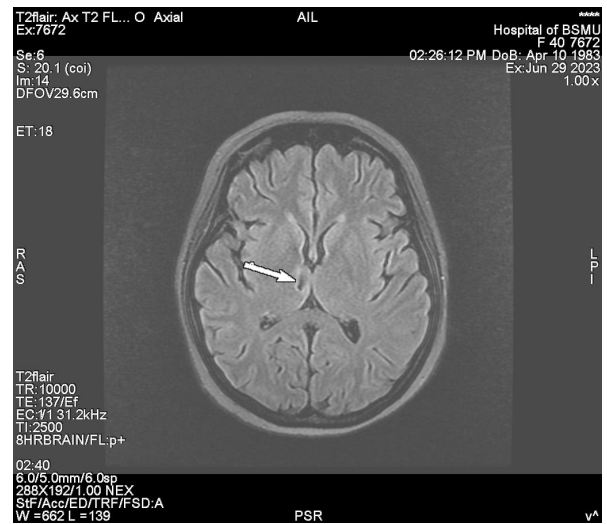


Рис. 2 Данные МРТ пациентки II с изменённым, гиперинтенсивным по T2 ВИ и FLAIR сигналом перивентрикулярно

Fig 2 Case 2. T2/FLAIR brain MRI images presenting bilateral hyperintense signal in the periventricular region of the III ventricle and the periaqueductal area

зировку тиамина, необходимую для профилактики энцефалопатии Вернике, в острую фазу заболевания и у бессимптомных, но подверженных риску пациентов. В каждом исследовании применялся режим дозирования, включающий три парентеральные дозы тиамина, которые распределялись в соотношении 1:1:1. Бессимптомные пациенты из группы риска (n=393) принимали препарат по одной из схем: 0,1 г/день, 0,1 г 3 раза в день либо 0,3 г 3 раза в день три дня. При наличии симптомов пациентам (n=127) рекомендовали принимать тиамин 0,1-0,3 г три раза в день либо 0,5 г 3 раза в день на протяжении 5 дней. Основным результатом была оценка когнитивных функций, оценённая с использованием универсальной шкалы оценки деменции Роуланда, двух субтестов Cogstate и адаптированного теста на запоминание историй. Вторичный анализ включал исследование неврологических функций (атаксия, глазодвигательные нарушения и спутанность сознания) [8]. Результаты данного исследования не показали явного преимущества высоких доз тиамина по сравнению со средними или более низкими дозами для лечения и профилактики когнитивных и неврологических нарушений, связанных с энцефалопатией Вернике за исследуемый промежуток времени. Отсутствие убедительных доказательств преимущества высоких доз тиамина по результатам проведённых исследований подтверждает суждение о том, что лечение энцефалопатии Вернике должно быть индивидуальным для конкретного пациента и включать анализ других сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на дефицит тиамина (гипомагниемия, сепсис или другие нарушения обмена веществ) [9, 10].

O'Donnell K (2017) в своём исследовании описывает клинический случай 35-летней женщины с биполярным расстройством в анамнезе и ранее перенесённой травмой брюшной полости, ставшей причиной лапароскопической операции и резекции кишечника. Пациентка обратилась в клинику по поводу продолжающихся болей в животе, ежедневной рвоты и симптомов рефлюкса. После осмотра она была направлена в отделение гастроэнтерологии, где ей провели эзофагогастродуоденоскопию и манометрию, которые показали: рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, эритематозную дуо-



mg thrice daily for 5 days. As the primary outcome, cognitive function was assessed using the Rowland Universal Dementia Assessment Scale, two Cogstate subtests, and an adapted Story Memory Recall test. Secondary analyses examined differences in neurological function, including ataxia, oculomotor abnormalities, and confusion at follow-up [8]. The study results showed no clear benefit of high-dose thiamine over intermediate or lower doses of thiamine over the time intervals examined for treating and preventing cognitive and neurological abnormalities related to WE. Nevertheless, the absence of conclusive evidence for the superiority of high-dose thiamine supports a recommendation for patient-specific treatment. It should include analyzing other conditions contributing to thiamine deficiency (hypomagnesemia, sepsis, or other metabolic disorders) [9, 10].

O'Donnell K (2017) conducted a study on a 35-year-old female patient with a history of bipolar disorder and previous abdominal trauma, which required laparoscopic surgery and bowel resection. The patient sought medical attention for persistent abdominal pain, daily vomiting, and reflux symptoms. Esophageal manometry and esophagogastroduodenoscopy revealed moderate reflux esophagitis, hiatal hernia, and erythematous duodenopathy. It was determined that the hiatal hernia caused gastroesophageal reflux disease and esophagitis, while cholelithiasis led to biliary colic. Subsequently, the patient underwent elective

денопатию. Было вынесено суждение о том, что грыжа пищеводного отверстия диафрагмы провоцирует гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и эзофагит, а жёлчнокаменная болезнь вызывает у пациентки жёлчные колики. Впоследствии женщина была госпитализирована и перенесла плановую лапароскопическую фундопликацию по Nissen, удаление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и холецистэктомии. Во время операции у неё был отмечен значительный стеатоз с гепатомегалией. Несмотря на это, операция была успешно завершена, и после операции пациентка была переведена в общую палату хирургического отделения. Пациентка сообщила врачу, что периодически выпивает несколько рюмок алкоголя в неделю. Тщательный сбор анамнеза и оценка питания показали, что пациентка сильно похудела с 180 до 154 фунтов (что соответствует потере массы тела на 15%) за последние 3 месяца перед операцией из-за частой рвоты и невозможности полноценно принимать пищу. С целью уменьшить пагубное влияние лактоацидоза и предотвратить развитие энцефалопатии Вернике было решено назначить 100 мг тиамин внутривенно в день, начиная с первого послеоперационного дня; была начата жидкая диета и продолжено внутривенное введение физиологического раствора. Биохимические показатели функции печени достигли максимума на второй день: щёлочная фосфатаза повысилась до 22 Ед/л, АлАТ – 62 Ед/л и АсАТ – 329 Ед/л. Содержание молочной кислоты колебалось от 1,0 до 1,3 ммоль/л. На 4-ый день после операции у пациентки появилась спутанность сознания и одышка, на рентгенограмме грудной клетки были обнаружены двусторонние лёгочные инфильтраты, свидетельствующие об остром респираторном дистресс-синдроме. Она была переведена в отделение интенсивной терапии и интубирована. Тяжесть состояния усугублялась тяжёлым лактоацидозом, сепсисом и почечной недостаточностью, потребовавшей постоянной заместительной почечной терапии. Низкокалорийное парентеральное питание при переводе в отделение интенсивной терапии было дополнено введением дополнительных 200 мг тиамин, чтобы избежать синдрома повторного кормления. Пациентка также продолжала получать внутривенно 100 мг тиамин. На 6-й день, учитывая стойкий лактоацидоз и невозможность определить источник сепсиса, пациентке была проведена диагностическая лапароскопия с конверсией в эксплоративную лапаротомию с обнаружением 20-30 см тёмной расширенной тощей кишки, но без признаков кровотечения, травмы или источника септического процесса в брюшной полости. Целью назначения высоких доз тиамин внутривенно было быстрое устранение лактоацидоза и снижение уровня молочной кислоты более чем на 50% в течение 8 часов (от 14,0 до 6,1 ммоль/л). Нормализация уровня молочной кислоты произошла в течение 18 часов. Три дня спустя (на 10-й день) пациентку экстубировали и прекратили непрерывную заместительную почечную терапию. Впоследствии пациентке было проведено закрытие фасции, наложение удерживающих швов, и в конечном итоге она была выписана в реабилитационное учреждение [11].

Kohnke S, Meek CL (2021) из Института метаболических наук описали клинический случай 26-летней пациентки, которая обратилась в отделение хирургии с жалобами на постоянную рвоту через шесть недель после рукавной гастропластики. При неврологическом осмотре у неё был обнаружен нистагм, астазия и нарушение походки, которые были достаточно серьёзно выражены и мешали в повседневной жизни, возникали трудности при ходьбе, чтении книг и просмотре телевизора. Был поставлен предварительный диагноз энцефалопатии Вернике. Пациентке первоначально вводили 250 мг тиамин внутривенно три раза в день, что стабилизировало её симптомы, но полностью не купировало

laparoscopic Nissen fundoplication, hiatal hernia repair, and cholecystectomy. Intraoperatively, the patient was found to have a significantly enlarged fatty liver, but the operation was successful. Postoperatively, it was discovered that the patient had been losing significant weight and consuming alcohol regularly. A nutritional assessment revealed that she had lost 15% of her weight in the three months leading up to surgery due to frequent vomiting and inability to eat a complete meal. To mitigate the risk of lactic acidosis and prevent WE, the decision was made to administer 100 mg of thiamine intravenously per day starting on the first postoperative day. Additionally, the patient was put on a liquid diet and continued to receive intravenous saline. The patient's liver enzyme levels peaked on the 2nd postoperative day, with alkaline phosphatase increasing to 22 U/l, ALT to 62 U/l, and AST to 329 U/l. The lactic acid levels ranged from 1.0 to 1.3 mmol/l. On the 4th postoperative day, the patient experienced confusion and shortness of breath, with a chest x-ray revealing bilateral pulmonary infiltrates suggestive of acute respiratory distress syndrome. The patient was transferred to the intensive care unit and intubated. The patient's condition worsened due to severe lactic acidosis, sepsis, and renal failure, requiring continuous renal replacement therapy. In the intensive care unit, low-calorie parenteral nutrition was supplemented with an additional 200 mg of thiamine to prevent refeeding syndrome. The patient also continued to receive 100 mg of thiamine intravenously. On the 6th postoperative day, the patient underwent diagnostic laparoscopy followed by exploratory laparotomy to identify the source of infection in a suspected case of sepsis accompanied by persistent lactic acidosis. The procedure revealed 20-30 cm of dark dilated jejunum without signs of bleeding, trauma, or the source of the septic process in the abdominal cavity. High-dose intravenous thiamine was given to rapidly reverse lactic acidosis and reduce lactic acid levels by more than 50% within 8 hours (from 14.0 to 6.1 mmol/l). Lactic acid levels returned to normal within 18 hours. The patient was extubated three days later (on the 10th postoperative day), and continuous renal replacement therapy was discontinued. The patient subsequently underwent fascial closure using the retention suture method and was ultimately discharged to a rehabilitation facility [11].

Kohnke S and Meek CL (2021) reported a clinical case involving a 26-year-old patient who presented to the surgical department with ongoing vomiting six weeks after undergoing gastric sleeve surgery. In a neurological examination, it was discovered that she exhibited nystagmus, astasia, and significant gait disturbances. These symptoms greatly impacted her daily life, making engaging in activities such as walking, reading, and watching television challenging. A preliminary diagnosis of WE was made. The patient was initially administered 250 mg of thiamine intravenously three times a day. This treatment helped stabilize her symptoms, although it did not fully alleviate them. More rapid clinical recovery was observed with 500 mg of thiamine three times daily, after which symptoms improved markedly within two weeks [12].

Ristad H et al (2015) conducted a meta-analysis of clinical cases of WE in the United States. The study included post-bariatric surgery patients who were diagnosed with two or more of the following criteria: altered mental status, eye movement abnormalities, ataxia, and nutritional deficiency. Out of the 205,000 surgeries that were performed, 104 patients developed WE as a complication. In 94% of cases, hospital admissions for this condition occurred within 6 months after surgery. Vomiting was iden-

их. Более быстрый клинический прогресс был при введении 500 мг тиамин три раза в сутки, после чего симптомы заметно улучшились в течение двух недель [12].

