

Вестник Авиценны



ПАЁМИ СИНО * AVICENNA BULLETIN

Том 21

№ 3

2019



НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Официальное издание Таджикского государственного
медицинского университета им. Абуали ибни Сино

Основан в 1999 году


www.vestnik-avicenna.tj

Флебодиа 600

ДИОСМИН

*Французский секрет здоровых
и красивых ног*



1  таблетка в день*

- **Лечение** хронических заболеваний вен с позиции доказательной медицины
- **Оптимальная суточная доза** диосмина – 600 мг
- **Применение у женщин** вне- и во время беременности (со II триместра)
- **Производство** Франция



ПОЛИЖИНАКС

НЕОМИЦИН+НИСТАТИН+ПОЛИМИКСИН В

Эффективное лечение вагинитов с сохранением лактофлоры



ПОЛИЖИНАКС №6

Профилактика
инфекционных
осложнений



ПОЛИЖИНАКС №12

Лечение
вагинитов



ПОЛИЖИНАКС ВИРГО

Лечение
и профилактика
вагинитов

- Быстро устраняет симптомы вагинита¹
- Обладает широким спектром противомикробного действия^{2,3}
- Нормализует pH влагалища⁴

1. Спиридова Н.В., Басина Е.И., Мелкадзе Е.В. Неспецифический вагинит у беременных: возможно ли лечение с сохранением лактобацилл? *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012; 6(1): 6-13. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Полижинакс, Полижинакс Вирго. 3. Bohbot J.-M et al. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014; 4: 445-454. 4. Bruhat M.A. Use of local antibiotic combination in the treatment of mycotic vaginitis and mixed vaginitis. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1992; 87: 161-168.

РЕНГАЛИН

**ЭТО КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
кашля и хорошая переносимость**

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕНГАЛИНА



**ПОЛНОЕ КУПИРОВАНИЕ
КАШЛЯ У 3 ИЗ 4 ПАЦИЕНТОВ
К ОКОНЧАНИЮ ЛЕЧЕНИЯ¹**



**ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ВИДАХ КАШЛЯ
СУХОЙ КАШЕЛЬ
ВЛАЖНЫЙ КАШЕЛЬ
ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ КАШЕЛЬ³**



**СНИЖАЕТ
ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ
БРОНХОВ²**



**УМЕНЬШАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ²**



Таблетки РУ № 007634

РЕНГАЛИН | СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА



ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ



**по 1-2
чайной ложке
3 раза в день**

**В зависимости от тяжести
состояния в первые 3 дня
частота приема может быть
увеличена до 4–6 раз в сутки**



**ПО 1-2 ТАБЛЕТКИ
(держат в роту до полного растворения)**



**3 РАЗА В ДЕНЬ
(вне приема пищи)**

В зависимости от тяжести состояния в первые три дня частота приема может быть увеличена до 4-6 раз в сутки.





Обоснованный выбор для лечения ОРВИ и гриппа



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
Per. № 008080

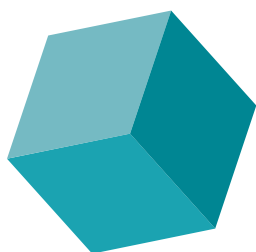


Объединяет три группы лекарственных препаратов:

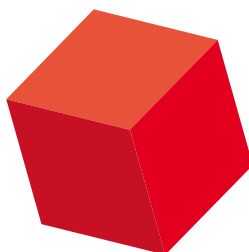
Противовирусный

Противовоспалительный

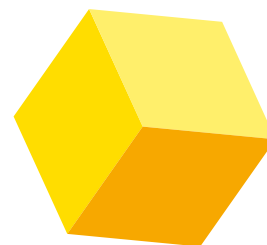
Антигистаминный



+



+



Эргоферон



Информация для специалистов здравоохранения.
Регистрационное удостоверение: № 008080 выдано Службой государственного надзора
за фармацевтической деятельностью Республики Таджикистан

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473,
Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9
www.materiamedica.ru

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

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальное издание
Основан в 1999 году

Издание Таджикского государственного
медицинского
университета им. Абуали ибни Сино

THE MEDICAL SCIENTIFIC REVIEWED JOURNAL

A quarterly publication
Established in 1999

Edition of Avicenna Tajik State
Medical University

№3 Нашри 21 2019 №3 Том 21 2019 №3 Volume 21 2019

Мувофиқи қарори Раёсати Комиссияи олии аттестатсионии (КОА) Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия маҷаллаи «Паёми Сино» («Вестник Авиценны») ба Феҳристи маҷаллаву нашрияҳои илми тақризӣ, ки КОА барои интишори натиҷаҳои асосии илмии рисолаҳои докторӣ ва номзадӣ тавсия медиҳад, дохил карда шудааст (№ 22/17 аз 23 майи с. 2003 ва тақриран – 28 декабри с. 2018)

Маҷалла дар ИРИИ (Индекси Россиягии иқтибоси илмӣ), Science Index, Crossref ба қайд гирифта шудааст

Маҷалла дар Вазорати фарҳанги Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти рақами 464 аз 5.01.1999 ба қайд гирифта шуд. Санаи азнавбақайдгирӣ 12.11.2018, № 084/МЧ-97

СӢРОҒАИ ТАХРИРИЯ:

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

Индекси обунa: 77688

Қисман ё пурра нашр кардани маводи дар маҷалла нашршуда танҳо бо иҷозати хаттии идораи маҷалла иҷозат дода мешавад.

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

Решением Президиума ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Вестник Авиценны» («Паёми Сино») включён в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук (№ 22/17 от 23 мая 2003 г. и повторно – 28 декабря 2018 г.)

Журнал представлен в РИНЦ, Science Index, Crossref

Журнал зарегистрирован Министерством культуры РТ (Свидетельство о регистрации № 464 от 5.01.1999 г.). Вновь перерегистрирован 12.11.2018, № 084/ЖР-97

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Подписной индекс: 77688

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

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

The decision of the Presidium of Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, journal «Avicenna Bulletin» («Vestnik Avitsenny») included in the List of leading reviewed scientific journals recommended by the HAC for the publication of basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of doctors and candidates of sciences (No. 22/17 dated in 23 of May 2003 and again from December 28, 2018)

The journal is presented in the Russian Scientific Citation Index, Science Index, Crossref

The journal is registered by the Ministry of Culture of Tajikistan (the Certificate on registration No 464 from 5.01.1999). Re-registered in 12.11.2018, by № 084/МЧ-97

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

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

Subscription index: 77688

All rights reserved. Total or partial reproduction of materials published in the journal is permitted only with the written permission of the publisher.

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

МУОВИНОНИ САРМУҲАРРИР**Юсуфӣ С.Ҷ.**

академики АИТ ВТ ва ҲИА ҶТ,

д.и.ф., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ

14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

Додхоев Ҷ.С.

д.и.т., дотсент

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.08 Тибби атфол

МУҲАРРИРИ МАСЪУЛ**Баратов А.К.**

н.и.т., дотсент

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард

14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифӣ

ҲАЙАТИ ТАҲРИРИЯ**Бабаев А.Б.**

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.02.01 Беҳдоштӣ

Додхоева М.Ф.

академики АИТ ҶТ, д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона

Исмоилов К.И.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.08 Тибби атфол

Раҳмонов Э.Р.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

14.02.02 Вогиршиносӣ

Сучков И.А.

д.и.т., дотсент

Рязан, Россия

14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифӣ

14.03.01 Анатомиаи одам

14.03.02 Анатомиаи патологӣ

Ҳамидов Н.Ҷ.

аъзои вобастаи АИ ҶТ, д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.05 Бемориҳои дил

14.01.06 Рӯҳшиносӣ

14.01.22 Тарбодшиносӣ

Хубутия М.Ш.

академики АИР, д.и.т., профессор

Москва, Россия

14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ

14.01.23 Бавлшиносӣ

Шакиров М.Н.

д.и.т.

Томск, Россия

14.01.14 Дандонпизишкӣ

14.01.31 Чарроҳии тармимӣ

ШҶҶҶҶ ТАҲРИРИЯ

Ал-Шукри С.Х.

д.и.т., профессор

Санкт-Петербург, Россия

14.01.23 Бавлшиносӣ

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

14.01.14 Дандонпизишкӣ

Ашуров Ғ.Ғ.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.14 Дандонпизишкӣ

Бабаев А.

MD, PhD

Нью-Йорк, ИМА

14.01.05 Бемориҳои дил

14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифӣ

14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Бобоҷоҷаев О.И.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.16 Силшиносӣ

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

14.02.02 Вогиршиносӣ

14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

14.02.01 Беҳдоштӣ

Брунқвал Ж.

д.и.т., профессор

Кёльн, Олмон

14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифӣ

14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард

Бугрова О.В.

д.и.т., профессор

Оренбург, Россия

14.01.22 Тарбодшиносӣ

14.01.02 Ғадудшиносӣ

14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Волчегорский И.А.

д.и.т., профессор

Челябинск, Россия

14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ

14.03.03 Физиологияи патологӣ

14.01.16 Силшиносӣ

Ғоибов А.Ҷ.

аъзои вобастаи АИТ ҶТ, д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард

14.01.02 Ғадудшиносӣ

14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ

Ғайко Г.В.

академики АМИТ Украина, д.и.т., профессор

Киев, Украина

14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ

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

Ғулмурадов Т.Г.

аъзои вобастаи АИТ ҶТ, д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.17 Чарроҳӣ

14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард

Дабуров К.Н.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.02.01 Беҳдоштӣ

14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

Дога А.В.

д.и.т., профессор

Москва, Россия

14.01.07 Бемориҳои чашм

Ибодов Ҷ.И.

д.и.т., профессор

Душанбе, Тоҷикистон

14.01.19 Чарроҳии атфол

14.01.20 Иншоршиносӣ ва таҳдиромӯзӣ

Иоскович А.

д.и.т., профессор

Иерусалим, Изроил

14.01.20 Иншоршиносӣ ва таҳдиромӯзӣ

14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона

Калашникова Л.А.

д.и.т., профессор

Москва, Россия

14.01.11 Бемориҳои асаб

Калмиков Е.Л.
н.и.т.
Кёльн, Олмон
14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард
14.01.13 Ташхиси шуъбой, нуршифой

Камилова М.Я.
д.и.т., дотсент
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.01.02 Ғадудшиносӣ

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

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
14.01.02 Ғадудшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Қурбонов У.А.
аъзои вобастаи АИТ ҶТ, д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.31 Чарроҳии тармимӣ
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ
14.01.18 Нейрочарроҳӣ

Қурбонов К.М.
академики АИТ ҶТ, д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.17 Чарроҳӣ
14.01.12 Саратоншиносӣ

Макушкин Е.В.
д.и.т., профессор
Москва, Россия
14.01.06 Рӯҳшиносӣ
14.02.03 Сиҳати чомеа 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

Мурадов А.М.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ

Муҳамадиева К.М.
д.и.т.
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ

Назаров Т.Ҳ.
д.и.т., профессор
Санкт-Петербург, Россия
14.01.23 Бавлшиносӣ

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 чомеа ва тандурустӣ

Руденко В.В.
д.и.т., профессор
Минск, Беларус
14.03.01 Анатомиаи одам
14.03.02 Анатомиаи патологӣ

Руммо О.О.
аъзои вобастаи АМИ Беларус,
д.и.т., профессор
Минск, Беларус
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.17 Чарроҳӣ

Рустамова М.С.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона

Сирочидинова У.Ю.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.16 Силшиносӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
14.02.02 Воғиршиносӣ

Султонов Ҷ.Д.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард
14.01.11 Бемориҳои асаб
14.01.13 Ташхиси шуъбой, нуршифой

Султонов Ш.Р.
д.и.т.
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.19 Чарроҳии атфол
14.01.23 Бавлшиносӣ

Сушков С.А.
н.и.т., дотсент
Витебск, Беларус
14.01.17 Чарроҳӣ
14.01.26 Чарроҳии дил ва рағҳои хунгард

Шарапова Н.М.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.06 Рӯҳшиносӣ
14.01.11 Бемориҳои асаб

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

Юсупов Ш.А.
д.и.т., дотсент
Самарқанд, Ўзбекистон
14.01.19 Чарроҳии атфол

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Гулов М.К.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.17 Хирургия

14.01.24 Трансплантология и искусственные органы

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Юсуфи С.Д.