Risstad H et al (2015) провели мета-анализ клинических случаев развития энцефалопатии Вернике в США. Критериями включения были пациенты после бариатрической операции, которым был поставлен диагноз по наличию двух или более признаков: изменение психического статуса, нарушения движения глаз, атаксия и дефицит питания. Среди 205000 проведённых операций осложнение в виде энцефалопатии Вернике развилось у 104 пациентов. Госпитализация по поводу данной патологии произошла в течение 6 месяцев после операции в 94% случаях. Самым частым фактором риска была рвота (90%), которая продолжалась в среднем 21 день до поступления в стационар. МРТ головного мозга выявила поражения, характерные для энцефалопатии Вернике, лишь в 47% случаев. Неполное выздоровление и сохранение неврологического дефицита наблюдалось в 49% случаев: частыми последствиями были нарушения памяти и походки [13].

Raziel A (2012) из Израильского центра бариатрической хирургии пришёл к выводу, что риск развития энцефалопатии Вернике зависит также от типа выполненной бариатрической операции. Лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка и вертикальная бандажированная гастропластика, как правило, вызывают меньше побочных эффектов, чем такие операции, как лапароскопическое желудочное шунтирование и билиопанкреатическое отведение. Лапароскопическая рукавная резекция желудка приводит к меньшему дефициту питательных веществ в первые 2 года после операции по сравнению с лапароскопическим желудочным шунтированием. Сообщается, что клиницистам всегда следует тщательно контролировать уровень тиамин до и после операции, а тиамин добавку следует назначать перед операцией пациентам с низким уровнем витамина B1 в крови и сразу после операции всем пациентам до достижения целевого уровня. По статистике, введение тиамин на ранней стадии энцефалопатии Вернике ведёт к полному клиническому выздоровлению пациентов и регрессу неврологической симптоматики. В Израильском центре бариатрической хирургии все пациенты проходят тщательное обследование перед операцией мультидисциплинарной командой, включающей в себя бариатрического хирурга, диетолога, психолога и эндокринолога. Наблюдение проводится каждые 3 месяца в течение первого года после операции и один раз в год в последующий период. Всем пациентам назначают поливитаминную поддержку на первый год после операции. В дополнение к физикальному обследованию, анализам крови и оценке сопутствующих заболеваний, пациенты находятся под пристальным вниманием диетолога и психотерапевта и участвуют в когнитивно-поведенческой терапии [14].

Таким образом, одним из наиболее значимых выводов в настоящем обзоре является то, что начальные симптомы энцефалопатии Вернике зачастую сразу не распознаются, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию грубого неврологического дефицита. Для предотвращения дальнейшего развития энцефалопатии необходимо как можно раньше начать лечение высокими дозами парентеральной заместительной терапии тиамин. По данным Европейской Федерации неврологических обществ (EFNS) и Королевского колледжа врачей (Royal College of Physicians), тиамин следует вводить парентерально по 500 мг 3 раза в сутки до исчезновения симптомов. Кроме того, профилактика ранних признаков и симптомов энцефалопатии Вернике достигается только при использовании парентеральных витаминных добавок, поскольку пероральные препараты не всасываются в должной степени. Более того, в бариатрической хирургии всегда

тифified as the most prevalent risk factor, occurring in 90% of cases for an average of 21 days before hospital admission. However, brain MRI scans detected lesions characteristic of WE in only 47% of the cases. Furthermore, 49% of cases exhibited incomplete recovery and persistent neurological deficits, with memory impairment and gait disturbances being frequently anticipated outcomes [13].

Raziel A (2012) suggested that the risk of developing WE depends on the type of bariatric surgery performed. Thus, laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) and vertical banded gastroplasty (VGB) generally have fewer side effects than procedures such as laparoscopic gastric bypass (LGB) and biliopancreatic diversion (BPD). Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) results in fewer nutritional deficiencies in the first 2 years after surgery compared with LGB. It is recommended that clinicians carefully monitor thiamine levels before and after surgery. Preoperative thiamine supplementation should be given to patients with low blood levels of vitamin B1, and all patients should receive thiamine immediately after surgery until target levels are achieved. Administering thiamine at the early stage of WE was statistically proven to lead to complete clinical recovery in patients with reduced neurological symptoms. Before any bariatric surgery at the Israeli Center for Bariatric Surgery at Assia Bariatric at the Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel, every patient goes through a detailed examination conducted by a diverse team of experts. This team includes a bariatric surgeon, nutritionist, psychologist, and endocrinologist. Patients are scheduled for follow-up appointments every 3 months in the first year following surgery. After the first year, follow-up appointments are scheduled once a year. Following surgery, all patients are advised to take multivitamin supplements for the first year to support their recovery. As part of the comprehensive care plan, patients undergo a thorough physical examination, blood tests, and evaluation for any comorbidities. Additionally, they receive personalized guidance from a nutritionist and psychotherapist and engage in cognitive behavioral therapy (CBT) to address their specific needs [14].

This review uncovered a crucial discovery: the early symptoms of WE are frequently overlooked, resulting in the advancement of the illness complicated with severe neurological deficits. To prevent worsening encephalopathy, it is crucial to start treatment with high doses of intravenous thiamine replacement therapy as soon as possible. As per the guidelines from the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Royal College of Physicians, it is recommended to administer thiamine intravenously at a dosage of 500 mg three times a day until the symptoms subside. It is important to remember that early signs and symptoms of WE can only be prevented with parenteral (intravenous or intramuscular) vitamin supplements, as oral medications are not absorbed well. Moreover, in the context of bariatric surgery, it is crucial to adhere to international recommendations for prophylactic vitamin therapy to prevent patients from developing WE [15].

Several factors influenced the development of WE in our patients. These factors included postoperative vomiting and diarrhea, which led to inadequate intake of thiamine, poor adherence to the prescribed diet, and failure to recognize the development of neurological deficits due to their subtle nature. Given the potential for developing WE following bariatric surgery, it is crucial to engage the expertise of neurologists in caring for these patients preoperatively and in the immediate postoperative period. Consistent evaluation by a neurologist can aid in the early

важно проводить профилактическую витаминотерапию в соответствии с международными рекомендациями, чтобы предотвратить развитие у пациентов энцефалопатии Вернике [15].

Развитию энцефалопатии Вернике у наших пациенток способствовали следующие факторы: рвота и диарея в послеоперационном периоде, способствующие недостаточному поступлению тиамина, низкая комплаентность – несоблюдение предписанной диеты, игнорирование развития неврологического дефицита ввиду его стёртого характера. В связи с риском развития такого неблагоприятного последствия после бариатрической операции необходимо дополнительно подключать неврологов к ведению данных пациентов до оперативного вмешательства и непосредственно после. Динамическое наблюдение неврологом может выявить ранние симптомы энцефалопатии, что позволит начать своевременную терапию при её необходимости, чтобы остановить прогрессирование неврологического дефицита. Также необходимо учитывать тот факт, что клинические неврологические нарушения после операции могут иметь неявный характер ввиду общего состояния больного на фоне перенесённого оперативного вмешательства [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространённость морбидного ожирения стремительно растёт во всём мире, и бариатрическая операция, несмотря на её сопряжённость с риском развития послеоперационных осложнений, показала наиболее высокую эффективность в лечении данной патологии. В целом, операция на желудке сама по себе не является причиной развития энцефалопатии Вернике. Однако, у пациентов с определёнными факторами риска, включая алкогольную зависимость или недоедание, может быть повышен риск развития этой патологии. В настоящее время даже самые современные методики, такие как рукавная гастропластика или введение внутривентрикулярного баллона, могут спровоцировать развитие энцефалопатии Вернике, поэтому в послеоперационном периоде пациент нуждается в комплексной и длительной реабилитации, необходимо строго соблюдать предписанную диету и приём соответствующих витаминов. Таким образом, представленная в данной статье проблема, безусловно, заслуживает особого внимания и дальнейшего детального изучения.

detection of encephalopathy symptoms, enabling prompt intervention, if needed, to prevent the advancement of neurological impairments. Additionally, the patient's neurological symptoms may be challenging to detect due to the overall poor health status of postoperative patients [16].

CONCLUSION

The prevalence of class III obesity is rapidly increasing worldwide, and while bariatric surgery is effective in treating this condition, it carries the risk of postoperative complications. Weight loss surgery alone is generally not a direct cause of WE. However, patients with specific risk factors such as alcohol abuse or malnutrition may have an increased susceptibility to developing this condition. Even with modern surgical techniques like sleeve gastrectomy or intragastric balloon placement, there is still a risk of WE. Therefore, postoperative patients require comprehensive and long-term rehabilitation, strict diet adherence, and appropriate vitamin supplementation. This issue highlighted in the article merits special attention and further in-depth research.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Влияние хирургического лечения морбидного ожирения на заболевания суставов. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):70-6. <https://doi.org/10.14341/probl13258>
2. Неймарк АЕ, Лапшина СЕ, Молоткова МА. Энцефалопатия Вернике после продольной резекции желудка. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):158-62. <https://doi.org/10.14341/omet12965>
3. Емельянова ЭА, Асекритова АС, Семенова ТИ, Николаева КМ. Энцефалопатия Вернике: наблюдения из практики. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6:208-9.
4. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28(7):2060-8. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>
5. Сердюк АВ, Ковражкина ЕА, Абрамова НГ. Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза: клинический обзор. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):44-7.
6. Рамазанов ГР, Ковалёва ЭА, Степанов ВН, Коригова ХВ, Шевченко ЕВ, Забродская ЯВ, и др. Клинические случаи энцефалопатии Вернике. *Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):292-7.

REFERENCES

1. Panevin TS, Zotkin EG, Lila AM. Vliyanie khirurgicheskogo lecheniya morbidnogo ozhireniya na zabolevaniya sustavov [Impact of surgical treatment of morbid obesity on joint diseases]. *Problemy endokrinologii*. 2023;69(4):70-6. <https://doi.org/10.14341/probl13258>
2. Neymark AE, Lapshina SE, Molotkova MA. Entsefalopatiya Vernike posle prodol'noy rezektsii zheludka [Wernicke encephalopathy after sleeve gastrectomy]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2023;20(2):158-62. <https://doi.org/10.14341/omet12965>
3. Emelyanova EA, Asekritova AS, Semyonova TI, Nikolaeva KM. Entsefalopatiya Vernike: nablyudeniya iz praktiki [Wernicke encephalopathy: Observations from practice]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;6:208-9.
4. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28(7):2060-8. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>
5. Serdyuk AV, Kovrazhkina EA, Abramova NG. Sluchay entsefalopatii Vernike nealkogol'nogo genеза: klinicheskiy obzor [A case of Wernicke encephalopathy of non-alcoholic origin: A clinical review]. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):44-7.
6. Ramazanov GR, Kovalyova EA, Stepanov VN, Korigova KhV, Shevchenko EV, Zabrodskaya YaV, i dr. Klinicheskie sluchai entsefalopatii Vernike [Clinical cases of Wernicke encephalopathy]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2020;9(2):292-7.

7. Kudru CU, Nagiri SK, Rao S. Wernicke's encephalopathy in a patient with gastric carcinoma: A diagnosis not to miss. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203511. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203511>
8. Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Research.* 2022;46(6):1133-47. <https://doi.org/10.1111/acer.14843>
9. Roilides I, Vasilaki K, Xinias I, Iosifidis E, Antachopoulos C, Roilides E. Thiamine deficiency in a child with short bowel syndrome and review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol.* 2019;22(5):493-9. <https://doi.org/10.5223/Pghn.2019.22.5.493>
10. Karakonstantis S, Galani D, Korela D, Maragou S, Arna D, Basta M. Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. *Nutr Neurosci.* 2020;23(5):384-6. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.150796>
11. O'Donnell K. Lactic acidosis: A lesser known side effect of thiamine deficiency. *Nutrition Issues in Gastroenterology.* 2017;161:24-32.
12. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(1):38-46. <https://doi.org/10.1177/0004563220939604>
13. Risstad H, Sjøvik TT, Engström M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsén MF, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015;150(4):352-61. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3579>
14. Raziel A. Thiamine deficiency after bariatric surgery may lead to Wernicke encephalopathy. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(11):692-4.
15. Сиволап ЮП, Дамулин ИВ. Синдром Вернике-Корсакова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;4:76-80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-80>
16. Мамытова ЭМ, Токтогазиев БТ, Кубатбеков РК. Клинический случай диагностики энцефалопатии Вернике у женщины после бариатрической операции. *Здравоохранение Кыргызстана.* 2022;3:124-9.
7. Kudru CU, Nagiri SK, Rao S. Wernicke's encephalopathy in a patient with gastric carcinoma: A diagnosis not to miss. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203511. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203511>
8. Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Research.* 2022;46(6):1133-47. <https://doi.org/10.1111/acer.14843>
9. Roilides I, Vasilaki K, Xinias I, Iosifidis E, Antachopoulos C, Roilides E. Thiamine deficiency in A child with short bowel syndrome and review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol.* 2019;22(5):493-9. <https://doi.org/10.5223/Pghn.2019.22.5.493>
10. Karakonstantis S, Galani D, Korela D, Maragou S, Arna D, Basta M. Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. *Nutr Neurosci.* 2020;23(5):384-6. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.150796>
11. O'Donnell K. Lactic acidosis: A lesser known side effect of thiamine deficiency. *Nutrition Issues in Gastroenterology.* 2017;161:24-32.
12. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(1):38-46. <https://doi.org/10.1177/0004563220939604>
13. Risstad H, Sjøvik TT, Engström M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsén MF, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015;150(4):352-61. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3579>
14. Raziel A. Thiamine deficiency after bariatric surgery may lead to Wernicke encephalopathy. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(11):692-4.
15. Sivolap YuP, Damulin IV. Sindrom Vernike-Korsakova [Wernicke-Korsakoff syndrome]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika.* 2014;4:76-80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-80>
16. Mamytova EM, Toktogaziev BT, Kubatbekov RK. Klinicheskiy sluchay diagnostiki entsefalopatii Vernike u zhenshchiny posle bariatricheskoy operatsii [Clinical case of diagnosis of Wernicke encephalopathy in a woman after bariatric surgery]. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana.* 2022;3:124-9.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмадеева Лейла Ринатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; профессор Академии наук Республики Башкортостан
 Researcher ID: G-2624-2017
 Scopus ID: 6505927195
 ORCID ID: 0000-00002-1177-6424
 SPIN-код: 1601-6079
 Author ID: 96815
 E-mail: Leila_ufa@mail.ru

Галимов Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет
 Researcher ID: B-8212-2018
 Scopus ID: 7003825111
 ORCID ID: 0000-0003-4832-1682
 SPIN-код: 8529-5508
 Author ID: 128022
 E-mail: galimovov@mail.ru

Байков Денис Энверович, профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет
 ORCID ID: 0000-0002-3210-6593
 E-mail: d-baikov@mail.ru

Мавлянова Зилола Фархадовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины, Самаркандский государственный медицинский университет
 Scopus ID: 5722406396
 ORCID ID: 0000-0001-7862-2625
 E-mail: reab.sammi@mail.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Akhmadeeva Leyla Rinatovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; Professor of the Academy of Sciences of Bashkortostan Republic
 Researcher ID: G-2624-2017
 Scopus ID: 6505927195
 ORCID ID: 0000-00002-1177-6424
 SPIN: 1601-6079
 Author ID: 96815
 E-mail: Leila_ufa@mail.ru

Galimov Oleg Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and New Technologies, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University
 Researcher ID: B-8212-2018
 Scopus ID: 7003825111
 ORCID ID: 0000-0003-4832-1682
 SPIN: 8529-5508
 Author ID: 128022
 E-mail: galimovov@mail.ru

Baykov Denis Enverovich, Professor of the Department of General Surgery with Courses in Transplantology and Radiation Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University
 ORCID ID: 0000-0002-3210-6593
 E-mail: d-baikov@mail.ru

Mavlyanova Zilola Farkhadovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Traditional Medicine, Samarkand State Medical University
 Scopus ID: 5722406396
 ORCID ID: 0000-0001-7862-2625
 E-mail: reab.sammi@mail.ru

Ким Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины, Самаркандский государственный медицинский университет
Scopus ID: 57220093236
ORCID: 0000-0003-1987-9505
E-mail: olanten@mail.ru

Мамытова Элмира Миталиповна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и клинической генетики им. А.М. Мурзалиева, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Researcher ID: G-4653-2017
Scopus ID: 55622855400
ORCID ID: 0000-0002-4322-5555
SPIN-код: 4657-4393
Author ID: 842115
E-mail: elmiramamytova@yahoo.com

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Башкирского государственного медицинского университета в рамках программы «Приоритет 2030». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствуют

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мавлянова Зилола Фархадовна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины, Самаркандский государственный медицинский университет

140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18
Тел.: +998 (915) 229391
E-mail: reab.sammi@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АЛР, БДЭ
Сбор материала: ГОВ, МЭМ
Анализ полученных данных: ГОВ, БДЭ, КОА
Подготовка текста: ГОВ, МЭМ
Редактирование: АЛР, БДЭ, МЗФ, КОА
Общая ответственность: АЛР, МЗФ

Поступила 12.03.24
Принята в печать 29.08.24

Kim Olga Anatolievna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Traditional Medicine, Samarkand State Medical University
Scopus ID: 57220093236
ORCID: 0000-0003-1987-9505
E-mail: olanten@mail.ru

Mamytova Elmira Mitalipovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Clinical Genetics named after A.M. Murzaliev, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Researcher ID: G-4653-2017
Scopus ID: 55622855400
ORCID ID: 0000-0002-4322-5555
SPIN: 4657-4393
Author ID: 842115
E-mail: elmiramamytova@yahoo.com

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

The work was carried out in accordance with the research plan of Bashkir State Medical University within the framework of the "Priority 2030" program. 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:

Mavlyanova Zilola Farkhadovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Traditional Medicine, Samarkand State Medical University

140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur str., 18
Tel.: +998 (915) 229391
E-mail: reab.sammi@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ALR, BDE
Data collection: GOV, MEM
Analysis and interpretation: GOV, BDE, KOA
Writing the article: GOV, MEM
Critical revision of the article: ALR, BDE, MZF, KOA
Overall responsibility: ALR, MZF

Submitted 12.03.24
Accepted 29.08.24



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-519-526

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ СТОПЫ МЕСТНО-ПЛАСТИЧЕСКИМ СПОСОБОМ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М.Ф. ФАЙЗУЛЛАЕВА¹, У.А. КУРБАНОВ^{1,2}, М.С. ОДИНАЕВА³, И.С. САИДОВ³, Д.К. МУРОДОВ³

¹ Кафедра хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Хатлонский государственный медицинский университет, Дангара, Республика Таджикистан

³ Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

Среди всех разновидностей трофических язв распространённость нейрогенных язв достаточно низка и составляет всего лишь 1%. Несмотря на небольшой процент их встречаемости, лечение последних остаётся сложной и до конца нерешённой проблемой реконструктивно-пластической хирургии. В статье проанализирован клинический случай нейротрофической язвы в области стопы у пациентки 25 лет. Больной выполнено круговое иссечение язвы до здоровых тканей, перемещение лоскута на место дефекта местно-пластическим способом в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК), что позволило в конечном счёте избежать осложнений и рецидивов.

Ключевые слова: нейротрофическая язва, дефект покровных тканей области стопы, местно-пластические способы, перемещение лоскута, внутривенное лазерное облучение крови, клинический случай.

Для цитирования: Файзуллаева МФ, Курбанов УА, Одинаева МС, Саидов ИС, Муродов ДК. Комплексный подход в хирургическом лечении нейротрофической язвы стопы местно-пластическим способом: случай из практики. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):519-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-519-526>

COMPREHENSIVE APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF NEUROTROPHIC FOOT ULCER BY LOCAL PLASTIC METHOD: CASE REPORT

M.F. FAYZULLAEVA¹, U.A. KURBANOV^{1,2}, M.S. ODINAEVA³, I.S. SAIDOV³, D.K. MURODOV³

¹ Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Khatlon State Medical University, Dangara, Republic of Tajikistan

³ Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Among all types of trophic ulcers, the prevalence of neurogenic ones is relatively low, comprising only 1%, but despite its low occurrence rate, treating it remains a complex and unresolved problem of reconstructive plastic surgery. This paper analyzes a clinical case of a neurotrophic foot ulcer in a 25-year-old female patient. The patient underwent circular excision of the ulcer to healthy tissues and transfer of the flap to the defect site using a local plastic method in combination with intravenous laser blood irradiation (ILBI), which ultimately allowed to avoid complications and relapses.

Keywords: Neurotrophic ulcer, soft tissue defect of the foot, local plastic methods, flap transfer, intravenous laser blood irradiation, case report.

For citation: Fayzullaeva MF, Kurbanov UA, Odinaeva MS, Saidov IS, Murodov DK. Kompleksnyy podkhod v khirurgicheskom lechenii neyrotroficheskoy yazyvy stopy mestno-plasticheskim sposobom: sluchay iz praktiki [Comprehensive approach to surgical treatment of neurotrophic foot ulcer by local plastic method: Case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):519-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-519-526>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многовековую историю, проблема трофических язв мягких тканей стопы не только не утратила своего значения, но, напротив, актуальность её в современной медицине неуклонно возрастает [1].

По данным литературных источников, наиболее частыми причинами возникновения нейротрофических язв в области стопы могут быть перенесённые травмы позвоночника, заболевания спинного мозга и периферических нервов, а также аномалии развития позвоночника и нижних конечностей [2-6].

INTRODUCTION

Despite its centuries-old history, the problem of trophic foot ulcers has not lost its significance, but, on the contrary, its relevance in modern medicine is steadily increasing [1].

According to literary sources, the most common causes of neurotrophic foot ulcers are previous spinal injuries, spinal cord and peripheral nerve diseases, and developmental anomalies of the spine and lower limbs [2-6].

According to the classification by Kovalyova NS and Zabaznov KG (2019), among all types of trophic ulcers, the prevalence of

Согласно классификации, представленной Ковалёвой НС и Забазновым КГ (2019), среди всех разновидностей трофических язв, распространённость язв нейрогенного генеза достаточно низка и составляет всего лишь 1%. Авторы констатируют, что, несмотря на небольшой процент встречаемости «нейротрофических язв нижних конечностей, проблема их лечения независимо от разнообразия разновидностей способов остаётся сложной и до конца нерешённой проблемой» [6] реконструктивно-пластической хирургии.

Лечение трофических язв нейрогенного происхождения не всегда заканчивается успехом, особенно представляют сложности язвы, локализирующиеся на подошвенной части стопы. Ввиду особенностей покровных тканей стопы и их плотного строения, сложно провести замещение дефекта аналогичной прочной тканью. Кроме того, язвы, располагающиеся в опорных точках подошвенной части стопы, подвергаются постоянным механическим нагрузкам. В связи с этим, после проведённого хирургического восстановления повреждённой ткани денервированная область, лишённая чувствительности, требует особого комплексного ухода.

Длительно незаживающая раневая поверхность в области мягких тканей при нейротрофических язвах, как отмечают Шихалева НГ с соавт. (2011), это всего лишь видимая кожная рана, это только вершина айсберга, а 70% дефекта находится намного глубже [5]. Такая рана имеет значительную глубину, и её дном могут быть мышцы, сухожилия и даже кости. Характерные особенности этих ран – это постоянные скудные серозные, иногда гнойные выделения, имеющие место вялые грануляции, а также склонность к рецидивированию [8].

На сегодняшний день, благодаря широкому ассортименту лекарственных препаратов, при ежедневных адекватных перевязках, консервативная терапия помогает уменьшить объём язвы, иногда даже приводит к временному выздоровлению, однако, как показывает практика, несмотря на все усилия, рецидив становится неизбежен.

Существует множество вариантов закрытия дефектов, однако нет системного комплексного подхода в хирургическом лечении язв нейрогенного происхождения.

Клинический случай

Пациентка дала своё информированное согласие на обработку своих персональных данных.