академик АМН РТ, д.ф.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Додхоев Д.С.

д.м.н., доцент

Душанбе, Таджикистан

14.01.08 Педиатрия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Баратов А.К.

к.м.н., доцент

Душанбе, Таджикистан

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаев А.Б.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.02.01 Гигиена

Додхоева М.Ф.

академик АМН РТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.01 Акушерство и гинекология

Исмоилов К.И.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.08 Педиатрия

Рахманов Э.Р.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.09 Инфекционные болезни

14.02.02 Эпидемиология

Сучков И.А.

д.м.н., доцент

Рязань, Россия

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.03.01 Анатомия человека

14.03.02 Патологическая анатомия

Хамидов Н.Х.

член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.05 Кардиология

14.01.06 Психиатрия

14.01.22 Ревматология

Хубутия М.Ш.

академик РАН, д.м.н., профессор

Москва, Россия

14.01.24 Трансплантология и искусственные органы

14.01.23 Урология

Шакиров М.Н.

д.м.н.

Томск, Россия

14.01.14 Стоматология

14.01.31 Пластическая хирургия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аль-Шукри С.Х.

д.м.н., профессор

Санкт-Петербург, Россия

14.01.23 Урология

Амирасланов А.Т.

академик РАМН, НАНА, д.м.н., профессор

Баку, Азербайджан

14.01.12 Онкология

14.01.15 Травматология и ортопедия

Артыков К.П.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.31 Пластическая хирургия

14.01.17 Хирургия

14.01.14 Стоматология

Ашуров Г.Г.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.14 Стоматология

Бабаев А.

MD, PhD

Нью-Йорк, США

14.01.05 Кардиология

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.04 Внутренние болезни

Бобоходжаев О.И.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.16 Фтизиатрия

Бохян В.Ю.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

14.01.12 Онкология

14.01.02 Эндокринология

Брико Н.И.

академик РАН, д.м.н., профессор

Москва, Россия

14.02.02 Эпидемиология

14.01.09 Инфекционные болезни

14.02.01 Гигиена

Брунквальд Ж.

д.м.н., профессор

Кёльн, Германия

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

Бугрова О.В.

д.м.н., профессор

Оренбург, Россия

14.01.22 Ревматология

14.01.02 Эндокринология

14.01.04 Внутренние болезни

Волчегорский И.А.

д.м.н., профессор

Челябинск, Россия

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

14.03.03 Патологическая физиология

14.01.16 Фтизиатрия

Гаибов А.Д.

член-корр. АМН РТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

14.01.02 Эндокринология

14.01.15 Травматология и ортопедия

Гайко Г.В.

академик НАМН Украины, д.м.н., профессор

Киев, Украина

14.01.15 Травматология и ортопедия

Гулин А.В.

д.м.н., профессор

Тамбов, Россия

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

14.03.03 Патологическая физиология

14.01.08 Педиатрия

Гульмурадов Т.Г.

член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.17 Хирургия

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

Дабуров К.Н.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.02.01 Гигиена

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Дога А.В.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

14.01.07 Глазные болезни

Ибодов Х.И.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

14.01.19 Детская хирургия

14.01.20 Анестезиология и реаниматология

Искович А.

д.м.н., профессор

Иерусалим, Израиль

14.01.20 Анестезиология и реаниматология

14.01.01 Акушерство и гинекология

Калашникова Л.А.,
д.м.н., профессор
Москва, Россия
14.01.11 Нервные болезни

Калмыков Е.Л.
к.м.н.
Кёльн, Германия
14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

Камилова М.Я.
д.м.н., доцент
Душанбе, Таджикистан
14.01.01 Акушерство и гинекология
14.01.02 Эндокринология

Капитонова М.Ю.
д.м.н., профессор
Кота Самарахан, Малайзия
14.03.01 Анатомия человека
14.03.02 Патологическая анатомия

Касымов О.И.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.10 Кожные и венерические болезни
14.01.09 Инфекционные болезни

Кисина В.И.
д.м.н., профессор
Москва, Россия
14.01.10 Кожные и венерические болезни
14.01.09 Инфекционные болезни

Князева Л.А.
д.м.н., профессор
Курск, Россия
14.01.22 Ревматология
14.01.02 Эндокринология
14.01.04 Внутренние болезни

Курбанов У.А.
член-корр. АМН РТ, д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.31 Пластическая хирургия
14.01.15 Травматология и ортопедия
14.01.18 Нейрохирургия

Курбонов К.М.
академик АМН РТ, д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.17 Хирургия
14.01.12 Онкология

Макушкин У.В.
д.м.н., профессор
Москва, Россия
14.01.06 Психиатрия
14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
14.01.08 Педиатрия

Миршахи М.
д.м.н., профессор
Париж, Франция
14.03.03 Патологическая физиология
14.01.12 Онкология
14.01.05 Кардиология

Мурадов А.М.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.20 Анестезиология и реаниматология

Мухамадиева К.М.
д.м.н.
Душанбе, Таджикистан
14.01.10 Кожные и венерические болезни

Назаров Т.Х.
д.м.н., профессор
Санкт-Петербург, Россия
14.01.23 Урология

Норкин И.А.
д.м.н., профессор
Саратов, Россия
14.01.15 Травматология и ортопедия
14.01.19 Нейрохирургия
14.03.03 Патологическая физиология

Педаченко Е.Г.
академик НАМН Украины, д.м.н., профессор
Киев, Украина
14.01.19 Нейрохирургия
14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Руденок В.В.
д.м.н., профессор
Минск, Беларусь
14.03.01 Анатомия человека
14.03.02 Патологическая анатомия

Руммо О.О.
член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор
Минск, Беларусь
14.01.24 Трансплантология и искусственные органы
14.01.17 Хирургия

Рустамова М.С.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.01 Акушерство и гинекология

Сироджидинова У.Ю.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.16 Фтизиатрия
14.01.09 Инфекционные болезни
14.02.02 Эпидемиология

Султанов Д.Д.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия
14.01.11 Нервные болезни
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

Султонов Ш.Р.
д.м.н.
Душанбе, Таджикистан
14.01.19 Детская хирургия
14.01.23 Урология

Сушков С.А.
к.м.н., доцент
Витебск, Беларусь
14.01.17 Хирургия
14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

Шарапова Н.М.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.01.06 Психиатрия
14.01.11 Нервные болезни

Шукуров Ф.А.
д.м.н., профессор
Душанбе, Таджикистан
14.03.03 Патологическая физиология
14.01.11 Нервные болезни

Юсупов Ш.А.
д.м.н., доцент
Самарканд, Узбекистан
14.01.19 Детская хирургия

EDITOR-IN-CHIEF

M.K. Gulov

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
General Surgery
Transplant Surgery

ASSOCIATE EDITOR

S.J. Yusufi

Doctor of Pharmacy, PhD, Dr. Habil.,
Professor, Academician
of the Academy of Medical Sciences of the
Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Public Health Medicine

ASSOCIATE EDITOR

J.S. Dodkhoev

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

MANAGING EDITOR

A.K. Baratov

MD, PhD, Associate Professor
Dushanbe, Tajikistan
Cardiovascular Surgery
Radiology-Diagnostic (Endovascular Surgery and
Interventional Cardiology)

EDITORIAL BOARD

Babaev A.B.

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

Dodkhoeva M.F.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician
of the Academy of Medical Sciences of the
Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Obstetrics and Gynecology

Ismoilov K.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Pediatrics

Rahmanov E.R.

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

Suchkov I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Ryazan, Russia
Radiology-Diagnostic (Endovascular Surgery and
Interventional Cardiology)
Medical Research (Anatomy)
Pathology

Khamidov N.Kh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding
Member of the Academy of Sciences of the
Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Cardiology
Psychiatry
Rheumatology

Khubutia A.Sh.

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

Shakirov M.N.

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil
Tomsk, Russia
Dentistry
Plastic and Reconstructive Surgery

EDITORIAL COUNCIL

Al-Shukri S.Kh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Saint Petersburg, Russia
Urology

Amiraslanov A.T.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician of
the Russian Academy of Sciences and 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
Dentistry

Ashurov G.G.

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Dentistry

Babaev A.A.

MD, PhD, Clinical Professor, FACC
New York, USA
Cardiology
Radiology-Diagnostic (Endovascular Surgery and
Interventional Cardiology)
Internal Medicine

Bobokhojaev O.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Phthysiology

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
Epidemiology
Infectious Disease
Environmental and Occupational Health

Brunkwall J.

MD, PhD, Professor
Cologne, Germany
Radiology-Diagnostic (Endovascular Surgery and
Interventional Cardiology)
Cardiovascular Surgery

Bugrova O.V.

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

Volchegorskiy I.A.

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

Gaibov A.D.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding
Member of the Academy of Medical Sciences
of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Cardiovascular Surgery
Endocrinology
Orthopedic Surgery

Gayko G.V.

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

Gulin A.V.

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

Gulmuradov T.G.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding
Member of the Academy of Sciences of the
Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
General Surgery
Cardiovascular Surgery

Daburov K.N.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Environmental and Occupational Health
Public Health and Preventive Medicine

Doga A.V.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Ophthalmology

Ibodov Kh.I.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Pediatric Surgery
Anesthesiology and Critical Care Medicine

Ioscovich A.M.
MD, Clinical Professor
Jerusalem, Israel
Anesthesiology and Critical Care Medicine
Obstetrics and Gynecology

Kalashnikova L.A.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Neurology

Kalmykov E.L.
MD, PhD
Cologne, Germany
Cardiovascular Surgery
Radiology-Diagnostic
(Endovascular Surgery and Interventional
Cardiology)

Kamilova M.Ya.
MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Dushanbe, Tajikistan
Obstetrics and Gynecology
Endocrinology

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

Kasymov O.I.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Dermatology and Venereology
Infectious Disease

Knyazeva L.A.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Kursk, Russia
Rheumatology
Endocrinology
Internal Medicine

Kisina V.I.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Dermatology and Venereology
Infectious Disease

Kurbanov U.A.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding
Member of the Academy of Medical Sciences
of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Plastic and Reconstructive Surgery
Orthopedic Surgery
Neurosurgery

Kurbonov K.M.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician
of the Academy of Medical Sciences of the
Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
General Surgery
Surgical Oncology

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
Cardiology
Oncology

Muradov A.M.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Anesthesiology and Critical Care Medicine

Mukhamadiyeva K.M.
MD, PhD, Dr. Habil.
Dushanbe, Tajikistan
Dermatology and Venereology

Nazarov T.Kh.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Saint Petersburg, Russia
Urology

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

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

Sirodjidinova U.Yu.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Infectious Disease
Phthysiology
Epidemiology

Sultanov D.D.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Cardiovascular Surgery
Neurology
Radiology-Diagnostic
(Endovascular Surgery and
Interventional Cardiology)

Sultonov Sh.R.
MD, PhD, Dr. Habil.
Dushanbe, Tajikistan
Pediatric Surgery
Urology

Sushkov S.A.
MD, PhD, Associate Professor
Vitebsk, Belarus
General Surgery
Cardiovascular Surgery

Sharapova N.M.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Psychiatry
Neurology

Shukurov F.A.
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Pathological Physiology
Neurology

Yusupov Sh.A.
MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Samarkand, Uzbekistan
Pediatric Surgery