В 2020 году в отделение реконструктивной и пластической микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии поступила больная 25 лет с жалобами на дефект кожного покрова у основания первого пальца правой стопы, на скудные серозные выделения на протяжении длительного времени. Из анамнеза выяснилось, что с шестилетнего возраста пациентка многократно перенесла ортопедические операции (более 10 раз). Годом ранее у больной появилась рана небольшого размера в области правой стопы у основания I фаланги большого пальца. В течение шести месяцев пациентка получала консервативную терапию в домашних условиях, но безуспешно, рана не заживала.

В 2019 году больной было проведено иссечение язвы и ушивание дефекта местными тканями, но с течением времени заживление раны не произошло, и на её месте образовалась рана более объёмного размера. Пациентка в течение девяти месяцев после операции проводила перевязку раневой поверхности в домашних условиях различными лекарственными средствами, что не привело к заживлению. В момент обследования было выявлено сопутствующее заболевание – миелодисплазия каудальной части

нейрогенных язв является относительно низкой и составляет всего лишь 1%. Авторы заявляют, что, несмотря на низкую частоту возникновения «нейротрофических язв нижних конечностей, проблема их лечения, независимо от разнообразия доступных методов, остаётся сложной и нерешённой» [6] реконструктивной пластической хирургии.

Лечение нейрогенных трофических язв не всегда успешное, а лечение язв, локализованных на подошвенной поверхности стопы, особенно затруднено. Из-за особенностей строения подошвенной поверхности и её плотной структуры, сложно замещать дефект аналогичной прочной тканью. Кроме того, язвы, расположенные в опорных точках подошвенной поверхности стопы, подвергаются постоянным механическим нагрузкам. В связи с этим, после проведённого хирургического восстановления повреждённой ткани денервированная область, лишённая чувствительности, требует особого комплексного ухода.

Видимая кожная рана при нейрогенных трофических язвах с длительным незаживающим дефектом, как отмечают Шихалева НГ с соавт. (2011), это только вершина айсберга, а 70% дефекта находится намного глубже [5]. Такая рана имеет значительную глубину, и её дном могут быть мышцы, сухожилия и даже кости. Характерные особенности этих ран – это постоянные скудные серозные, иногда гнойные выделения, имеющие место вялые грануляции, а также склонность к рецидивированию [8].

Сегодня, благодаря широкому ассортименту лекарственных препаратов, при ежедневных адекватных перевязках, консервативная терапия помогает уменьшить объём язвы, иногда даже приводит к временному выздоровлению, однако, как показывает практика, несмотря на все усилия, рецидив становится неизбежен.

Существует множество вариантов закрытия дефектов, однако нет системного комплексного подхода в хирургическом лечении язв нейрогенного происхождения.

Clinical case

The patient signed an informed consent form to process her personal data.

In 2020, a 25-year-old female patient was admitted to the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery with complaints of a skin defect at the base of the right big toe and scanty serous discharge over a long period. The anamnesis revealed that since the age of six, the patient had undergone multiple orthopedic surgeries (more than ten times). A year earlier, the patient developed a small wound in the area of the base of the proximal phalanx of the right big toe. For six months, the patient received conservative therapy at home, which was not successful, as the wound did not heal.

In 2019, the patient underwent excision of the ulcer and closing of the defect with local tissues, but over time, the wound did not heal, and a larger wound formed in its place. The patient used to dress the wound surface at home with various medications for nine months after the operation, which did not lead to healing. During the examination she was diagnosed with concomitant diseases: myelodysplasia of the caudal part of the spine, clubbed foot, and a bilateral flat-footed deformity with valgus.

When examining the right and left lower limbs, a developmental anomaly of the foot and toes was discovered, which resulted in the shortening and displacement of the middle phalanges of the right foot toes. X-ray of the right foot in the metatarsal region showed the X-shaped alignment of the Kirschner wires and the fixation plates between the calcaneus and talus. At the base of the big toe, a skin defect measuring 2.5×2.0 cm the depth of which reached the subcutaneous fat and maceration of the skin

позвоночника, косолапость и двухсторонняя деформация по типу плосковальгусных стоп.

При осмотре правой и левой нижних конечностей наблюдалась аномалия развития стопы и пальцев, выраженная в виде укорочения и смещения средних фаланг костей правой стопы. На рентгенографии правой стопы в метатарзальной области визуализировалась Х-образное расположение спиц Киршнера и фиксация пластинами между пяточной и таранной костями. У основания первого пальца отмечался дефект кожи размером 2,5×2,0 см и мацерация кожи вокруг раны, глубина которой доходила до подкожной жировой клетчатки. Гнойного выделения из раны не отмечалось (рис. 1, 2). Пульс на артериях нижней конечности был отчётливый. Патологических процессов в костной структуре не наблюдалось.

Из-за длительного течения раневого процесса было проведено гистологическое исследование раны, в заключении которого отмечен фиброз мягких тканей с выраженным воспалительным процессом с множественными сосудами, атипичные клетки не выявлены. После проведения лабораторных исследований пациентке в плановом порядке была выполнена операция по устранению трофической язвы.

Операция проведена под общим эндотрахеальным наркозом. После предварительной разметки (рис. 3) было выполнено круговое иссечение раны до здоровых тканей (рис. 4), глубина санации трофической язвы доходила до метатарзальной кости I пальца с иссечением изменённых тканей. Следует отметить, что

around the wound were found. There was no purulent discharge from the wound (Fig. 1, 2). The pulse in the arteries of the lower limbs was distinct. No pathological processes were observed in the patient's bones.

Due to the long course of the wound, a histological examination of the wound was carried out, which showed fibrosis of soft tissues and a pronounced inflammatory process with numerous blood vessels. Atypical cells were not detected. After laboratory tests, the patient underwent surgery to eliminate the trophic ulcer.

The operation was performed under general endotracheal anesthesia. After preliminary marking (Fig. 3), a circular excision of the wound to healthy tissues was carried out (Fig. 4), and the depth of trophic ulcer sanitation reached the metatarsal bone of the first toe with excision of altered tissues. It should be noted that before excision, the size of the trophic ulcer was within 2.5×2.0 cm. After complete excision of non-viable tissues, the wound size increased to 3.0×2.5 cm. To cover the defect on the medial surface of the right foot, a bilobed flap was used (Fig. 5, 6).

The immediate postoperative period was uneventful; the blood supply to the transferred flap was compensated. However, due to the long-term course of the chronic inflammatory wound process, the next day after the operation, body temperature increased to 38°C, and tissue tension in the interdigital space of the



Рис. 1, 2 Трофическая язва метатарзальной области у основания первого пальца с подошвенной поверхности
Fig. 1, 2 Trophic ulcer of the metatarsal region at the plantar surface of the big toe base



Рис. 3 Схема разметки разреза
Fig. 3 Surgery marking diagram



Рис. 4 Круговое иссечение трофической язвы
Fig. 4 Circular excision of a trophic ulcer

до иссечения размер трофической язвы составлял в пределах 2,5×2,0 см. После полного иссечения нежизнеспособных тканей размер раны увеличился до 3,0×2,5 см. С целью укрытия дефекта с медиальной поверхности правой стопы был использован несвободный «Bilobed» лоскут (рис. 5, 6).

Ближайший послеоперационный период протекал гладко, кровоснабжение перемещённого лоскута было компенсированным. Однако, вследствие длительного течения хронического воспалительного раневого процесса, на следующий день после операции отмечалось повышение температуры тела до 38 градусов, а в межпальцевом промежутке I и II пальцев стопы отмечалось напряжение тканей в виде отёка и гиперемии. С целью декомпрессии эта область прозондирована, имело место сукровичное отделяемое. Санация и дренирование в течение нескольких дней дали положительный эффект. Профилактически внутривенно были назначены антибиотики широкого спектра действия. В целях ускорения процесса заживления местно использовался цинка гиалуронат (куриозин гель). Для улучшения кровоснабжения зоны операции были назначены ангиопротекторы, дезагреганты и спазмолитики. В результате вышеперечисленных мероприятий стала намечаться положительная динамика. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии и направлена на амбулаторное лечение. Предварительно ей было разъяснено об особенностях заболевания и мерах предосторожности во избежание рецидивов.

Через месяц после операции пациентке был проведён десятидневный курс ВЛОК аппаратом лазерной терапии Мустанг-2000 (НПЛЦ Техника, Российская Федерация) (рис. 7). Каждая процедура продолжалась 20 минут, мощность на конце световода составляла 2 мВт.



Рис. 5, 6 Укрытие дефекта с перемещением «Bilobed» лоскута

first and second toes was seen in the form of edema and hyperemia. For the purpose of decompression, this area was probed, and serous discharge was drained. Sanitation and drainage for several days had a positive effect. Broad-spectrum antibiotics were prescribed intravenously as a preventive measure. Zinc hyaluronate (curiosin gel) was used locally to accelerate healing. Angioprotectors, disaggregants, and antispasmodics were prescribed to improve the blood supply to the surgical area. As a result of the above measures, positive dynamics began was finally seen. The patient was discharged in a satisfactory condition and referred for outpatient treatment. She was preliminarily informed about the nature of the disease and precautions to be taken to avoid relapses.

A month after the operation, the patient underwent a ten-day course of ILBI using the Mustang-2000 laser therapy device (NPLC Technika, Russian Federation) (Fig. 7). Each procedure lasted 20 minutes, the power at the tip of the light guide was 2 mW.

This procedure was delayed because in the immediate postoperative period, the patient had hyperthermia, episodes of hypotension up to 90/60 mm Hg, emotional instability (periods of irritability and apathy), and received disaggregants. A course of ILBI was carried out twice a year for preventive purposes.

The remote postoperative period was monitored for a period from six months to two years. The skin of the transferred flap did not differ in thickness and color from the bordering skin, the edges of the scars were barely noticeable. No relapse of the trophic ulcer was noted (Fig. 8, 9).



Fig. 5, 6 Covering the defect with the transferred bilobed flap

Рис. 7 Аппарат лазерной терапии Мустанг-2000

Fig. 7 Laser therapy device Mustang-2000

Данная процедура была отсрочена в связи с тем, что у больной в ближайшем послеоперационном периоде имели место гипертермия, эпизоды гипотонии до 90/60 мм Hg, эмоциональная нестабильность (периоды раздражительности и апатии), а также были назначены дезагреганты. С профилактической целью курс ВЛОК проводился два раза в год.

Отдалённый послеоперационный период был прослежен в период от шести месяцев до двух лет. Кожа перемещённого лоскута по толщине и цвету не отличалась от погранично лежащей кожи, края рубцов малозаметны. Рецидива трофической язвы не отмечено (рис. 8, 9).

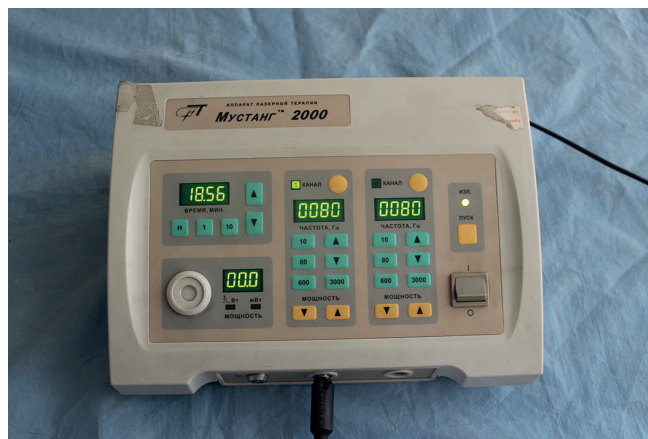




Рис. 8, 9 Фото стопы в отдалённом периоде **Fig. 8, 9** Photo of the foot in the long term

ОБСУЖДЕНИЕ

В целях совершенствования лечения больных с нейротрофической язвой стопы оптимальным считаем комплексный подход, включающий проведение хирургической операции местно-пластическим способом с соответствующее послеоперационное ведение. Следует отметить, что любая язва является симптомом нарушения трофики тканей, поэтому Минасов БШ с соавт. (2016) предлагают «...в зависимости от локализации, размеров, глубины и степени поражения анатомических структур, состояния кровоснабжения и пластических возможностей поражённой стопы применять тот или иной вид пластики мягких тканей васкуляризованными лоскутами» [8].