- Акушерство и гинекология**
 Репродуктивная функция женщин, перенёсших в детстве распространённый аппендикулярный перитонит
А.М. Шамсиев, Ш.А. Юсупов **374**
- Внутренние болезни**
 Сравнительная оценка анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии гливеком и гидреа
К.З. Ураков, В.Ю. Мельникова, Г.Б. Ходжиева **380**
- Кожные и венерические болезни**
 Андрогензависимые дермопатии у женщин с келоидными рубцами
М.С. Валиева, К.М. Мухамадиева, С.С. Исмаатуллоева, Е.В. Агафонова **387**
- Нейрохирургия**
 Значение использования эпидурального жира в профилактике синдрома оперированного позвоночника
Х.Д. Рахмонов, Р.Н. Бердиев, Ф.Г. Хожаназаров **395**
- Малоинвазивная техника эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка у детей с окклюзионной гидроцефалией
А.А. Суфианов, Г.З. Суфианова, Ю.А. Якимов, Р.Р. Рустамов, Р.А. Суфианов **400**
- Нервные болезни**
 Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста
М.Р. Шаймурзин **408**
- Общественное здоровье и здравоохранение**
 Некоторые вопросы доступности и повышения качества медицинской помощи сельскому населению Республики Таджикистан
А.Г. Гаиров, Н.Т. Мирзоали, Х.К. Каримзода, Р.А. Турсунов **415**
- Онкология**
 Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии
Е.О. Родионов, С.В. Миллер, Л.А. Ефтеев, С.А. Тузиков, М.М. Цыганов, И.В. Дерюшева, Н.В. Литвяков, В.А. Маркович, У.Б. Урмонов **420**
- Ревматология**
 Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии «Treat to target»
С.Б. Бекмуродзода, К.О. Шарифов, М.М. Маджонова, Ё.У. Саидов, Махмудов Х.Р. **426**
- Relationship between anemia and heart disease in patients with rheumatoid arthritis
L.I. Feyskhanova, E.V. Sukhorukova, A.I. Akhmetzyanova **432**
- Сердечно-сосудистая хирургия**
 Благоприятное течение посттромботической болезни – показатель эффективности лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей
Д.Р. Раджабов, Д.Д. Султанов, Ф.М. Махмадализода **437**
- Obstetrics and Gynecology**
 Reproductive function of women with the history of diffuse appendicular peritonitis in childhood
A.M. Shamsiev, Sh.A. Yusupov **374**
- Internal Medicine**
 Comparative assessment of anemic syndrome in patients with chronic myeloid leukemia on the background to the Gleevec and Hydrea therapy
K.Z. Urakov, V.Yu. Melnikova, G.B. Khodzhiyeva **380**
- Dermatovenereology**
 Androgen-dependent dermatopathy in women with keloid scars
M.S. Valieva, K.M. Mukhamadieva, S.S. Ismatulloeva, E.V. Agafonova **387**
- Neurosurgery**
 The importance of using epidural fat in the prevention of operated spine syndrome
Kh.D. Rakhmonov, R.N. Berdiev, F.G. Khozhanazarov **395**
- Minimally invasive technique of endoscopic third ventriculocisternostomy in children with occlusive hydrocephalus
A.A. Sufianov, G.Z. Sufianova, Yu.A. Yakimov, R.R. Rustamov, R.A. Sufianov **400**
- Neurology**
 Strategy of differentiated multi-stage therapy of proximal spinal amyotrophy in children
Shaymurzin M.R. **408**
- Public Health and Preventive Medicine**
 Some issues of accessibility and quality of medical care for the rural population of the Republic of Tajikistan
A.G. Gaibov, N.T. Mirzoali, Kh.K. Karimzoda, R.A. Tursunov **415**
- Oncology**
 Combined treatment of patients with non-small cell lung cancer with personalized prescription of adjuvant chemotherapy
E.O. Rodionov, S.V. Miller, L.A. Efteev, S.A. Tuzikov, M.M. Tsyganov, I.V. Deryusheva, N.V. Litvyakov, V.A. Markovich, U.B. Urmonov **420**
- Rheumatology**
 Comparative analysis and evaluation of the effectiveness of methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis in the conditions of careful control based on principles of «Treat to target» strategy
S.B. Bekmurodzoda, K.O. Sharifov, M.M. Madzhonova, Yo.U. Saidov, Kh.R. Makhmudov **426**
- Relationship between anemia and heart disease in patients with rheumatoid arthritis
L.I. Feyskhanova, E.V. Sukhorukova, A.I. Akhmetzyanova **432**
- Cardiovascular Surgery**
 Favorable clinical course of postthrombotic syndrome – the indicator of the effectiveness of treatment of deep vein thrombosis
D.R. Radzhabov, D.D. Sultanov, F.M. Makhmadalizoza **437**

Стоматология		Dentistry	
Клинико-рентгенологические показатели поражения пародонта и периапикальных тканей эндодонтически леченного зуба у пациентов с эндодонто-парадонтовыми осложнениями <i>Г.Г. Ашуров, Ш.Д. Мухидинов, Ш.О. Тагаева, А.А. Исмоилов, С.М. Каримов</i>	443	Clinical and X-ray indices of periodontal and periapical tissues of endodontically treated tooth in patients with endodonto-periodontal complications <i>G.G. Ashurov, Sh.D. Mukhidinov, Sh.O. Tagaeva, A.A. Ismoilov, S.M. Karimov</i>	
Фармакология		Pharmacology	
Противоопухолевая активность сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> in vitro <i>И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова</i>	450	Anti-tumor activity of dry extract <i>Padus Grayanae Maxim</i> in vitro <i>I.Z. Ismailov, A.Z. Zurdinov, T.S. Sabirova</i>	
О простых антидиабетических средствах по Авиценне <i>М.У. Шарофова</i>	455	About simple anti-diabetic remedies by Avicenna <i>M.U. Sharofova</i>	
Фтизиатрия		Phthisiology	
Комплексное исследование мокроты впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с использованием полимеразной цепной реакции и микробиологического контроля жизнеспособности микобактерий туберкулёза <i>Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова</i>	467	Complex research of the sputum in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis using polymerase chain reaction and microbiological control of the viability of mycobacterium tuberculosis <i>E.V. Dudenko, S. Sydykova</i>	
Эпидемиология		Epidemiology	
Эпидемиологический анализ уровня распространённости и заболеваемости населения cerebrovasкулярными болезнями в Кыргызской Республике <i>М.Б. Ырысова, О.Т. Касымов</i>	472	Epidemiological analysis of the prevalence and morbidity of the population with cerebrovascular disease in Kyrgyz Republic <i>M.B. Yrysova, O.T. Kasymov</i>	
Обзоры литературы		Review articles	
Современные аспекты диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени <i>Ш.Ш. Амонов, Д.А. Рахмонов, З.Ш. Файзиев, Ф.Б. Бокиев, Ф.А. Туракулов, Д.С. Сангов</i>	480	Modern aspects of diagnostics and surgical treatment of hepatic echinococcosis <i>Sh.Sh. Amonov, D.A. Rakhmonov, Z.Sh. Fayziev, F.B. Bokiev, F.A. Turakulov, D.S. Sangov</i>	
Современные представления о юношеской ангиофибrome основания черепа <i>М.К. Икромов</i>	489	Contemporary views about the juvenile angiofibroma of skull base <i>M.K. Ikromov</i>	
Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы <i>Е.О. Филиппова, А.С. Черняков, Н.М. Иванова</i>	496	The use of polymeric materials in the treatment of corneal disease <i>E.O. Filippova, A.S. Chernyakov, N.M. Ivanova</i>	
Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1) <i>М.У. Шарофова, Ш.С. Сагдиева, С.Д. Юсуфи</i>	502	Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 1) <i>M.U. Sharofova, Sh.S. Sagdieva, S.D. Yusufi</i>	
Клинические наблюдения		Case reports	
Посттравматическая ложная аневризма лучевой артерии: краткий обзор литературы и описание клинического случая <i>М.Х. Маликов, О. Нематзода, И.К. Гиёсиев, Хайруллои Назрилло, Н.А. Махмадкулова</i>	513	False aneurysm of the radial artery: brief literature review and case report <i>M.Kh. Malikov, O. Nematzoda, I.K. Giyosiev, Khayrulloi Nazrillo, N.A. Makhmadkulova</i>	
Юбилеи		Anniversaries	
Памятные даты		Memorable Dates	
Некролог		Obituary	
Ретракция статей		Retraction of Articles	
Правила оформления журнальных публикаций	533	Information for Authors	

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЁСШИХ В ДЕТСТВЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЙ АППЕНДИКУЛЯРНЫЙ ПЕРИТОНИТ

А.М. ШАМСИЕВ, Ш.А. ЮСУПОВ

Кафедра детской хирургии, Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Республика Узбекистан

Цель: изучение репродуктивной функции женщин в отдалённом периоде после хирургического лечения распространённого аппендикулярного перитонита (РАП) в детском возрасте.

Материал и методы: из прооперированных 163 девочек детородная функция в отдалённом периоде изучена у 115, в том числе у 62 пациенток группы сравнения и у 53 – основной. В основной группе для профилактики спаечного процесса применялись: интраоперационное озонирование брюшной полости; введение озono-кислородной смеси через микроирригатор и ультрафонофорез или электрофорез на переднюю брюшную стенку в ближайшем послеоперационном периоде.

Результаты: установлено, что перенесённый в детском возрасте РАП в отдалённом периоде достоверно не влиял на регулярность менструального цикла, хотя имело место снижение частоты этого показателя в основной группе до 15,1% по сравнению с контрольной – 27,4% ($p>0,05$). В отношении болезненных менструаций разница в группах была статистически значимой (18,9% против 38,7%, $p<0,05$). Кроме того, в группе сравнения более, чем в два раза чаще, отмечались случаи внематочной беременности, выкидышей и преждевременных родов (48,4% против 22,6%, $p<0,05$) и чаще выявлялось бесплодие (29,0% против 13,2%, $p<0,05$). Из 25 женщин с бесплодием, перенёсших в детском возрасте РАП, 23 была проведена гистеросальпингография. При этом, на фоне нормального гормонального фона была диагностирована трубно-перитонеальная форма бесплодия, связанная со спаечным процессом в малом тазу. В 11 (47,8%) наблюдениях имело место окклюзионное поражение маточных труб, причём в 10 из них процесс был правосторонним.

Заключение: усовершенствование методов комплексного лечения РАП существенно снизило его отрицательное влияние на репродуктивную систему девочек.

Ключевые слова: аппендикулярный перитонит, осложнения, девочки, репродуктивная функция, интраоперационное озонирование, трубное бесплодие.

Для цитирования: Шамсиев АМ, Юсупов ША. Репродуктивная функция женщин, перенёсших в детстве распространённый аппендикулярный перитонит. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):374-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-374-379>.

REPRODUCTIVE FUNCTION OF WOMEN WITH THE HISTORY OF DIFFUSE APPENDICULAR PERITONITIS IN CHILDHOOD

A.M. SHAMSIEV, SH.A. YUSUPOV

Department of Pediatric Surgery, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Objective: To study the reproductive function of women in the long-term period after surgical treatment of diffuse appendicular peritonitis (DAP) in childhood.

Methods: From the 163 operated girls fertility function was studied in 115 in the long-term period, including 62 patients in the control group and 53 in the main group. In the main group, intra-operative abdominal ozone therapy was used to prevent adhesive process; introduction of ozone-oxygen mixture through micro-irrigator and ultra-phonophoresis or electrophoresis on the anterior abdominal wall in the early postoperative period.

Results: It has been established that the history of DAP in childhood was not reliably affected the cyclicity of the menstrual cycle in a long-term period, although there was a decrease in the frequency of this indicator to the main group to 15.1% compared to the control group – 27.4% ($p>0.05$). In relation for painful menstruation, the difference between groups was statistically significant (18.9% vs. 38.7%, $p<0.05$). In addition, in the control group more than twice as often cases of ectopic pregnancies, miscarriages and premature births were registered (48.4% vs. 22.6%, $p<0.05$) and infertility was more common (29.0% vs. 13.2%, $p<0.05$). Of the 25 women with infertility who suffered from DAP in childhood, 23 were underwent hysterosalpingography. At the same time, against the background of the normal hormonal status tubal-peritoneal form of infertility was diagnosed associated with the adhesive process in the small pelvis. At 11 (47.8%) observations occlusion of fallopian tubes occurred, and in 10 of them the process was right-handed.

Conclusions: Improving the comprehensive treatment of children with DAP has significantly reduced its negative impact on the reproductive system of girls.

Keywords: Appendicular peritonitis, complications, girls, reproductive function, intra-operative ozone therapy, tubal infertility.

For citation: Shamsiev AM, Yusupov ShA. Reproductivnaya funktsiya devochek v otdalyonnom periode posle perenesyonnogo rasprostranyonnogo appendikulyarnogo peritonita [Reproductive function of women with the history of diffuse appendicular peritonitis in childhood]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):374-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-374-379>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно проведённым исследованиям, наиболее тяжёлым осложнением острого аппендицита в детском возрасте является распространённый аппендикулярный перитонит (РАП), который возникает в 8-10% случаев [1-3]. Как известно, у девочек перене-

сённый перитонит почти всегда вызывает развитие вторичного сальпингоофорита и последующих нежелательных остаточных явлений, а применение травматичного лапаротомного доступа, длительного дренирования и лапаростомии значительно их усугубляет [4-6]. Следствием этого является увеличение случаев эктопической беременности, развития вторичного поликистоза и

ретенционных кист яичников, а также первичного трубно-перитонеального бесплодия, частота которых, по данным отдельных авторов, у этой категории больных составляет 10-57% [7, 8]. В настоящее время нет достаточно полной информации касательно нарушений функции репродуктивных органов у девочек, перенёсших перитонит. И только лишь во взрослом возрасте этой категорией женщин начинают заниматься гинекологи, когда комплексное лечение трубного бесплодия, как следствия массивного спаечного процесса в полости малого таза после перенесённого аппендикулярного перитонита, зачастую не даёт положительного результата [9-11]. Даже внедрение лапароскопии и гистероскопии кардинально не повлияло на исходы лечения, что можно объяснить необратимыми изменениями в тканях за несколько лет существования спаечного процесса в полости малого таза [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение репродуктивной функции женщин в отдалённом периоде после перенесённого хирургического лечения РАП в детском возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 163 девочек в возрасте 8-9 лет, оперированных нами по поводу РАП, детородная функция в отдалённом периоде изучена у 115 (70,6%), в том числе у 62 пациенток группы сравнения и у 53 – основной. Динамику наблюдения проводили в течение 10-15 лет. Средний возраст обследованных в катамнезе составил 20,3±1,2 лет. На основании проведённого тщательного гинекологического осмотра и анализа гормонального статуса из исследования были исключены 48 пациенток с заболеваниями, которые могли повлиять на нарушение цикла и развитие спаечной болезни.

Всех без исключения детей с РАП мы оперировали под тотальной внутривенной анестезией (ТВА) с интубацией трахеи и ИВЛ с миорелаксацией. К оперативному вмешательству приступали после адекватной предоперационной подготовки, после компенсации и стабилизации гемодинамики, кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена.

При определении объёма периоперационной инфузии учитывались следующие факторы: базисные (физиологические)

потребности; предоперационный дефицит жидкости; потери в «третье пространство»; кровопотеря; трансцеллюлярные жидкостные потери. Базисные (физиологические) потребности в жидкости рассчитывали следующим образом: при массе тела менее 10 кг – 100 мл/кг; при массе тела 11-20 кг – 1 л + 50 мл на каждый кг более 10 кг; при массе тела более 20 кг – 1,5 л + 20 мл на каждый кг более 20 кг. Антибактериальную терапию начинали с момента установления диагноза РАП введением цефалоспоринов III поколения в сочетании с аминогликозидами и фторхинолонами. Эту эмпирическую антибактериальную терапию продолжали до получения результатов тестов на чувствительность микрофлоры, после чего, при необходимости, проводилась коррекция антибактериальной терапии.

В основной группе пациентов целенаправленную противовоспалительную терапию проводили по следующей схеме:

- Интраоперационное озонирование брюшной полости озоно-кислородной смесью в дозировке 5-8 мг/л в течение 5 минут.
- В послеоперационном периоде – фракционное введение озоно-кислородной смеси через микроирригатор в течение 5 минут ежедневно, всего 3 сеанса.
- На 3-4 сутки после операции назначали ультрафонофорез мазью «Ируксол» или электрофорез коллализином на переднюю брюшную стенку и куперил внутрь.

Полученные при исследовании данные подвергались статистической обработке. Качественные показатели были представлены в виде долей (Р, %). Сравнение качественных величин между группами проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве критериев оценки репродуктивной функции девушек и женщин, перенёсших РАП в детском возрасте, были использованы такие параметры, как цикличность менструального цикла, болезненность менструации, факт наступления и характер протекания беременности, а также наличие детей у этих лиц (табл. 1).

Таблица 1 Репродуктивная функция девушек и женщин, перенёсших РАП в детском возрасте

Показатель	Группа сравнения, n=62		Основная группа, n=53		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Характер менструального цикла						
регулярный	45	72,6	45	84,9	2,55	>0,05
нерегулярный	17	27,4	8	15,1	2,55	>0,05
Болезненная менструация						
безболезненная	38	61,3	43	81,1	5,40	<0,05
болезненная	24	38,7	10	18,9	5,40	<0,05
Беременность						
эпизоды внематочной беременности, выкидышей, преждевременных родов	30	48,4	12	22,6	8,17	<0,01
нормальное течение всех беременностей	22	35,5	27	50,9	2,79	>0,05
беременность не наступила*	10	16,1	14	26,4	0,61	>0,05
Репродуктивность						
не замужем	5	8,1	11	20,8	3,84	0,05
имеет детей	39	62,9	35	66,0	0,12	>0,05
бесплодие	18	29,0	7	13,2	16,78	<0,001

Примечание: * – в т.ч. по причине отсутствия половой жизни

Нами установлено, что перенесённый РАП в детском возрасте в отдалённом периоде достоверно не влияет на цикличность менструальных циклов, хотя применение курсов периоперационной местной и системной озонотерапии способствовали некоторому снижению частоты этого показателя в основной группе пациенток с 27,4 до 15,1% ($p > 0,05$). Характер послеоперационного течения РАП статистически значимо влияет на болезненность менструации и на частоту наступления беременности, а также на характер её протекания. Так, пациентки из группы сравнения в два раза чаще жаловались на болезненные менструации по сравнению с пациентками основной группы (38,7% против 18,9%, $p < 0,05$). Кроме того, в группе сравнения более, чем в два раза чаще, отмечались случаи внематочной беременности, выкидышей и преждевременных родов (48,4% против 22,6%, $p < 0,05$), а также примерно также чаще имело место развитие бесплодия (29,0% против 13,2%, $p < 0,05$).

Как известно, одним из основных механизмов развития бесплодия после перенесённого распространённого перитонита считаются окклюзионные поражения маточных труб на почве спаечного процесса в малом тазу. В связи с этим, у 23 (92,0%) женщин с бесплодием ($n=25$) после перенесённого в детском возрасте РАП была выполнена гистеросальпингография для исключения или подтверждения трубно-перитонимальной формы бесплодия (рис. 1). У остальных двух пациенток были диагно-

Рис. 1 Гистеросальпингография: нормальная проходимость обеих маточных труб



стированы отсутствие овуляции (1) и гипоплазия матки (1). В наших наблюдениях частота развития окклюзионного поражения маточных труб у женщин после перенесённого РАП составила 47,8% (11 случаев). При этом практически у всех пациенток ($n=10$; 90,9%) отмечено поражение правой маточной трубы, в том числе у 2 – двустороннее поражение (рис. 2). У 4 имела место полная окклюзия справа (рис. 3) и ещё у 4 – частичная окклюзия справа.

Изолированное поражение левой маточной трубы диагностировано только в 1 случае в виде частичной окклюзии. Малое число проведённых гистеросальпингографий не позволяет судить о статистической значимости различий в частоте поражения маточных труб и их структуре в основной группе и группе сравнения (табл. 2).

Интересно заметить, что у бесплодных женщин с сохранённой проходимостью обеих маточных труб нередко мы находили поликистоз яичников ($n=3$) (рис. 4), а в 1 случае была выявлена гипоплазия матки (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усовершенствование методов комплексного лечения детей с РАП минимизировало отрицательное влия-

Рис. 2 Гистеросальпингография: окклюзия обеих маточных труб

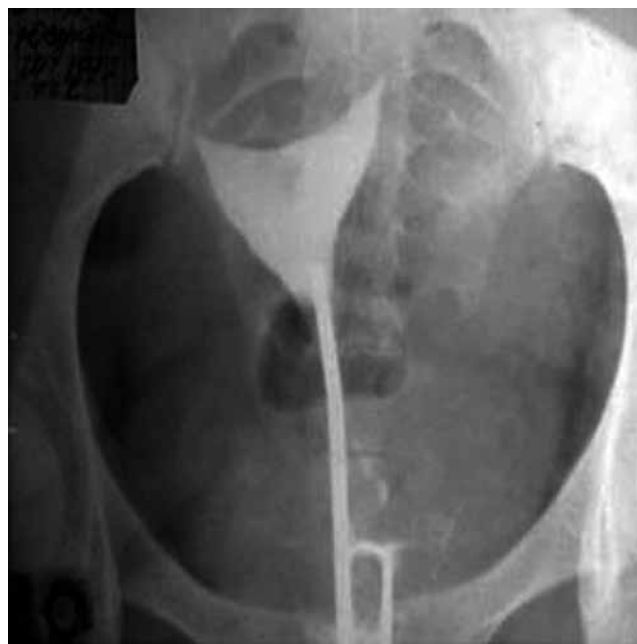


Таблица 2 Характер поражения маточных труб у женщин с бесплодием после перенесённого в детском возрасте РАП

Характер поражения	Группа сравнения, n=16		Основная группа, n=7		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Проподимость обеих труб сохранена	7	43,8	5	71,4	1,50	>0,05
Окклюзионное поражение:	9	56,3	2	28,6	1,50	>0,05
окклюзия с обеих сторон	2	22,2	0	0,0	0,96	>0,05
окклюзия справа	3	33,3	1	50,0	0,07	>0,05
частичная окклюзия справа	3	33,3	1	50,0	0,07	>0,05
частичная окклюзия слева	1	11,1	0	0	0,46	>0,05



Рис. 3 Гистеросальпингография: окклюзия правой маточной трубы.



Рис. 4 Гистеросальпингография: проходимость маточных труб сохранена, визуализируется поликистоз обоих яичников



Рис. 5 Гистеросальпингография: проходимость маточных труб сохранена, определяется гипоплазия матки

ние перенесённого перитонита и хирургических вмешательств на репродуктивную систему девочек: примерно в 2 раза снились случаи болезненных менструаций, внематочной беременности, преждевременных родов и трубно-перитонеальной формы бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсупов ША. Диагностика внутрибрюшных абсцессов в раннем послеоперационном периоде при аппендикулярных перитонитах у детей. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2009;3:36-44.
2. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Гаспаров АС. Перитонеальные спайки от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции.* 2009;15(3):36-44.
3. Adamou H, Habou O, Amadou-Magagi I, Douchi M, Amadou M, Halidou M. Non-traumatic acute peritonitis in children: causes and prognosis in 226 patients at the National Hospital of Zinder, Niger. *Med Sante Trop.* 2017;27(3):264-269. Available from: <https://doi.org/10.1684/mst.2017.0692>.

REFERENCES

1. Yusupov ShA. Diagnostika vnutribryushnykh abscessov v ranem posleoperatsionnom periode pri appendikulyarnykh peritonitakh u detey [Diagnosis of intra-peritoneal abscess of post operation period among children with appendicular peritonitis]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2009;3:36-9.
2. Burlev VA, Dubinskaya ED, Gasparov AS. Peritoneal'nye spayki ot patogeneza do profilaktiki [Peritoneal adhesions from pathogenesis to prophylaxis]. *Problemy reproduksii.* 2009;15(3):36-44.
3. Adamou H, Habou O, Amadou-Magagi I, Douchi M, Amadou M, Halidou M. Non-traumatic acute peritonitis in children: causes and prognosis in 226 patients at the National Hospital of Zinder, Niger. *Med Sante Trop.* 2017;27(3):264-9. Available from: <https://doi.org/10.1684/mst.2017.0692>.