Ряд авторов предлагает использование классического хирургического метода – такого как некрэктомия и аутодермопластика в сочетании вакуум-терапией. Однако Муллин РИ с соавт. (2013) считают, что, несмотря на применение метода вакуум-терапии, не исключаются рецидивы, ввиду того что в основе патогенеза лежит нарушение трофики поражённого участка [9]. Как отмечают другие авторы, несмотря на разнообразие способов современной медицины, даже при ежедневных адекватных перевязках, требуется радикальное укрытие дефектов [6].

Для того, чтобы выбрать пластический материал в целях укрытия нейротрофической язвы в области стопы, следует учитывать плотность донорской ткани самой поражённой стопы, соответствующей площади раны, степень разрушения анатомических структур, т.е. сохранность иннервации и кровообращения [7, 11].

Проблема эффективного лечения дефектов тканей стопы с нейротрофическими язвами ещё далека от своего окончательного разрешения, и в системе лечения таких больных ещё не разработаны чёткие научно-обоснованные алгоритмы выбора оптимальных методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном клиническом случае хирургическое лечение трофической язвы стопы нейрогенного характера при полноценном иссечении нежизнеспособных тканей и укрытии дефекта перемещённым несвободным лоскутом в сочетании с ВЛОК позволяет достигнуть удовлетворительных результатов и избежать послеоперационных осложнений.

DISCUSSION

In order to improve the treatment of patients with neurotrophic ulcerative foot, we consider a comprehensive approach to be optimal, including local plastic surgery with appropriate postoperative management. It should be noted that any ulcer is a symptom of tissue trophic disorder, therefore Minasov BSh et al (2016) suggest to “use one or another type of soft tissue plastic surgery with vascularized flaps depending on the location, size, depth and degree of damage to the anatomical structures, the state of the blood supply and the plastic capabilities of the affected foot” [8].

A number of authors suggest using a classical surgical method, such as necrectomy and autodermoplasty, in combination with vacuum therapy. However, Mullin RI et al (2013) showed that possibility of relapses could not be excluded despite vacuum therapy, as the pathogenesis was based on a trophic lesion at the affected area [9]. Despite the variety of methods of modern medicine, even with daily adequate dressings, radical coverage of defects is required [6].

To select a plastic material for covering a neurotrophic ulcer in the foot area, one should take into account the density of the donor tissue of the affected foot itself, the corresponding area of the wound, the degree of destruction of the anatomical structures, i.e., preservation of innervation and blood circulation [7, 11].

The problem of effective treatment of tissue defects of the foot with neurotrophic ulcers is still far from its final resolution, and explicit scientifically based algorithms for choosing optimal methods have yet to be developed in the management of such patients.

CONCLUSION

Thus, in the presented clinical case, surgical treatment of a neurogenic trophic ulcer of the foot with complete excision of non-viable tissues and covering the defect with a transferred flap in combination with ILBI allows to obtain satisfactory results and avoid postoperative complications.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов АП, Шибаяев ЕЮ, Файн АМ, Иванов ПА, Кисель ДА, Лазарев МП, и др. Сохранение опороспособности стопы при посттравматических дефектах методами микрохирургической аутотрансплантации тканей. *Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):434-41. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-434-441>
- Валеев ММ, Бикташева МЭ, Халиков РА, Халикова ЛН, Нигматуллин РХ. Хирургическое лечение и послеоперационное ведение пациентов с нейротрофическими язвами нагружаемой зоны пяточной области стопы с использованием сложносоставных лоскутов. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6):33-8. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(6\).33-38](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(6).33-38)
- Кутяпов ДИ, Родомонова ЛА. Современные принципы и тенденции использования осевых кровоснабжаемых лоскутов в реконструктивной хирургии конечностей. *Травматология и ортопедия России*. 2015;1:106-15.
- Бикташева ЭМ, Минасов БШ, Валеев ММ. Микрохирургические технологии при лечении больных с обширными дефектами мягких тканей проксимальных отделов стопы. *Практическая медицина*. 2015;6:90-3.
- Шихалева НГ, Иванов ГП, Гохаева АН, Долганова ТИ, Щудло НА. Результат хирургического лечения нейротрофической язвы пяточной области, основанного на сочетании чрескостного остеосинтеза и микрохирургической технологии. *Гений ортопедии*. 2011;3:42-6.
- Ковалёва НС, Забазнов КГ. Дебют экзогенной полинейропатии у пациента с трофическими язвами нижних конечностей. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(2):142-4. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.40.10.031>
- Родоманова ЛА, Медведев ГВ, Афанасьев АО, Цыбуль ЕС. Атипичные способы реваскуляризации кровоснабжаемых комплексов тканей в реципиентной зоне. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2018;1:100-1.
- Минасов БШ, Валеев ММ, Бикташева ЭМ. Тактика хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с нейротрофическими язвами заднего отдела стопы на основе функциональных лоскутов. *Гений ортопедии*. 2016;3:58-62. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-3-58-62>
- Муллин РИ, Масгутов РФ, Салафутдинов ИИ, Ризванов АА, Богов АА. Комбинированное лечение трофической язвы пяточной области с использованием вакуум-терапии в сочетании с прямой генной терапией: клинический случай. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2013;8(3):125-8.
- Гизатулина ЛЯ, Богов АА, Муллин РИ, Ибрагимов ЯХ. Применение васкуляризированной кожной пластики задним фасциально-жировым лоскутом голени на ретроградном кровотоке для замещения дефекта мягких тканей нижней трети голени и стопы. *Практическая медицина*. 2017;8:53-5.
- Санников АБ. Реконструктивно-восстановительная хирургия конечностей с использованием кожно-фасциальных островковых лоскутов с осевым кровоснабжением. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2015;1:77-8.
- Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, Najafi B. Measuring plantar tissue stress in people with diabetic peripheral neuropathy: A critical concept in diabetic foot management. *Diabetes Sci Technol*. 2019;13:869-80. <https://doi.org/10.1177/1932296819849092>

REFERENCES

- Vlasov AP, Shibaev EYu, Fayn AM, Ivanov PA, Kisel DA, Lazarev MP, i dr. Sokhranenie опороспособности стопы при посттравматических дефектах методами микрохирургической аутотрансплантации тканей [Preservation of the weight-bearing ability of the foot with post-traumatic defects using micro-surgical tissue autotransplantation methods]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2020;9(3):434-41. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-434-441>
- Valeev MM, Biktasheva ME, Khalikov RA, Khalikova LN, Nigmatullin RKH. Khirurgicheskoe lechenie i posleoperatsionnoe vedenie patsientov s neyrotroficheskimi yazvami nagruzhaemoy zony pyatochnoy oblasti stopy s ispol'zovaniem slozhnosostavnykh loskutov [Surgical treatment and postoperative management of patients with neurotrophic ulcers of the load-bearing area of the heel area of the foot using composite flaps]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016;9(6):33-8. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(6\).33-38](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(6).33-38)
- Kutyapov DI, Rodomonova LA. Sovremennyye printsipy i tendentsii ispol'zovaniya osevykh krovosnabzhaemykh loskutov v rekonstruktivnoy khirurgii konechnostey [Modern principles and trends in the use of axial blood-supplied flaps in reconstructive surgery of the extremities]. *Traumatalogiya i ortopediya Rossii*. 2015;1:106-15.
- Biktasheva EM, Minasov BSH, Valeev MM. Mikrokhirurgicheskie tekhnologii pri lechenii bol'nykh s obshirnymi defektami myagkikh tkaney proksimal'nykh otdelov stopy [Microsurgical technologies in the treatment of patients with extensive soft tissue defects of the proximal foot]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;6:90-3.
- Shikhaleva NG, Ivanov GP, Gokhaeva AN, Dolganova TI, Shchudlo NA. Rezul'tat khirurgicheskogo lecheniya neyrotroficheskoy yazvy pyatochnoy oblasti, osnovannogo na sochetanii chreskostnogo osteosintezа i mikrokhirurgicheskoy tekhnologii [The result of surgical treatment of a neurotrophic ulcer of the heel area, based on a combination of transosseous osteosynthesis and microsurgical technology]. *Geniy ortopedii*. 2011;3:42-6.
- Kovalyova NS, Zabaznov KG. Debyut ekzogennoy polineyropatii u patsienta s troficheskimi yazvami nizhnikh konechnostey [Debut of exogenous polyneuropathy in a patient with trophic ulcers of the lower extremities]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2019;14(2):142-4. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.40.10.031>
- Rodomanova LA, Medvedev GV, Afanasyev AO, Tsybul ES. Atipichnye sposoby revaskulyarizatsii krovosnabzhaemykh kompleksov tkaney v retsipientnoy zone [Atypical methods of revascularization of blood-supplied tissue complexes in the recipient area]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2018;1:100-1.
- Minasov BSH, Valeev MM, Biktasheva EM. Taktika khirurgicheskogo lecheniya i posleoperatsionnogo vedeniya patsientov s neyrotroficheskimi yazvami zadnego otdela stopy na osnove funktsional'nykh loskutov [Tactics of surgical treatment and postoperative management of patients with neurotrophic ulcers of the hindfoot based on functional flaps]. *Geniy ortopedii*. 2016;3:58-62. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-3-58-62>
- Mullin RI, Masgutov RF, Salafutdinov II, Rizvanov AA, Bogov AA. Kombinirovannoe lechenie troficheskoy yazvy pyatochnoy oblasti s ispol'zovaniem vakuum-terapii v sochetanii s pryamoy gennoy terapiyey: klinicheskii sluchay [Combined treatment of trophic ulcer of the heel area using vacuum therapy in combination with direct gene therapy: A clinical case]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2013;8(3):125-8.
- Gizatulina LYa, Bogov AA, Mullin RI, Ibragimov Yakh. Primenenie vaskulyarizirovannoy kozhnoy plastiki zadnim fastsial'no-zhirovym loskutom goleni na retrogradnom krovotoke dlya zameshcheniya defekta myagkikh tkaney nizhney treti goleni i stopy [The use of vascularized skin grafting with a posterior fascial fat flap of the leg on retrograde blood flow to replace the soft tissue defect of the lower third of the leg and foot]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;8:53-5.
- Sannikov AB. Rekonstruktivno-vosstanovitel'naya khirurgiya konechnostey s ispol'zovaniem kozhno-fastzial'nykh ostrovkovykh loskutov s osevyim krovosnabzheniem [Reconstructive surgery of the extremities using fasciocutaneous island flaps with axial blood supply]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2015;1:77-8.
- Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, Najafi B. Measuring plantar tissue stress in people with diabetic peripheral neuropathy: A critical concept in diabetic foot management. *Diabetes Sci Technol*. 2019;13:869-80. <https://doi.org/10.1177/1932296819849092>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Файзуллаева Мухаббат Фозиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: JZD-0741-2024

ORCID ID: 0009-0003-0500-2128

SPIN-код: 2432-5502

Author ID: 1232476

E-mail: ff.muhabbat@gmail.com

Курбанов Убайдулло Абдуллоевич, член-корр. Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, ректор Хатлонского государственного медицинского университета; профессор кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: E-1476-2019

ORCID ID: 0000-0002-5546-7180

SPIN-код: 5959-8681

Author ID: 845057

E-mail: kurbonovua@mail.ru

Одинаева Мухаё Саидмухаммадовна, кандидат медицинских наук, врач отделения реконструктивной и пластической микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: JZD-0778-2024

ORCID ID: 0009-0009-9381-1310

SPIN-код: 4955-3010

Author ID: 1232477

E-mail: muhayoodinaeva@gmail.com

Саидов Искандар Саиджафарович, кандидат медицинских наук, врач отделения реконструктивной и пластической микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: KAM-6822-2024