- Макаров АБ, Дергунов АВ. Особенности патогенеза и принципы патогенетической терапии эндогенной интоксикации у больных с острым аппендикулярным перитонитом. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2009;17(3):105-13.
- Бурлев ВА. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. *Проблемы репродукции*. 2012;18(2):8-14.
- Гаврилюк ВП. Клинико-иммунологическая эффективность лонгидазы у детей с аппендикулярным перитонитом. *Врач-аспирант*. 2011;44(1):140-5.
- Дубинская Е, Гаспаров А, Назаров С, Дорфман М. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием. *Врач*. 2010;7:43-5.
- Абашидзе АА. Методы реабилитации репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2014;2:42-6.
- Фатькина ОА, Сибирская ЕВ, Поддубный ИВ, Глыбина ТМ. Алгоритм обследования и лечения девочек с аппендикулярно-генитальным синдромом. *Проблемы репродукции*. 2014;20(1):33-40.
- Бен Салха М, Репина НБ, Дмитриева МН. Методы диагностики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у женщин с хронической тазовой болью на фоне недифференцированной дисплазии. *Вестник Авиценны*. 2018;20(1):13-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-13-19>.
- Yusupov Sh. Assessment of the effectiveness of ultrasound sonography among children with appendicular peritonitis. *European sciences review*. 2017;1-2:161-3. Available from: <https://doi.org/10.20534/ESR-17-1.2-161-163>.
- Дабузov АШ, Абдурахманова РА, Меджидова ДР. Исходы гестации после органосохраняющих операций, проведенных по поводу перитонита в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23750> [Дата обращения: 10.09.2019].
- Амерханова ХС, Цаллагова ЛВ, Кабулова ИВ. Результаты специальных методов обследования пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):26-30. Available from: <https://doi.org/10.17116/repro20192501126>.
- Makarov AB, Dergunov AV. Osobennosti patogeneza i printsipy patogeneticheskoy terapii endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s ostrym appendikulyarnym peritonitom [Features of pathogenesis and principles of pathogenic therapy of edogenous intoxication in patients with acute appendicular peritonitis]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2009;17(3):105-13.
- Burlev VA, Dubinskaya ED. Fenotipicheskie osobennosti nedifferentsirovannykh form displazii soedinitel'noy tkani u patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaykami [Phenotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with pelvic peritoneal adhesions]. *Problemy reproduksii*. 2012;18(2):8-14.
- Gavrilyuk VP. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' longidazy u detey s appendikulyarnym peritonitom [Clinical and immunological efficiency of longidaza at children with the appendicular peritonitis]. *Vrach-aspirant*. 2011;44(1):140-5.
- Dubinskaya E, Gasparov A, Nazarov S, Dorfman M. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy bol'nykh s tazovymi peritoneal'nymi spaykami i besplodiem [The reproductive system in patients with pelvic peritoneal adhesions and infertility]. *Vrach*. 2010;7:43-5.
- Abashidze AA. Metody reabilitatsii reproduktivnoy funktsii u zhenshchin s trubno-peritoneal'nyim besplodiem [Rehabilitation methods of reproductive function in women with tubal-peritoneal infertility]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2014;2:42-6.
- Fatkina OA, Sibirskaya EV, Poddubnyy IV, Glybina TM. Algoritm obsledovaniya i lecheniya devochek s appendikulyarno-genital'nyim sindromom [Algorithm of diagnosis and treatment of girls with appendicular and genital syndrome]. *Problemy reproduksii*. 2014;20(1):33-40.
- Ben Salkha M, Repina NB, Dmitrieva MN. Metody diagnostiki posleoperatsionnogo spaechnogo protsessa v malom tazu u zhenshchin s khronicheskoy tazovoy bol'yu na fone nedifferentsirovannoy displazii [Diagnosis of postoperative pelvic adhesions in women with chronic pelvic pain on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(1):13-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-13-19>.
- Yusupov Sh. Assessment of the effectiveness of ultrasound sonography among children with appendicular peritonitis. *European sciences review*. 2017;1-2:161-3. Available from: <https://doi.org/10.20534/ESR-17-1.2-161-163>.
- Dabuzov ASH, Abdurakhmanova RA, Medzhidova DR. Iskhody gestatsii posle organosokhranyayushchikh operatsiy, provedyonnykh po povodu peritonita v anamneze [Outcomes of gestation after organ-saving surgery, performed for peritonitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23750> [Accessed 10th September 2019].
- Amerkhanova KhS, Tsallagova LV, Kabulova IV. Rezul'taty spetsial'nykh metodov obsledovaniya patsientok s trubno-peritoneal'noy formoy besplodiya [The results of special methods of examination of patients with tubal-peritoneal form of infertility]. *Problemy reproduksii*. 2019;25(1):26-30. Available from: <https://doi.org/10.17116/repro20192501126>.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамсиев Азамат Мухитдинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ректор Самаркандского государственного медицинского института

ORCID ID: 0000-0001-9282-5795

E-mail: samgmi@mail.ru

Юсупов Шухрат Абдурасулович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии, проректор по научной работе и инновациям, Самаркандского государственного медицинского института

ORCID ID: 0000-0001-7259-028X

E-mail: shuchrat_66@mail.ru

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Самаркандского государственного медицинского института (№ государственной регистрации

И AUTHOR INFORMATION

Shamsiev Azamat Mukhitdinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Rector of the Samarkand State Medical Institute

ORCID ID: 0000-0001-9282-5795

E-mail: samgmi@mail.ru

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Vice-Rector for Science and Innovation, Samarkand State Medical Institute

ORCID: 0000-0001-7259-028X

E-mail: shuchrat_66@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of Samarkand State Medical Institute (state registration number – 01.001195).

01.001195). 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, проректор по научной работе и инновациям, Самаркандского государственного медицинского института

140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18

Тел.: +998 (915) 481613

E-mail: shuchrat_66@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШАМ

Сбор материала: ЮША

Статистическая обработка данных: ЮША

Анализ полученных данных: ШАМ

Подготовка текста: ШАМ, ЮША

Редактирование: ШАМ

Общая ответственность: ШАМ

Поступила

15.05.2019

Принята в печать

26.09.2019

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, Vice-Rector for Science and Innovation, Samarkand State Medical Institute

140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand, 18 Amir Temur str.

Tel.: + 998 (915) 481613

E-mail: shuchrat_66@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShAM

Data collection: YuShA

Statistical analysis: YuShA

Analysis and interpretation: ShAM

Writing the article: ShAM, YuShA

Critical revision of the article: ShAM

Overall responsibility: ShAM

Submitted

15.05.2019

Accepted

26.09.2019

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЛИВЕКОМ И ГИДРЕА

К.З. УРАКОВ, В.Ю. МЕЛЬНИКОВА, Г.Б. ХОДЖИЕВА

Кафедра внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить проявления анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в зависимости от стадии заболевания и на фоне терапии гливекком, гидреа и противоанемическими препаратами.

Материал и методы: обследовано 117 больных ХМЛ в возрасте 16-85 лет. Все больные были разделены на 2 группы: I группу составили 99 больных, получивших гидроксимочевину (гидреа), II группу – 18 пациентов, получивших иматиниб (гливек). В качестве базисной терапии пациенты I группы принимали гидреа в дозе 500 мг в сутки. В зависимости от количества лейкоцитов дозу гидреа регулировали от 1 до 3 капсул 3 раза в сутки. Больным II группы в хронической фазе назначался гливек в дозе 400 мг/сутки, а в фазе акселерации и бластного криза – 600-800 мг/сутки на протяжении 5-32 месяцев. При уровне гемоглобина (Hb) ≤ 100 г/л больным обеих групп назначали препарат рекомбинантного эритропоэтина – Эпоэтин альфа (ЭПО, репретин). Препарат вводили подкожно по 200 МЕ 2-3 раза в неделю. Длительность терапии препаратами ЭПО составляла в среднем $10,1 \pm 4,6$ дней.

Результаты: эффективность лечения оценивалась по увеличению уровня Hb до 120 г/л или повышению его уровня на 20 г/л и более. В хронической фазе ХМЛ анемия была выявлена у небольшого числа больных, Hb составлял в среднем $101,4 \pm 8,9$ г/л, в то время как в фазе акселерации Hb снижался до $92,1 \pm 3,1$ г/л. Особенно это проявлялось в период бластного криза, когда уровень Hb доходил до $70,6 \pm 2,6$ г/л. Характерным было снижение ретикулоцитов параллельно с прогрессированием заболевания ($1,0 \pm 0,5 - 0,6 \pm 0,1$). Лейкоцитоз в хронической стадии составил $98,2 \pm 25,2 \times 10^9$ /л, а с переходом в стадию акселерации имело место его нарастание до $115,7 \pm 12,5 \times 10^9$ /л. В случае развития бластного криза в терминальной стадии лейкоцитоз достигал $121,3 \pm 17,5 \times 10^9$ /л.

Заключение: тяжесть проявлений анемического синдрома у больных ХМЛ зависит как от стадии заболевания, так и от качества проводимой терапии. В сравнительном аспекте несколько более благоприятные результаты получены в группе больных, получавших сочетание гливека и ЭПО.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая стадия, стадия акселерации, рекомбинантный эритропоэтин, гливек, гидреа, анемический синдром.

Для цитирования: Ураков КЗ, Мельникова ВЮ, Ходжиева ГБ. Сравнительная оценка анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии гливекком и гидреа. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):380-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-380-386>.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ON THE BACKGROUND TO THE GLEEVEC AND HYDREA THERAPY

K.Z. URAKOV, V.YU. MELNIKOVA, G.B. KHODZHIEVA

Department of Internal Diseases № 3, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study the manifestations of anemia syndrome in patients with chronic myeloid leukemia (CML) depending on the stage of the disease and on the background of Gleevec, Hydrea and anti-anemic drugs.

Methods: 117 patients with CML aged 16 to 85 years were examined. All patients were divided into two groups: the first group consisted of 99 patients who received hydroxyurea (Hydrea), the second group – 18 patients who received imatinib (Gleevec). As a baseline therapy, patients in the first group took Hydrea at a dose of 500 mg per day, depending on the number of white blood cells; the dose of the Hydrea was adjusted from 1 to 3 capsules 3 times a day. Patients of the II group in the chronic phase were assigned Gleevec at a dose of 400 mg/day, and in the phase of accelerated and blast crisis – 600-800 mg/day for 5-32 months. At the level of hemoglobin (Hb) ≤ 100 g/l patients of both groups were prescribed the drug recombinant erythropoietin – Epoetin alpha (EPO, repretin). The drug was administered subcutaneously 200 IU 2-3 times a week. The duration of EPO therapy was, on average, 10.1 ± 4.6 days.

Results: The effectiveness of treatment was assessed by increasing the level of Hb to 120 g/l or increasing its level by 20 g/l or more. In the chronic phase of CML, anemia was detected in a small number of patients, Hb averaged 101.4 ± 8.9 g/l, while in the accelerating phase Hb was reduced to 92.1 ± 3.1 g/l. This was especially evident during the blast crisis when the Hb level reached 70.6 ± 2.6 g/l. The characteristic was the reduction of reticulocytes in parallel with the progression of the disease ($1.0 \pm 0.5 - 0.6 \pm 0.1$). Leukocytosis in the chronic stage was $98.2 \pm 25.2 \times 10^9$ /l, and with the transition to the stage of accelerating there was its increase to $115.7 \pm 12.5 \times 10^9$ /l. In the case of the development of the blast crisis in the terminal stage, leukocytosis reached 121.3 to 17.5×10^9 /l.

Conclusions: The severity of the manifestations of the anemic syndrome in patients with CML depends both on the stage of the disease and on the quality of the therapy. In a comparative aspect, slightly more favorable results were obtained in the group of patients receiving a combination of Gleevec and EPO.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, chronic stage, stage of accelerating, recombinant erythropoietin, Gleevec, Hydrea, anemic syndrome.