ORCID ID: 0009-0002-0748-2391

SPIN-код: 6188-6388

Author ID: 1030015

E-mail: mediskandar29m@mail.ru

Муродов Джовидон Камолович, врач отделения реконструктивной и пластической микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: KAM-6887-2024

ORCID ID: 0009-0002-0316-1101

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

 AUTHORS' INFORMATION

Fayzullaeva Mukhabbat Fozilovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: JZD-0741-2024

ORCID ID: 0009-0003-0500-2128

SPIN-код: 2432-5502

Author ID: 1232476

E-mail: ff.muhabbat@gmail.com

Kurbanov Ubaydullo Abdulloevich, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University; Rector of Khatlon State Medical University
Researcher ID: E-1476-2019

ORCID ID: 0000-0002-5546-7180

SPIN-код: 5959-8681

Author ID: 845057

E-mail: kurbonovua@mail.ru

Odinaeva Mukhayo Saidmukhammadovna, Candidate of Medical Sciences, Resident of the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: JZD-0778-2024

ORCID ID: 0009-0009-9381-1310

SPIN-код: 4955-3010

Author ID: 1232477

E-mail: muhayoodinaeva@gmail.com

Saidov Iskandar Saiddzhafarovich, Candidate of Medical Sciences, Resident of the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: KAM-6822-2024

ORCID ID: 0009-0002-0748-2391

SPIN-код: 6188-6388

Author ID: 1030015

E-mail: mediskandar29m@mail.ru

Murodov Dzhovidon Kamolovich, Resident of the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: KAM-6887-2024

ORCID ID: 0009-0002-0316-1101

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

E-mail: dzhovidon.murodov@mail.ru

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Файзуллаева Мухаббат Фозиловна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31

Тел.: +992 (918) 645551

E-mail: ff.muhabbat@gmail.com

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Fayzullaeva Mukhabbat Fozilovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31

Tel.: +992 (918) 645551

E-mail: ff.muhabbat@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ФМФ, КУА
Сбор материала: ОМС, СМС, МДК
Анализ полученных данных: ФМФ, КУА
Подготовка текста: ОМС, СМС, МДК
Редактирование: ФМФ, КУА
Общая ответственность: ФМФ

Поступила 12.02.24
Принята в печать 29.08.24

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: FMF, KUA
Data collection: OMS, SMS, MDK
Analysis and interpretation: FMF, KUA
Writing the article: OMS, SMS, MDK
Critical revision of the article: FMF, KUA
Overall responsibility: FMF

Submitted 12.02.24
Accepted 29.08.24



ХАМИДОВ НАБИДЖОН ХАМИДОВИЧ

член-корр. НАНТ, доктор медицинских наук, профессор

90 лет со дня рождения

6 сентября 2024 года исполнилось 90 лет со дня рождения известного учёного и педагога, клинициста, одного из основателей кафедры внутренних болезней № 2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, член-корр. НАНТ, доктора медицинских наук, профессора Хамидова Набиджона Хамидовича.

Хамидов Н.Х. в 1951 г. с «золотой медалью» окончил среднюю школу. В 1951 поступил в ТГМИ им. Абуали ибни Сино, был сталинским стипендиатом и окончил вуз с отличием. После окончания института был направлен в Шаартузский район, посёлок Айвадж, где впервые организовал сельскую участковую больницу. Клиническую ординатуру прошёл на кафедре факультетской терапии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а аспирантуру – в ЦОЛИУВ (г. Москва). В 1962 году под руководством видного учёного, член-корр. АМН СССР, профессора Егорова П.И. защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Функциональное состояние печени у больных тиреотоксикозом в связи с лечением».

После возвращения из аспирантуры работал в ТГМИ им. Абуали ибни Сино сначала ассистентом, затем доцентом. С 1974 по 2010 годы заведовал кафедрой внутренних болезней № 2. С 2010 года по настоящее время является профессором этой кафедры. С 1973 по 1978 год являлся деканом по подготовке интернов и клинических ординаторов ТГМИ им. Абуали ибни Сино.

В течение определённого периода Н.Х. Хамидов занимался проблемами эндокринологии и гематологии. Одновременно заведовал гематологическим отделением, открытым при его непосредственном руководстве при РКБ № 3 (1966 г.). Он одним из первых в республике широко внедрил метод стеральной пункции в диагностике заболеваний системы крови.

На протяжении длительного времени Набиджон Хамидович активно занимается проблемой артериальной гипертензии. Им, совместно с учениками, изучены особенности этиологии, патогенеза, патологической анатомии, диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения данной патологии у лиц старших возрастов. Хамидов Н.Х. совместно со своим учителем, академиком Цфасманом А.З., первыми в СССР научно обосновали самостоятельность изолированной систолической артериальной гипертензии. Предложенная ими классификация систолической артериальной гипертензии до настоящего времени применяется в клинической практике во многих странах постсоветского пространства и цитируется в публикациях солидных международных медицинских журналов. По результатам научных исследований по этой проблеме Хамидов Н.Х. в 1973 году успешно защитил диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему «Систолическая артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте».

Наряду с научно-педагогической деятельностью, Хамидов Н.Х. активно занимается и лечебной работой. Он многие годы возглавлял рабочую группу, состоявшую из опытных специалистов, которая оказывала лечебно-консультативную помощь жителям Хатлонской области. Неоднократно принимал участие в работе «караванов здоровья», проведённых и в других регионах республики.

Набиджон Хамидович является основателем геронтологической кардиологии в нашей стране, многие годы был главным специалистом МЗ РТ. Как учёный, он широко известен в медицинской среде республики и за её пределами, избран членом регионального отделения Европейского общества геронтологов и гериатров. Неоднократно выступал с научными докладами на научных конференциях в странах ближнего и дальнего зарубежья (Австрия, Италия, Малайзия, Российская Федерация, Сингапур, США, Таиланд).

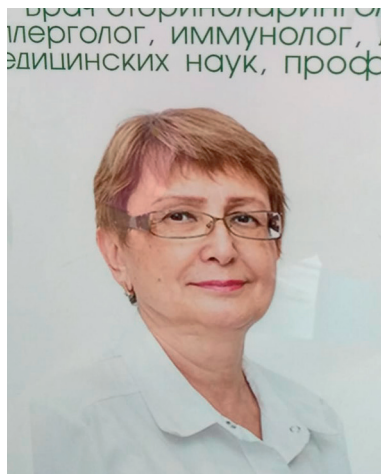
Под руководством Хамидова Н.Х. защищены 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций. Он является автором более 300 научных работ, в том числе 10 монографий, и редактором учебника по внутренней болезни, написанного его учениками – Р. Сохибовым и А. Умаровым. За годы работы им была создана своя школа, воспитанники которой по сей день успешно работают как в Таджикистане, так и за его пределами (Германия, Израиль, Российская Федерация, США и др.). В настоящее время Хамидов Н.Х. возглавляет научно-исследовательскую работу коллектива кафедры внутренних болезней № 2, которая проводит научные исследования по применению гормона эпифиза (мелатонина) в комплексном лечении артериальной гипертензии у лиц старших возрастов.

Профессор Хамидов Н.Х., обладая широким всесторонним кругозором, является знатоком произведений классических и современных таджикских поэтов и прозаиков. Он часто цитирует произведения Рудаки, Хайяма, Саади, Хафиза, Балхи, Пушкина, Есенина, Байрона и др.

Набиджон Хамидович пользуется огромным уважением среди коллектива ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Заслуги профессора Хамидова Н.Х. высоко оценены государством, он удостоен медали «Шафкат», почётных званий «Отличник здравоохранения РТ», «Отличник образования РТ», награждён грамотами и благодарностями. Многие годы Хамидов Н.Х. был председателем, позже – членом диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «Внутренние болезни».

Несмотря на возраст, Набиджон Хамидович продолжает свою наставническую деятельность, оставаясь образцом для подражания своим ученикам и коллегам.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Набиджона Хамидовича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, оптимизма, творческих успехов и семейного счастья!



ГАФФАРОВА МАТЛУБА АБДУЗУНУНОВНА

доктор медицинских наук, профессор

70 лет со дня рождения

4 августа 2023 г. исполнилось 70 лет со дня рождения известному оториноларингологу, талантливому учителю и наставнику, доктору медицинских наук, профессору Матлубе Абдузунуновне Гаффаровой.

Матлуба Абдузунуновна родилась в г. Душанбе в семье профессора Абдузунуна Кахаровича Гаффарова и старшего преподавателя кафедры языков Рафоат Рахимовны Гаффаровой и с детства была окружена атмосферой открытости, порядочности, преданности делу, тяги к знаниям. После успешного окончания школы в 1971 году, по совету матери, Матлуба Абдузунуновна поступила на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который окончила с отличием в 1977 году.

С 1977 по 1979 гг. Матлуба Абдузунуновна обучалась в клинической ординатуре на кафедре оториноларингологии, где работали знаменитые учёные-оториноларингологи – профессор Кальштейн Л.И. (заведующий кафедрой), член-корр. АМН СССР (член-корр. РАМН), профессор Исхаки Ю.Б., профессор Холматов И.Б., ассистенты – кандидаты медицинских наук Умаров У.У., Парамонова В.А., Якубова М.М., Обносова Т.П. и многие другие.

На кафедре было принято обучаться и заниматься не только практической деятельностью, но и научной работой. Большое влияние на выбор научной тематики оказал член-корр. РАМН, профессор Юсуф Баширханович Исхаки. Так как в Республике Таджикистан с её климатогеографическими особенностями наблюдался рост числа пациентов с аллергическими заболеваниями, руководством ТГМИ им. Абуали ибни Сино и МЗ РТ было решено направить Матлубу Абдузунуновну в целевую очную аспирантуру на кафедру клинической аллергологии и иммунологии ЦОЛИУВ (РМАПО, Москва, 1984-1987 гг.). В 1987 г. после успешной защиты кандидатской диссертации на тему: «Особенности клинического течения аллергических риносинуситов как состояния преастанты» в стенах ЦОЛИУВ Матлуба Абдузунуновна приступила к работе ассистентом кафедры оториноларингологии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. Желая организовать школу аллергологов, М.А. Гаффарова шаг за шагом продвигалась к цели. В 1991 г. была утверждена тема докторской диссертации, а в 1995 г., несмотря на трудное время и события, происшедшие в стране, М.А. Гаффаровой была защищена докторская диссертация на тему «Региональные особенности распространения, клинического течения и терапия аллергических заболеваний ЛОР-органов у жителей Таджикистана». Кандидатская и докторская диссертации М.А. Гаффаровой были выполнены на стыке специальностей: болезни уха, горла и носа, аллергология и иммунология.

М.А. Гаффарова прошла настоящую школу в клиниках знаменитых учёных – профессоров Л.А. Горячкиной (1981 г., кафедра клинической аллергологии ЦОЛИУВ, Москва), Н.А. Пальчуна (1989 г., кафедра ЛОР-болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, Москва), доцента У.У. Умарова (2007 г., кафедра оториноларингологии ТИПММК, Душанбе), профессора Б.В. Шеврыгина (2012, кафедра оториноларингологии РМАПО, Москва), 2013 г. – Организация здравоохранения и общественное здоровье (курсы повышения квалификации для главных врачей, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья РМАПО, Москва).

С 1996 г. по 2009 г. Матлуба Абдузунуновна Гаффарова работала заведующей кафедрой оториноларингологии им. член-корр. РАМН, профессора Ю.Б. Исхаки. Под её руководством велась интенсивная работа в области аллергических и неаллергических заболеваний ЛОР-органов, применялась традиционная и нетрадиционная терапия при лечении ЛОР-патологий. Изучалась взаимосвязь заболеваний верхних дыхательных путей с бронхиальной астмой, с заболеваниями ЖКТ.

С 2009 г. по настоящее время Матлуба Абдузунуновна работает ведущим специалистом оториноларингологом-аллергологом в сети семейных медицинских центров г. Москвы. Под руководством М.А. Гаффаровой защищены 3 докторских и 4 кандидатских диссертаций. Она не просто научный руководитель, но настоящий наставник, давший многое в клинической практике и преподавании. Профессор М.А. Гаффарова успешно сочетала руководящую деятельность с клинической, учебно-методической, научно-исследовательской работой. Она автор более 250 опубликованных работ, в том числе «Курса лекций по иммунологии», монографий «Аллергические заболевания ЛОР-органов у детей», «Папилломатоз гортани», ей разработаны методические пособия и рекомендации для студентов, ординаторов и врачей. В практическое здравоохранение внедрено более 25 новых методов лечения заболеваний ЛОР-органов, она – автор 25 рационализаторских предложений.

Матлуба Абдузунуновна пользовалась непререкаемым авторитетом и истинным уважением коллег, учеников, студентов и пациентов. Со слов её бывших коллег, учеников, студентов и ординаторов, она – строгий, требовательный учитель и наставник, замечательный врач, учёный, блестящий педагог, человек большой и доброй души, внёсший значительный вклад в развитие отечественной оториноларингологии и аллергологии. Она при этом замечала среди молодого поколения особенно ответственных, способных и трудолюбивых, умных специалистов и всячески им помогала.

В семье Гаффаровых большое внимание уделялось патриотическому воспитанию, любви к Родине, истинной, настоящей. С детства ей прививалась любовь к книгам и чтению: дома у родителей и в семье Матлубы Абдузунуновны была богатая библиотека, которая сохранилась до сих пор.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Матлубу Абдузунуновну со славным юбилеем и желают ей крепкого здоровья, долголетия, оптимизма и больших успехов в дальнейшей научно-исследовательской деятельности



ШУКУРОВА ДИЛОРО АДХАМОВНА

кандидат биологических наук, доцент

70 лет со дня рождения

Шукурова Дилоро Адхамовна родилась 22 августа 1954 в городе Самарканде, в академической семье. После окончания средней школы в городе Душанбе поступила на биологический факультет Таджикского государственного университета им. В.И. Ленина. С отличием окончив учёбу, в 1978 году была принята на работу в качестве ассистента кафедры гистологии ТГМИ им. Абуали ибни Сино.

С 1982 по 1985 гг. Шукурова Д.А. была аспирантом кафедры гистологии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. После окончания аспирантуры работала ассистентом кафедры. С 1994 по 2001 гг. – старший преподаватель, в 2001-2012 гг. – доцент, с 2012 по 2017 гг. – заведующая кафедрой гистологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино. С сентября 2017 года продолжала свою трудовую деятельность в качестве доцента кафедры, а с ноября 2019 года по настоящее время работает на должности профессора кафедры гистологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

В результате научных исследований Шукуровой Д.А. впервые были установлены особенности соотношения процессов гиперплазии и гипертрофии клеток нефрона амфибий, составляющие основу роста структурно-функциональной единицы почек, и защищена кандидатская диссертация на тему «Компенсаторная гипертрофия регенерирующей почки амфибий (*Rana ridibunda* Pall)».

Шукурова Д.А., наряду с преподавательской и научной деятельностью, в период 2001-2005 гг. одновременно выполняла обязанности заместителя декана и секретаря учёного совета общемедицинского факультета ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Шукурова Д.А. успешно сочетает научную работу с педагогической и общественной. Проводит практические занятия и читает лекции по гистологии, микроанатомии и эмбриологии для студентов на государственном, русском и английском языках.

Шукуровой Д.А. подготовлены и изданы учебники по гистологии на государственном, русском и английском языках, а также атлас гистологических препаратов на трёх языках. Для улучшения качества образования и самостоятельной работы студентов под руководством Шукуровой Д.А. были подготовлены методические разработки для практических занятий по гистологии, микроанатомии и эмбриологии. Большим достижением является внедрение и рациональное использование инновационных программ в процесс обучения, как дополнение к основному методу обучения, а также определение степени усвоения учебного материала студентами. Создана специальная компьютерная программа «Окна знаний» в виде электронного альбома гистологических препаратов, которая даёт возможность студентам изучать их не только на кафедре, но и за её пределами. Шукурова Дилоро Адхамовна является автором 170 опубликованных научных и учебно-методических работ.

За добросовестный и плодотворный труд Шукурова Д.А. неоднократно поощрялась благодарностями и почётными грамотами ТГМУ им. Абуали ибни Сино. В 2003 году она была удостоена звания «Отличник образования и науки Республики Таджикистан». В 2019 году Шукуровой Д.А. за плодотворную и активную деятельность в воспитании молодых кадров было присвоено звание почётного профессора ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Шукурова Д.А. пользуется заслуженным уважением среди преподавателей, сотрудников, врачей и студентов, благодаря своему трудолюбию, скромности, доброжелательности.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Дилоро Адхамовну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, благополучия и долгих лет плодотворной жизни на благо отечественного здравоохранения



ОДИНАЕВ ИСЛОМУДДИН САНГОВИЧ

кандидат медицинских наук

60 лет со дня рождения

Одинаев Ислонуддин Сангович родился 30 августа 1964 года в Дангаринском районе Кулябской области, в семье служащих. После окончания средней школы № 56 в 1985 году поступил на стоматологический факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, а после окончания вуза, в 1991-1992 гг., проходил интернатуру в Городской стоматологической поликлинике № 1 города Душанбе.

В 1992-2019 гг. работал врачом-стоматологом в Медицинском центре аппарата Президента Республики Таджикистан, в 1994-2019 гг. был заведующим стоматологическим отделением в данном центре, имеет высшую квалификационную категорию.

В 2005 году Одинаев И.С. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Структурный анализ спроса и обоснование профилактики в системе санации полости рта у потребителей стоматологических услуг» по специальности 14.00.21 – Стоматология.

С сентября 2019 года по настоящее время Одинаев И.С. является директором УНКЦ «Стоматология» ТГМУ им. Абуали ибни Сино, также является ассистентом кафедры терапевтической стоматологии.

Он – автор 62 научных работ, 2 учебников, 1 учебного пособия и ряда методических рекомендаций.

Одинаев И.С. является членом учёного совета университета и стоматологического факультета, членом КОПС по специальности «Стоматология». На высоком профессиональном уровне он читает лекции и проводит практические занятия на таджикском и русском языках для студентов стоматологического факультета с использованием новых технологий в обучении.

Одинаев И.С. является всесторонне образованным и глубоко интеллигентным человеком. Он требователен как к себе, так и к сотрудникам и студентам. Многие его ученики работают в стоматологических клиниках Республики Таджикистан. В 2003 году он был удостоен звания «Отличник здравоохранения РТ».

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Одинаева Ислонуддина Санговича с юбилеем и желают ему долгих лет жизни, успехов в трудовой деятельности и семейного благополучия



ХОДЖАЕВА МУНИРА ХУШМУРОДОВНА

кандидат медицинских наук, доцент

60 лет со дня рождения

Ходжаева Мунира Хушмуродовна родилась 12 августа 1964 года в городе Душанбе в семье служащих. В 1984 году поступила на педиатрический факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который окончила в 1990 году. После прохождения интернатуры (1991-1992 гг.) на базе детской клинической больницы № 1 города Душанбе была направлена на работу врачом-педиатром в поликлиническое отделение при ДКБ № 1 города Душанбе.

С 2000 года Ходжаева М.Х. работает на кафедре патологической физиологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино сначала ассистентом, с 2015 года – старшим преподавателем, а с 2023 года по настоящее время является доцентом данной кафедры. За время работы Ходжаева М.Х. проявила себя как опытный высококвалифицированный педагог, эрудированный лектор. Её организаторские способности проявились в ходе учебно-методической и воспитательной работы со студентами. Ходжаева М.Х. активно участвует в общественной деятельности университета и кафедры, является учебным ассистентом кафедры и секретарём учёного совета медицинского факультета.

В 2020 году под руководством доктора медицинских наук, профессора Табарова М.С. и доктора медицинских наук, профессора Исаевой М.С. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Эндотелиальная дисфункция при дерматитах и методы её коррекции».

В настоящее время Ходжаева М.Х., кроме учебно-методической работы, занимается исследованием состояния эндотелия сосудов при различных патологических процессах.

Ходжаева М.Х. является автором более 120 научных работ, в том числе 1 учебного пособия, 20 учебно-методических пособий и разработок. Награждена грамотой МЗ и СЗН РТ.

Мунира Хушмуродовна пользуется заслуженным уважением коллег, друзей и студенческой молодёжи. Является счастливой матерью четырёх детей и бабушкой 12 внуков.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Муниру Хушмуродовну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, дальнейших успехов в научной и педагогической деятельности, благополучия и семейного счастья



ШАРИПОВ МИРЗО АБДУЛЛОЕВИЧ

кандидат медицинских наук, доцент

60 лет со дня рождения

Шарипов Мирзо Абдуллоевич родился 13 августа 1964 года. В 1993 году после окончания ТГМУ им. Абуали ибни Сино начал работать в детском оздоровительном центре Бохтарского района. В том же году был принят на работу в областную клиническую больницу г. Курган-Тюбе, в отделение травматологии и ортопедии. В 1993 году прошёл курс усовершенствования в Таджикском институте последипломной подготовки медицинских кадров.

В августе 2010 года по конкурсу был принят на должность ассистента кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. В процессе своей деятельности показал себя как знающий, честный и ответственный педагог. С большим интересом проводит практические и лекционные занятия на государственном и русском языках с использованием современных технологий. Он – автор более 100 опубликованных научных работ, 1 учебника «Травматические вывихи» и 3 методических пособий для студентов и клинических ординаторов, активно участвует в общественной жизни кафедры и университета.

В 2010 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Профилактика и лечение ятрогенных повреждений сосудов». В настоящее время, являясь доцентом кафедры, отвечает за научно-исследовательскую работу кафедры.

Шарипов М.А. имеет заслуженную репутацию и доверие в коллективе кафедры и университета.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Мирзо Абдуллоевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, бодрости, творческого долголетия и счастья в личной жизни



ЕСИРКЕПОВ МАРЛЕН МАХМУДОВИЧ

кандидат медицинских наук, профессор

50 лет со дня рождения

25 сентября 2024 года исполняется 50 лет Марлену Махмудовичу Есиркепову – первому проректору Южно-Казахстанской медицинской академии, учёному с обширным вкладом в науку и образование.

Марлен Махмудович родился в семье врачей и учёных. Отец – Махмуд Рахимович – хирург, профессор, автор более 100 изобретений и рационализаторских предложений. На основе изобретения «Аппарат Есиркепова для лечения ран» были написаны и успешно защищены 4 диссертации, в том числе диссертация, защищённая нашим юбиляром. Мать юбиляра – Шекер Кожабаевна – была врачом-фтизиатром высшей категории и 35 лет была в авангарде борьбы с туберкулёзом в Южном Казахстане.

Закончив в 1998 году Южно-Казахстанскую государственную медицинскую академию (ЮКГМА) Есиркепов М.М. начал свой трудовой путь с должности преподавателя кафедры медицинской биологии и генетики ЮКГМА, проработав 25 лет старшим преподавателем, доцентом, профессором, заведующим этой кафедрой.

В настоящее время является Первым проректором этого вуза. Под его руководством в 2013 г. была открыта научно-исследовательская лаборатория геномных исследований, которая выполняет современные сложные молекулярно-биологические задачи медицины и фармации.

Марлен Махмудович вносит большой вклад в развитие медицинской науки в Южно-Казахстанской медицинской академии и Южном регионе Казахстана. Символом признания профессиональных достижений М.М. Есиркепова является высшая ведомственная награда Министерства здравоохранения Республики Казахстан – медаль «За вклад в развитие здравоохранения».