For citation: Urakov KZ, Melnikova VYu, Khodzhiyeva GB. Sravnitel'naya otsenka anemicheskogo sindroma u bol'nykh khronicheskim mielolejkozom na fone terapii glivekom i gidrea [Comparative assessment of anemic syndrome in patients with chronic myeloid leukemia on the background to the Gleevec and Hydrea therapy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):380-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-380-386>.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет 10-20% среди всех лейкозов взрослых. Высокая социальная значимость этого онкогематологического заболевания обусловлена преимущественным поражением людей трудоспособного возраста. ХМЛ считается первым гемобластомом, при котором описана специфическая хромосомная аномалия опухолевых клеток (филадельфийская хромосома), являющаяся пусковым моментом. В результате реципрокной транслокации t(9;22) (q34;q11) образуется химерный ген BCR-ABL, продукт которого – белок p210 – является тирозинкиназой с повышенной активностью, определяющий патогенез этого гемобластома [1].

ХМЛ – это гематологическое заболевание, при котором в костном мозге человека имеет место поражение гранулоцитарных, тромбоцитарных и эритроцитарных ростков. В ходе заболевания в организме больного ХМЛ происходит развитие исключительно одного вида лейкоцитов, которые называются гранулоцитами. Они аномальны в своих характеристиках, а это, в свою очередь, делает невозможным образование здоровых и полноценных лейкоцитов [2]. К аномальным характеристикам гранулоцитов относится их неспособность к накоплению, отсюда и происходит вытеснение здоровых клеток из крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, здоровых и полноценных, в чём собственно и состоит суть ХМЛ [2, 3].

Авторами проведено исследование по определению факторов прогноза и эффективности терапии препаратами эритропоэтина. При анализе динамики количества ретикулоцитов выяснилось, что на 2-4 неделе терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭПСП) наблюдался рост числа ретикулоцитов в группах больных как с положительным ответом, так и его отсутствием. В качестве прогностического фактора эффективности эритропоэтина альфа авторами оценён ещё один показатель – исходный уровень ФМО-α. Выявлена обратная зависимость ответа на эритропоэтин альфа от концентрации ФМО-α [3].

Развитие анемии у онкологических больных обусловлено разными причинами: нарушением метаболизма железа, угнетением эритроидного роста в костном мозге, повышением уровня воспалительных цитокинов, гемолизом эритроцитов, преобладанием катаболических процессов в результате опухолевой интоксикации, относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина [4].

Анемия на фоне онкологических заболеваний, помимо прочих механизмов, может быть обусловлена продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих негативным влиянием на различные этапы продукции эритроцитов в костном мозге, длительность их жизни и обмен железа. Применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией вызывает повышение уровня гемоглобина и сокращение потребности в заместительных гемотрансфузиях, однако повышает риск тромбозов. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов у онкологических пациентов снижает доступность железа для эффективного эритропоэза [1].

Высокая распространённость анемии у больных с различными типами рака (39% ко времени регистрации и 68% на протяжении 6 месячного периода наблюдения) была продемонстрирована в масштабном Европейском проспективном исследовании (ECAS) и ряде других работ. Частота встречаемости анемии у пациентов с гемобластомами варьирует в широких пределах и на момент постановки диагноза колеблется от 22% до 90% [5, 6].

Успехи терапии, достигнутые в последние годы, позволи-

ли излечивать многие, ранее считавшиеся фатальными, опухоли лимфатической и кроветворной ткани и значительно продлить жизнь пациентов. Важным моментом является необходимость научного обоснования выбора метода коррекции анемии и определения порога уровня гемоглобина для начала прекращений переливаний эритроцитов и применения стимуляторов эритропоэза [1, 7, 8].

Анемический синдром, как следствие проводимой терапии ХМЛ, с некоторой долей условности можно подразделить на две группы: развивающийся вследствие угнетения кроветворения и являющийся следствием тяжёлого геморрагического синдрома [8-10]. Активная цитостатическая терапия не вызывает полной остановки эритропоэза, вместе с тем, является сильнейшим дополнительным фактором анемизации пациентов. Тяжесть угнетения того или иного роста гемопоэза определяется его кинетикой. Как известно, нейтрофилы имеют более короткий период полужизни (6-8 часов), чем тромбоциты (5-7 дней) и эритроциты (120 дней). Проведение 1-2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) не вызывает клинически значимой анемии [5, 9].

Известно, что высокодозная ПХТ или проведение 5-8 курсов стандартной химиотерапии, особенно при наличии в дебюте болезни поражения костного мозга, могут вызвать анемию средней степени тяжести. Химиотерапия приводит к развитию анемии за счёт непосредственного токсического действия на эритроидные предшественники. Химиопрепараты обладают также прямым токсическим действием на костномозговое микроокружение, которое важно для гемопоэза. Некоторые препараты обладают непосредственным действием на почечные канальцы, что приводит к уменьшению продукции эритропоэтина. В норме содержание эритропоэтина в крови колеблется в пределах 10-15 мМЕ/мл, что позволяет поддерживать эритропоэз на уровне $1,8 \times 10^9$ ретикулоцитов в минуту. Серьёзное кровотечение может вызвать увеличение продукции эритроцитов в 10-12 раз, за счёт повышения в плазме уровня эритропоэтинов до 10000 мМЕ/мл. Период полувыведения эритропоэтина составляет от 6 до 10 часов [11-13].

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются снижением количества эритроцитов и, соответственно, гемоглобина, что приводит к снижению «кислородной ёмкости крови» и развитию симптоматической анемии. Одной из причин данного вида анемии является снижение или полное прекращение синтеза эритропоэтина. Снижение синтеза эритропоэтина развивается на фоне таких тяжёлых состояний, как опухолевой процесс, почечная недостаточность, СПИД и др. Лечение анемии у больных с данной патологией возможно с использованием только двух методов – гемотрансфузии (переливание крови) или введения в организм аналога эритропоэтина. В организме эритропоэтин синтезируется в мизерных количествах, поэтому единственным методом получения эндогенного аналога эритропоэтина является генно-инженерная технология с использованием рекомбинантной ДНК [9, 12, 13].

Разработка эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭПСП) ознаменовала новый этап в лечении анемии при злокачественных новообразованиях. На сегодняшний день препараты рекомбинантного эритропоэтина продолжают оставаться одним из основных способов борьбы с анемией у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и солидными новообразованиями [14, 15].

По некоторым данным у пациентов с ХМЛ среди взрослого населения Приморского края, получавших иматиниб (гливек) в течение 5 лет, общая выживаемость (ОВ) составила 85,3%, большой цитогенетический ответ достигнут у 67,6% пациентов, а полный – у

55,8% [16]. Продолжительность ХМЛ более 12 месяцев, предшествующая цитостатическая терапия интерфероном, бусульфаном, гидроксимочевиной (гидреа) и снижение концентрации Hb менее 100 г/л ухудшают долгосрочную ОВ и свидетельствуют в пользу целесообразности максимально раннего начала печения ХМЛ препаратом первого поколения – иматинибом. Проведённое исследование показало, что иматиниб превосходит по эффективности все применявшиеся средства терапии ХМЛ и, безусловно, является препаратом выбора с самого начала заболевания [17, 18].

Результаты гематологического исследования при наличии анемического синдрома у больных ХМЛ имеют большое значение, так как позволяют выявить особенности течения анемии на разных стадиях хронического миелолейкоза и позволяют установить адекватные меры лечебно-профилактического воздействия [19].

Количественный мониторинг с помощью ПЦР в реальном времени даёт дополнительную информацию о динамике минимальной остаточной (резидуальной) болезни у пациентов с ХМЛ на фоне терапии гливеком, а также позволяет усовершенствовать имеющиеся протоколы обследования больных ХМЛ с полной клинико-гематологической и цитостатической ремиссией [20].

Анализ литературных данных показывает, что современная терапия ХМЛ направлена на элиминацию Rh-позитивного лейкоэмического клона и восстановление Rh-негативного гемопоэза. Трансплантация стволовых клеток приводит к элиминации онкогена BCR-ABL, однако не все больные могут позволить себе провести эту процедуру. При раннем назначении иматиниба (гливек) в лечении ХМЛ, можно получить положительный эффект со значительным улучшением результатов лечения, однако у некоторых больных формируется резистентность к этому препарату [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить проявления анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом в зависимости от стадии заболевания и на фоне терапии гливеком, гидреа и противоанемическими препаратами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2013-2016 г.г. под нашим наблюдением находилось 117 больных ХМЛ в возрасте 16-84 лет. Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент возникновения анемии равнялся 44,4±1,28 годам. Соотношение женщин и мужчин составило 2,6:1. В зависимости от проводимой терапии все пациенты с ХМЛ были разделены на 2 группы: I группа – 99 больных, получавших гидроксимочевину (гидреа), и II группа – 18 пациентов, получавших иматиниб (гливек). Из общего числа больных в 9 случаях имела место хроническая фаза заболевания, в 56 – фаза акселерации и в 52 – фаза бластного криза. Пациенты I группы принимали гидреа в дозе 500 мг в сутки; в зависимости от количества лейкоцитов дозу гидреа регулировали от 1 до 3 капсул 3 раза в сутки. В качестве базисной терапии пациенты II группы в хронической фазе получали гливек в дозе 400 мг в сутки, а в фазе акселерации и бластного криза – 600-800 мг/сутки на протяжении 5-32 месяцев.

Гематологическую токсичность выявляли по результатам клинического анализа крови, который проводили раз в месяц, и миелограммы, проводившейся не реже 3-4 раз в год. Развитие анемии различной степени тяжести на фоне терапии гливеком и гидреа наблюдалось у всех 117 больных ХМЛ. Следует отметить, что у всех указанных пациентов уровень гемоглобина был менее

100, что явилось показанием для назначения им препаратов эритропоэтина (ЭПО). Препарат эпоэтин альфа (репретин) вводили подкожно по 100 МЕ/кг 3 раза в неделю. При уровне Hb менее 80 г/л анемию корригировали с помощью трансфузий эритроцитов, а в последующем назначали препараты ЭПО. Всем пациентам в обеих группах обязательным было определение содержания гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, уровня цветового показателя, подсчёт лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов. Исследовали также уровень непрямого билирубина, креатинина и сывороточного железа для исключения другой причины анемии. Многие пациенты из-за экономических трудностей не могли приобретать гливек и получали в качестве лечения препарат гидреа.

Статистический анализ проведён методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); для качественных показателей – относительную величину (P, %). Сравнение нескольких независимых выборок проводилось с применением метода ANOVA Крускала-Уоллиса. Парные сравнения абсолютных величин проводились по U-критерию Манна-Уитни. Парные сравнения относительных величин независимых групп проведены по точному критерию Фишера, а зависимых – по критерию МакНемара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент возникновения анемии составлял 44,4±1,28 года (от 16 до 84 лет). Соотношение женщин и мужчин было 2,6:1. При решении вопроса о назначении трансфузий больным с ХМЛ мы основывались на результатах оценки тяжести основного заболевания, выраженности физиологической адаптации к анемии, объёме физической активности, необходимой данному больному.

В хронической фазе ХМЛ анемия выявилась у небольшого числа больных (табл. 1), в то время как в фазе акселерации, особенно в период бластного криза, отмечается нарастание анемии. Выявление причин сохраняющейся анемии у больных в хронической фазе заболевания, когда при успешном лечении лейкоза уровень гемоглобина должен быть в пределах нормы, является нерешённой задачей в гематологии.

Из табл. 1 видно, что в хронической фазе ХМЛ анемия выявлена у небольшого числа больных – Hb составил в среднем 101,4±8,9 г/л, в то время как в фазе акселерации Hb снижался до 92,1±3,1 г/л. В период же бластного криза нарастание анемии со снижением Hb до 70,6±2,6 г/л сопровождалось усугублением состояния больных, ухудшением работы важнейших систем и органов. Характерным было снижение ретикулоцитов с прогрессированием заболевания, с переходом одной стадии ХМЛ в другую (1,0±0,5 – 0,6±0,1). Лейкоцитоз в хронической стадии составил 98,2±25,2×10⁹/л, а с переходом в стадию акселерации имело место нарастание лейкоцитоза до 115,7±12,5×10⁹/л. При присоединении бластного криза в терминальной стадии лейкоцитоз составил 121,3±17,5×10⁹/л. Так же, в зависимости от стадии ХМЛ, увеличивалось и количество переходных клеток: миелоцитов, метамиелоцитов.