С 2020 года Марлен Махмудович является главным редактором журнала «Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics», который является открытым рецензируемым изданием в области медицины и здравоохранения. Журнал является официальным органом Национальной академии наук Республики Казахстан при Президенте Республики Казахстан и входит в перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности. Есиркепов М.М. – член редакционной коллегии рецензируемого журнала «Вестник Авиценны», включённого в базу данных Scopus.

Сфера научных интересов Есиркепова Марлена Махмудовича за 25 лет научного стажа довольно обширна: конституциональная антропология, хирургия, генетика, молекулярная биология, фармацевтика, ревматология, общественное здоровье, публикационная этика.

Под его руководством были разработаны образовательные программы для бакалавриата – «Молекулярная биология», «Медицинская генетика», «Геномные технологии»; для магистратуры и докторантуры – «Методология научного исследования», «Основы научной этики».

Есиркепов М.М. стал лауреатом Премии Фонда Первого Президента Республики Казахстан – Лидера Нации в области науки и техники в 2013 году. В том же году он получил образовательный грант Министерства образования и науки РК «Лучший преподаватель вуза – 2013». В 2022 году ему была присуждена премия «Лучший научный работник».

Юбилер является автором более 20 изобретений, три из которых зарегистрированы как патенты. Одно из его изобретений было удостоено звания «Лучшее изобретение года» на Республиканском конкурсе «Шапағат-2009»; он является автором более 250 научных трудов, включая 65 публикаций, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Его индекс Хирша на август 2024 года составляет 15 в Web of Science и 17 в Scopus, что свидетельствует о значительном влиянии его научных исследований на развитие медицинской науки в глобальном масштабе. Научные работы М.М. Есиркепова неоднократно занимали призовые места на международных конгрессах, конференциях, форумах.

Марлен Махмудович является научным руководителем и исполнителем многочисленных грантовых научных программ, участвовал в префорсайтных исследованиях в области «Наука о жизни» НАН РК.

М.М. Есиркепов проходил научные стажировки за рубежом в таких странах, как Польша, США, Греция, и Франция, а также в Казахстане и странах СНГ. Под его руководством студенты постоянно занимают призовые места на международных конференциях (102 награды).

Он являлся председателем Государственной аттестационной комиссии по магистратуре и докторантуре PhD в Карагандинском государственном медицинском университете и входил в состав диссертационного совета (PhD) по специальности «Общественное здравоохранение» в Казахском медицинском университете «Высшая школа общественного здравоохранения» в Алматы.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» от всего сердца поздравляют Марлена Махмудовича с юбилеем и желают новых творческих успехов в его многогранной профессиональной деятельности, способствующей укреплению дружбы между нашими народами. Пусть юбилера всегда сопровождают счастье, благополучие и удача!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Настоящие «Правила...» составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.ICMJE.org)

These Guidelines are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org)

ПОДГОТОВКА РУКОПИСИ

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках и набрана в текстовом редакторе MS Word шрифтом Times New Roman, размер 14, интервал 2,0. 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. Объём 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 (обязательно!), SPIN-код (РИНЦ), Author ID (РИНЦ). В адресе для корреспонденции следует указать почтовый индекс и адрес, место работы, контакт-

MANUSCRIPT PREPARATION

1. The manuscript of the article must be submitted in Russian or English and typed in MS Word text editor, Times New Roman font, font size 14, double-spaced. Field sizes: the top – 2.0 cm; bottom – 2.0 cm; left – 3.0 cm; right – 2 cm. All pages, including the title page, should be numbered consecutively.
2. Original full-length articles should generally be at most 15-20 pages; review articles – no more than 30 pages; case reports, no more than 8 pages; conference proceedings – no more than 10 pages.
3. Manuscripts should be arranged in the following order: title page, abstract (summary), family name(s) and initials of each author, title, introduction (relevance); the purpose of the study; body text; conclusion (conclusions), and a list of references. The body text of an original full-length article should include the highlighted sections: "Methods", "Results", and "Discussion".
4. The title page should indicate the following: the full title of an article; family name(s) and initials of author(s); the official name and location (city, country) of an institution (s) in which the work was conducted; for the footer – a shortened version of the title of an article (no more than 50 characters, including spaces and punctuation); keywords (no more than 6); author information; information about the source of support in the form of grants, equipment, drugs; declaration of absence of conflicts of interest; information on the number of pages, figures, and tables; provision of address for correspondence ([an example for a title page requirements, see on the website of the journal](#)).
5. The title of an article should be concise, informative, and accurately define the content of the article. Keywords should be selected according to the list of Medical Subject Heading adopted by Index Medicus.
6. Information about authors should indicate the given name(s), family name(s) of the author(s), scientific degrees and titles, positions, and the provision of authors' affiliation name, department, as well as the following author identifiers: WOS Researcher ID, Scopus ID, ORCID ID (mandatory). The address for correspondence should indicate the postal code and address, place of work, contact phone numbers, and

ные 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 предоставляется 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) стратегии всеобъемлющего поиска научных источников через глобальные библиографические базы, онлайн платформы и цифровые библиотеки.
 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
- email address of the corresponding author. The address for correspondence is published together with the article.
7. Abstracts of an original scientific article are structured into the following sections "Purpose", "Methods", "Results", and "Conclusion". Abstracts can be submitted in Russian and English languages (250-300 words), should clearly state the content of an article, and be suitable for publication separately from the article. Abstracts of short communications, reviews, and case studies are not structured; their volume should be at least 150 words. Abstracts, keywords, information about the authors, as well as references are sent by the editorship to the electronic information database for indexing.
 8. The Introduction provides a literature review of the problem under consideration, focuses on controversial and unresolved issues, and formulates and substantiates the purpose of the study. References must be given to publications of the last ten years. The source literature used in the article must be evidence of the author(s) knowledge of the strategy for a comprehensive search for scientific sources through global bibliographic databases, online platforms, and digital libraries.
 9. A detailed explanation of the selected objects and experimental methods, as well as a characterization of the used equipment, should be provided in the "Methods". In clinical trials, where the diagnostic or therapeutic methods do not conform to standard procedures, the authors must include a statement that the Ethics Committee of the institution where the work was performed approves and ensures compliance of conducted research under the Declaration of Helsinki, 1975. Articles must not contain confidential information that might identify the patient's identity (a reference to the patient's name, medical history, etc.). The patient's name should be shaded on x-rays, angiograms, and other information carriers provided for the article; photographs must also not allow his identity to be established. Authors must inform patients of the possible publication of the data related to their disease and applied therapeutic and diagnostic methods and ensure confidentiality when placing these data in print and electronic media. In cases where it is impossible to hide the patient's identity (photographs of plastic surgery on the face, etc.), the authors are required to provide the patient's written informed consent about the publication of data and indicate this in the article (example see the consent form on the journal's website). To ensure the ethical treatment of laboratory animals used for research, authors must provide information on animal housing and management by international, national, or institutional guidelines. Additionally, a comprehensive description of applied statistical methods and analysis of the material should be included in the section.
 10. Studies' "Results" section must accurately convey the content and findings. To enhance the clarity of the data, it is recommended to present the results using tables and figures.

- 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 литературы 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 очерёдность 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.
 11. In the "Discussion" section, conducting a critical analysis of the obtained results is crucial, highlighting their scientific novelty and practical significance. Additionally, it should include a comparison with the published data of other authors.
 12. Conclusions should be concise and clearly formulated. They should encompass the answers to the questions raised in the objectives and goals of the research and highlight the novelty and practical significance of the obtained results.
 13. Using terminology, symbols, and abbreviations consistent with globally recognized standards is recommended. To avoid repetitive phrases, abbreviations can be utilized with a clear definition provided in brackets at their first mention. In rare situations, abbreviations may be included in the title. Physical and chemical values should be expressed in units that align with the International System (SI). The use of generic drug names is preferred, and brand names should only be used to identify new compounds that may not yet be recognized by their generic name.
 14. The references list should be presented in accordance with the Vancouver style (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf>). Titles of journals may carry abbreviations in accordance with the Index Medicus. Full names and initials of all authors must be listed. If the list of authors comprises more than six persons, it is allowed to use [et al.] after enlisting the first author's surname. Russian-language references (written in the Cyrillic alphabet) must be transliterated into English (a sample can be found on the journal's website). It is customary to use the BGN transliteration style (<https://translit.net/ru/bgn/>) or BSI in the journal (<https://translit.net/ru/bsi/>). The list of references should be numbered consecutively according to the first time mentioned within the article, but not in alphabetical order. Serial numbers of references should be written within square brackets (e.g., [1, 2], [1-4], or [3, 5-8]). In original articles, it is recommended to cite at least 15 and at most 30 sources; in literature reviews – at most 50. In articles, it is not permissible to include references to synopses, dissertations, proceedings, Teaching, and Learning guidelines. When referring to regulatory documents, it's essential to include them as footnotes rather than listing them as references. The author(s) must ensure they have cited references and primary sources accurately in their research papers. (an example of a reference list can be found on the journal's website).
 15. It is advisable to follow the spelling rules adopted by the journal, particularly the mandatory indication of the letter «ё» in Russian text where required.
 16. Tables should be numbered within the text, with a descriptive title and explanatory legends if necessary. Tables should be typed using MS Word 2007 program.
 17. The illustrative material (photographs, images, diagrams, charts) should be clear, of high contrast, and numbered in the

мерован 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. Отправка текста статьи, графических материалов и сопроводительных документов (пример оформления направления см. на сайте журнала) осуществляется на электронный адрес журнала avicenna@tajmedun.tj
2. 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
 - 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 в полном соответствии с 4 критериями соавторства (<https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>)
 - подписи всех авторов
3. После завершения вёрстки журнала электронные версии всех статей в формате PDF доступны на сайте издания.
4. В одном номере журнала может быть опубликовано не более 2 работ одного автора.
5. Максимальное количество авторов в статье – не более 6.
6. Если среди авторов статьи фигурируют студенты, их долевое участие и авторство должно соответствовать принятым критериям авторства.
7. За правильность приведённых данных ответственность несут все авторы. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.
8. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чём информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

order of citation in the text. The diagrams should be provided as an image and the electronic version using Microsoft Office Excel program. Descriptions of microphotographs should specify the method of staining and magnification scale bar. Electronic versions of the images must be submitted as separate TIFF or JPEG files with a resolution of at least 300 dpi at the image size of at least 80×80 mm (approx. 1000×1000 pixels).

SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

1. To submit an article to the journal, please email the main text, graphics, and accompanying documents to avicenna@tajmedun.tj. You can find a paper submission sample on the journal's website.
2. While submitting a manuscript to the editorial board of the journal, the cover letter from the authors must be included, providing specific information on the following (visit the journal's website to see an example for a cover letter):
 - family name and initials of each author
 - manuscript title
 - a declaration that an article was not previously published and not submitted to another journal for review and publication
 - a statement of the absence of financial or other conflict of interest
 - the commitment of authors that if an article is accepted for publication, they provide the copyright to the publisher by the signed agreement
 - evidence that authors did not receive any remuneration in any form from the manufacturers, including competitors, that may have an impact on the results
 - author contribution statement in full accordance with the four criteria for co-authorship (<https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>)
 - signatures of all authors
3. When galley proof is ready for review, electronic versions and all articles in PDF format are available on the journal submission website.
4. At most, two works of the same author may be published in the same journal issue.
5. Maximal number of authors in the article should be no more than 6.
6. When students are listed as authors of an article, their participation and contribution must meet the accepted standards for authorship.
7. The authors are responsible for the correctness of the presented data. The author's materials do not necessarily reflect the views of the editorial board.
8. The editors will only consider manuscripts that follow the specified regulations, which the authors are made aware of beforehand. Communication with authors is conducted exclusively through email.

Подписано к печати 29.08.24 г. г. Сдано в печать 02.09.24 г.
Бумага мелованная матовая 90 гр/м², Формат 60x84 1/16. 10.75 усл. п.л.
Гарнитура Callibri, Palatino Linotype
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 34
Издательство «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»
734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Отпечатано в типографии «Мега Принт»
e-mail: fund.ayni@yandex.ru