В табл. 2 представлены результаты лечения пациентов препаратами гливек и гидреа и частота перехода одной стадии ХМЛ в другую в зависимости от применения того или иного медикамента.

Таблица 1 Показатели периферической крови в зависимости от стадии ХМЛ

Показатели периферической крови	Стадии ХМЛ			ANOVA Крускала-Уоллиса
	Хроническая (n=9)	Акселерации (n=56)	Терминальная (n=52)	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,3 \pm 0,2	3,0 \pm 0,1 $p_1 > 0,05$	2,5 \pm 0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Гемоглобин, г/л	101,4 \pm 8,9	92,1 \pm 3,1 $p_1 > 0,05$	70,6 \pm 2,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Цветной показатель	0,9 \pm 0,01	0,9 \pm 0,02 $p_1 > 0,05$	0,8 \pm 0,01 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	<0,05
Ретикулоциты	1,0 \pm 0,05	0,6 \pm 0,01 $p_1 < 0,001$	0,7 \pm 0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	158,8 \pm 20,3	181,9 \pm 9,8	160,0 \pm 15,9	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	98,2 \pm 15,2	115,7 \pm 12,5	121,3 \pm 17,5	>0,05
Эозинофилы	4,1 \pm 1,2	2,6 \pm 0,4	2,4 \pm 0,2	>0,05
Миелоциты	12,6 \pm 1,7	13,7 \pm 0,9	14,4 \pm 1,4	>0,05
Метамиелоциты	8,8 \pm 1,3	10,9 \pm 0,8	10,6 \pm 0,9	>0,05
Палочкоядерные	10,4 \pm 1,7	11,9 \pm 1,8	10,5 \pm 1,4	>0,05
Сегментоядерные	57,8 \pm 3,7	52,5 \pm 2,5 $p_1 > 0,05$	46,4 \pm 2,9 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	<0,01
Лимфоциты	5,2 \pm 1,3	6,8 \pm 1,4	10,4 \pm 2,7	>0,05
Моноциты	1,8 \pm 0,5	1,5 \pm 0,2	1,8 \pm 0,3	>0,05
Бласты	-	10,5 \pm 1,4	21,8 \pm 3,5 $p_2 < 0,001$	
СОЭ, мм/час	16,4 \pm 3,3	23,3 \pm 2,2 $p_1 < 0,05$	30,1 \pm 2,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при хронической стадии; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при стадии акселерации (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из табл. 2, у пациентов ХМЛ, получавших в качестве лечения гидреа в дозе 500 мг 3 раза в сутки, хроническая фаза довольно часто переходила в фазу акселерации (50,5%) и бластного криза (44,4%).

В табл. 3 представлены данные по распределению тяжести

анемии в зависимости от полученного лечения тем или иным препаратом.

Из табл. 3 следует, что имеются статистически незначимые различия ($p > 0,05$) в отношении процентного распределения пациентов обеих групп по степеням тяжести анемии, хотя имеется не-

Таблица 2 Распределение больных по стадиям ХМЛ после лечения в зависимости от применённого препарата

ХМЛ	Гливек (n=18)		Гидреа (n=99)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Хроническая фаза	4	22,2%	5	5,1%	<0,05
Фаза акселерации	6	33,3%	50	50,5%	>0,05
Бластный криз	8	44,4%	44	44,4%	>0,05

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

Таблица 3 Степень тяжести анемии у больных ХМЛ, получивших лечение

Степень тяжести анемии	Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л)	Пациенты, получавшие гливек (n=18)		Пациенты, получавшие гидреа (n=99)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
I, лёгкая	95-110	12	66,7%	63	63,6%	>0,05
II, умеренная	80-94	3	16,6%	18	18,2%	>0,05
III, выраженная	65-79	2	11,1%	12	12,1%	>0,05
IV, тяжёлая	<65	1	5,6%	6	6,06%	>0,05

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

значительный позитивный тренд в группе пациентов, получивших в качестве терапии препарат гливек.

Ниже представлена динамика жалоб больных с анемией, получавших эпоэтин α на фоне гливека (табл. 4) и гидреа (табл. 5).

Из табл. 4 следует, что в группе больных, получавших комбинацию ЭПО и гливека, после проведённой терапии частота основных жалоб снизилась примерно в 2-3 раза. Особенно это отчётливо прослеживается в отношении таких жалоб, как слабость, головокружение и сердцебиение.

Из табл. 5 следует, что во второй группе наилучшая динамика прослеживается в отношении таких жалоб, как головокружение, головная боль, одышка при ходьбе и сердцебиение.

Известно, что коррекция анемического синдрома препаратом эпоэтин α даёт положительные результаты, значительный прирост гемоглобина во время лечения и заменяет трансфузии эритроцитарной массы, предупреждая различные осложнения [2, 8]. Одной из причин развития анемии при ХМЛ является вытеснение нормальных ростков кроветворения лейкозным клоном. Основными звеньями патогенеза анемии являются уменьшение периода жизни эритроцитов, нарушение утилизации железа, неадекватная продукция эритропоэтина и супрессия эритроидных предшественников [10, 11].

Анемия у онкологических больных – это сложный симптомокомплекс, включающий не только количественные, но и качественные показатели крови, отражающие нарушения метаболизма железа и адекватность эритропоэтинового ответа организма.

Концентрация гемоглобина у этих больных считается важным фактором прогноза, влияющим на показатели выживаемости и резистентность к лучевой и химиотерапии [7, 9, 12].

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии у онкологических больных, делает важным вопрос дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. Рациональное использование препаратов железа, витаминов, компонентов крови, рекомбинантных форм ЭПО позволяет увеличить уровень гемоглобина, а также улучшить функциональный статус больного, что может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция анемического синдрома при ХМЛ препаратами ЭПО продемонстрировала свою высокую эффективность в отношении значительного улучшения качества жизни пациентов. Сравнительный анализ результатов применения гливека и гидреа показал, что во втором случае хроническая фаза ХМЛ чаще переходила в фазы акселерации и бластного криза. Хотя получены статистически незначимые различия ($p>0,05$) в отношении процентного распределения пациентов обеих групп по степеням тяжести анемии, всё же имеется незначительный позитивный тренд в группе пациентов, получивших в качестве терапии препарат гливек.

Таблица 4 Жалобы больных ХМЛ с анемией, получивших препарат эпоэтин α на фоне гливека

Жалобы	До лечения		После лечения		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	18	100%	6	33,3%	
Головокружение	17	94,4%	4	22,2%	<0,001
Головная боль	16	88,9%	7	38,9%	<0,01
Одышка при ходьбе	10	55,6%	5	27,8%	>0,05
Сердцебиение	9	50,0%	3	16,7%	<0,05
Снижение работоспособности	8	44,4%	5	27,8%	>0,05
Мелькание «мушек» перед глазами	2	11,1%	-	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами до и после лечения (по критерию МакНемара)

Таблица 5 Жалобы больных ХМЛ с анемией, получивших препарат эпоэтин α на фоне гидреа

Жалобы	До лечения		После лечения		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	99	100,0%	46	46,5	
Головокружение	80	80,8%	34	34,3	<0,001
Головная боль	65	65,7%	15	15,2	<0,001
Одышка при ходьбе	30	30,3%	10	10,1	<0,001
Сердцебиение	36	36,4%	9	9,1	<0,001
Снижение работоспособности	30	30,3%	17	17,2	<0,05
Мелькание «мушек» перед глазами	15	15,2%	5	5,1	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами до и после лечения (по критерию МакНемара)

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Виноградова ОЮ, Туркина АГ, Хорошко НД. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы. *Гематология и трансфузиология*. 2008;5:54-8.
2. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):97-105. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.3644>.
3. Романенко НА, Абдулкадыров КМ. Изучение эффективности терапии анемического синдрома при помощи препаратов рекомбинантного эритропоэтина-альфа у больных лимфолифферативными заболеваниями. *Вестник гематологии*. 2009;5(2):38.
4. Снеговой АВ, Аарго М, Давиденко ИС. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4:316-26. Available from: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326>.
5. Птушкин ВВ. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Клиническая онкология*. 2012;14(1):58-63.
6. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Современные подходы к лечению анемии у больных с опухолевыми заболеваниями. *Вестник гематологии*. 2008;4(2):5-19.
7. Henry DH. Parenteral iron therapy in cancer-associated anemia. *Hematology*. 2010;2010(1):351-6. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.351>.
8. Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer*. 2012;106:1249-58.
9. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(11):E62-E71. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090470>.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43:258-70.
11. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNHO3-6B study. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):9048-9048.
12. Elliot S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012;6:163-89.
13. Romanenko N, Slascheva I, Golovchenko R, Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica*. 2011;96(Suppl. 2):748.
14. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;19:261-9.
15. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT. Darbepoetin alfa 300 or 500 pg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):655-63. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.21779>.
16. Овсянникова ЕГ, Капланов КД, Клиточенко ТЮ. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом. *Онкогематология*. 2012;4:16-24.
17. Ураков КЗ, Ходжиева ГБ, Мельникова ВЮ, Шамсов АТ. Лечение больных хроническим миелолейкозом препаратом первого поколения – «Иматиниб» в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2016;3:61-5.
18. Антипова ЛА. Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек) в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации. *Онкогематология*. 2009;1:14-21.
1. Vinogradova OYu, Turkina AG, Khoroshko ND. Organizatsiya terapii khronicheskogo miyeloleikoza. Pervyy obshcherossiyskiy registr bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom: analiz i perspektivy [Organization of therapy for chronic myeloid leukemia. The first all-Russian registry of patients with chronic myeloid leukemia: analysis and prospects]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2008;5:54-8.
2. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):97-105. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.3644>.
3. Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. Izuchenie effektivnosti terapii anemicheskogo sindroma pri pomoshchi preparatov rekombinantnogo eritropoetina-al'fa u bol'nykh limfoproliferativnymi zabolovaniyami. *Vestnik gematologii*. 2009;5(2):38.
4. Snegovoy AV, Aargo M, Davidenko IS. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu anemii u onkologicheskikh bol'nykh [Practical recommendations for the treatment of anemia in cancer patients]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015;4:316-26. Available from: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326>.
5. Ptushkin VV. Anemiya v onkologii: podkhody k lecheniyu [Anemia in oncology: treatment approaches]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012;14(1):58-63.
6. Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Sovremennyye podkhody k lecheniyu anemii u bol'nykh s opukholevymi zabolovaniyami [Modern approaches to the treatment of anemia in patients with tumor diseases]. *Vestnik gematologii*. 2008;4(2):5-19.
7. Henry DH. Parenteral iron therapy in cancer-associated anemia. *Hematology*. 2010;2010(1):351-6. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.351>.
8. Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer*. 2012;106:1249-58.
9. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(11):E62-E71. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090470>.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43:258-70.
11. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNHO3-6B study. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):9048-9048.
12. Elliot S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012;6:163-89.
13. Romanenko N, Slascheva I, Golovchenko R, Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica*. 2011;96(Suppl. 2):748.
14. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;19:261-9.
15. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT. Darbepoetin alfa 300 or 500 pg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):655-63. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.21779>.
16. Ovsyannikova EG, Kaplanov KD, Klitochenko TYu. Mutatsionnyy status rezistentnykh k imatinibu bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom [Mutational status of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia]. *Onkogematologiya*. 2012;4:16-24.
17. Urakov KZ, Khodzhiyeva GB, Melnikova VYu, Shamsov AT. Lechenie bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom preparatom pervogo pokoleniya – «Imatinib» v Respublike Tadjikistan [Treatment of patients with chronic myeloid leukemia with the first-generation drug "Imatinib" in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2016;3:61-5.
18. Antipova LA. Dolgosrochnyye rezul'taty primeneniya imatiniba (glivek) v lechenii bol'nykh khronicheskim miyeloleikozom v faze akseleratsii [Long-term results of using imatinib (Gleevec) in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the acceleration phase]. *Onkogematologiya*. 2009;1:14-21.

19. Абдулкадыров КМ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии*. 2013;9(3):4-35.
20. Мельникова ВЮ, Ураков КЗ, Ходжиева ГБ. Современная терапия хронического миелолейкоза. *Вестник Авиценны*. 2014;3:142-7.
19. Abdulkadyrov KM. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii khronicheskogo mieloleukoza [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. *Vestnik gematologii*. 2013;9(3):4-35.
20. Melnikova VYu, Urakov KZ, Khodzhiyeva GB. Sovremennaya terapiya khronicheskogo mieloleukoza [Modern therapy of chronic myeloid leukemia]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2014;3:142-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ураков Комрон Зокирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834

Мельникова Виктория Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-7168-3852

Ходжиева Гулнора Бобоевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (№ государственной регистрации 616.1/4). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ходжиева Гулнора Бобоевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (918) 626941
E-mail: gulnora359@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УКЗ, ХГБ
Сбор материала: МВЮ
Статистическая обработка данных: МВЮ
Анализ полученных данных: УКЗ, ХГБ
Подготовка текста: УКЗ, МВЮ, ХГБ
Редактирование: УКЗ, ХГБ
Общая ответственность: УКЗ

Поступила 25.10.2018
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Urakov Komron Zokirovich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834

Melnikova Victoria Yurievna, Assistant of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-7168-3852

Khodzhiyeva Gulnora Boboevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of the Avicenna Tajik State Medical University (state registration number – 616.1/4). 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:

Khodzhiyeva Gulnora Boboevna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (918) 626941
E-mail: gulnora359@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: UKZ, KhGB
Data collection: MVYu
Statistical analysis: MVYu
Analysis and interpretation: UKZ, KhGB
Writing the article: UKZ, KhGB, MVYu
Critical revision of the article: UKZ, KhGB
Overall responsibility: UKZ

Submitted 25.10.2018
Accepted 26.09.2019

АНДРОГЕНЗАВИСИМЫЕ ДЕРМОПАТИИ У ЖЕНЩИН С КЕЛОИДНЫМИ РУБЦАМИ

М.С. ВАЛИЕВА, К.М. МУХАМАДИЕВА, С.С. ИСМАТУЛЛОЕВА, Е.В. АГАФОНОВА

Кафедра дерматовенерологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить характер андрогензависимых дермопатий (АД) у женщин с келоидными рубцами.

Материал и методы: обследовано 100 девушек и женщин в возрасте 15-28 лет, из которых 47 были с «истинными» и 53 – с «ложными» келоидами. Оценку келоидных рубцов проводили с помощью Ванкуверской шкалы (Baryza MJ, Baryza GA, 1995), модифицированной Фисталь Н.Н. (2006). Гиперандрогенные состояния кожи оценивали при помощи дерматологического индекса акне (ДИА), шкалы Ферримана-Голвея и метода трихоскопии.

Результаты: акне выявлено у 47 (100%) больных с «истинными» келоидами и у 40 (75,5%) пациенток с «ложными». Явления себорейного дерматита имели место в 32 (68,1%) случаях «истинных» и 27 (51,0%) наблюдениях «ложных» келоидов. В обеих группах больных выявлено пограничное состояние между нормальным и избыточным оволосением, которое у 22 (46,8%) больных с «истинными» келоидами составило $10,5 \pm 1,2$. Признаки андрогенной алопеции выявлены у 35 (74,5%) пациенток с «истинными» и 38 (71,7%) больных с «ложными» келоидами. При «истинных» келоидах плотность волос в андрогензависимой (теменной) области была ниже данного показателя у больных с «ложными» келоидными рубцами ($171,3 \pm 14,6$ против $273,2 \pm 17,5$). В андрогеннезависимой затылочной области плотность волос у больных с «истинными» рубцами была ниже $191,3 \pm 11,2$, чем у больных с «ложными» келоидами ($241,0 \pm 18,5$). Выявлены сочетания сопутствующих АД у женщин с келоидными рубцами. У всех 47 (100%) больных с «истинными» келоидами наблюдалось сочетание рубцов с АД. У 13 (24,5%) пациенток с «ложными» келоидами сопутствующие АД не наблюдались.

Заключение: наиболее характерными андрогензависимыми дермопатиями у женщин с келоидными рубцами являются акне и андрогенная алопеция, которые встречаются соответственно, в 100% и 74,5% случаев при «истинных» келоидах, и в 75,5% и 71,6% при «ложных». Следовательно, гиперандрогенные состояния кожи у женщин могут быть факторами риска развития келоидов и указывать на гормональный дисбаланс у данного контингента больных.

Ключевые слова: андрогензависимые дермопатии, келоиды, акне, андрогенная алопеция.

Для цитирования: Валиева МС, Мухамадиева КМ, Исмаатуллоева СС, Агафонова ЕВ. Андрогензависимые дермопатии у женщин с келоидными рубцами. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):387-94. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-387-394>.

ANDROGEN-DEPENDENT DERMOPATHY IN WOMEN WITH KELOID SCARS

M.S. VALIEVA, K.M. MUKHAMADIEVA, S.S. ISMATULLOEVA, E.V. AGAFONOVA

Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To explore the character of androgen-dependent dermopathy (ADD) in women with keloid scars.

Methods: 100 girls and women aged 15-28 years were examined, of whom 47 were with «true» and 53 were with «false» keloids. The evaluation of keloid scars was carried out using the Vancouver Scale (Baryza MJ, Baryza GA, 1995), modified Fistal HH (2006). Hyperandrogenic skin conditions were evaluated using the dermatological acne index (DAI), the Ferriman-Galway scale and the trichoscopy method.

Results: Acne was detected in 47 (100%) patients with «true» keloids and 40 (75.5%) patients with «false» keloids. Seborrheic dermatitis occurred in 32 (68.1%) cases of «true» and 27 (51.0%) observations of «false» keloids. In both groups of patients, the borderline condition between normal and excess haired, which in 22 (46.8%) patients with «true» keloids amounted to $10,5 \pm 1,2$. Signs of androgenic alopecia were detected in 35 (74.5%) patients with «true» and 38 (71.7%) patients with «false» keloids. In «true» keloids, the density of hair in the androgen-dependent (parietal) area was lower than in patients with «false» keloid scars (171.3 ± 14.6 vs. 273.2 ± 17.5). The androgen-independent occipital area, the density of hair in patients with «true» scars was lower (191.3 ± 11.2), than in patients with «false» keloids (241.0 ± 18.5). In all patients with «true» keloids observed a combination of scarring with ADD. In 13 (24.5%) patients with «false» keloids correlation with ADD was not observed.

Conclusions: The most typical ADD in women with keloid scars are the acne and androgenic alopecia, which occur respectively, in 100% and 74.5% of cases in «true», and in 75.5% and 71.6% with «false» keloids. Consequently, hyperandrogenic skin conditions in women may be risk factors for keloids and indicate a hormonal imbalance in this contingent of patients.

Keywords: Androgen-dependent dermopathy, keloids, acne, androgenic alopecia.

For citation: Valieva MS, Mukhamadieva KM, Ismatulloeva SS, Agafonova EV. Androgenzavisimye dermopatii u zhenshchin s keloidnymi rubtsami [Androgen-dependent dermopathy in women with keloid scars]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):387-94. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-387-394>.

ВВЕДЕНИЕ

Келоидные рубцы представляют собой пролиферативные фиброзные образования, являющиеся результатом чрезмерной реакции ткани на повреждение кожи у предрасположенных к этому лиц [1]. Из всего количества пациентов, обратившихся в лечебные учреждения с рубцами, от 12% до 19% страдают кело-

идными рубцами, среди них на долю женщин приходится 85% [2-4]. Известно, что келоиды чаще развиваются при сопутствующих системных заболеваниях соединительной ткани, наличии новообразований, при эндокринных и гормональных нарушениях [5, 6].

В пользу теории гормональных нарушений в литературе приводятся данные о наиболее частом появлении келоидных

рубцов во втором десятилетии жизни, то есть в период высокой гормональной активности [6, 7]. Результаты некоторых исследований указывают, что дисбаланс половых гормонов у женщин обеспечивает гиперплазию и гипертрофию фибробластов, характерную для гипертрофических рубцов [8]. Существует мнение, что дефицит эстрогенов оказывает стимулирующий эффект на дегрануляцию тучных клеток, что усиливает активацию функции фибробластов и обуславливает формирование келоидных рубцов [9]. По данным других исследований [10], избыток прогестерона снижает активность лизосомальных ферментов в фибробластах и приводит к нарушению ремоделирования коллагеновых волокон. Результаты исследований по изучению роли половых гормонов в развитии келоидов указывают на образование келоидов у женщин в период беременности, а также на регрессию келоидов после менопаузы [11, 12].

Известно, что гормональный дисбаланс отражается на состоянии кожного покрова и клинически проявляется такими гиперандрогенными состояниями, как акне, себорея, гирсутизм, андрогензависимая алопеция [13-15]. Некоторые исследователи указывают, что формирование патологических рубцов после угревой болезни происходит в 10-20% случаев, что связано с нарушением баланса металлопротеиназ, отвечающих за архитектуру внутриклеточного матрикса [9, 16]. Другие авторы также подтверждают роль гиперандрогенного состояния в формировании рубцов «постакне» и считают, что длительность и тяжесть угревой болезни напрямую коррелирует с риском развития патологических рубцов [17-19].

На участие гормонов в патогенезе келоидных рубцов указывают исследования, доказывающие, что мишенями для половых стероидов в коже, помимо эпидермиса, волосных фолликулов, сальных желёз и меланоцитов, являются и фибробласты, нарушение функциональной активности которых обеспечивает постоянный рост келоидных рубцов [12, 13, 17]. Возможно этим и объясняется отсутствие ожидаемого результата от традиционной терапии у данного контингента больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характера андрогензависимых дерматопатий у женщин с келоидными рубцами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 100 девушек и женщин с келоидными рубцами в возрасте 15-28 лет. В зависимости от причины развития келоидов больные были распределены на две группы. Первую группу составили 47 пациенток с «истинными» келоидными рубцами, то есть сформировавшимися спонтанно, на видимо неизменённой коже. Вторую группу составили 53 пациентки с «ложными» келоидами, сформировавшимися после травм (14 – после ожогов, 12 – после пирсингов и татуировок, 16 – после оперативных вмешательств, 11 – после угревых высыпаний). Клиническую оценку келоидных рубцов проводили с использованием Ванкуверской шкалы – Vancouver Scar Scale (Baryza MJ, Baryza GA, 1995), модифицированной Фисталь Н.Н. (2006), которая подразумевает оценку 10 параметров в баллах: толщину рубца, равномерность, васкуляризацию, пигментацию, консистенцию, изъязвления рубца, температуру, боль или парестезии, прогрессирование и чувствительность рубца (табл. 1).

Для измерения толщины и равномерности рубца использовали циркуль и миллиметровую линейку; температура рубца оценивалась при помощи портативного температурного сенсора

для прецизионных измерений («Philips») по показателю разницы между температурой в области рубца и близлежащей здоровой кожи. Оценка боли в зоне келоида проводилась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); сравнение чувствительности рубцовой ткани и близлежащей неповреждённой кожи осуществлялось прикосновением кисточки (поверхностная чувствительность) и давлением на рубец пальцем (глубокая чувствительность).

Оценка тяжести вариантов гиперандрогенной дерматопатии проводилась с использованием соответствующих шкал. Клинические проявления акне оценивались на основании дерматологического индекса акне (ДИА) (Acne Dermatology Index; American Academy of Dermatology, 1999-2000) по формуле A+B+C+D, где A – баллы по количеству комедонов, B – баллы по количеству папул, C – по количеству пустул и D – узлов [17, 18]. Лёгкая степень акне соответствовала показателю ДИА от 1 до 5 баллов, средняя – от 6 до 10 баллов, тяжёлая – от 11 до 15 баллов.

Оценка выраженности гирсутизма проводилась по шкале Ферримана-Голвея, в соответствии с которой каждая андрогензависимая зона оценивалась в баллах: 0 – отсутствие волос; 1-7 – нормальное оволосение; 8-12 – оволосение, пограничное между нормальным и избыточным; более 12 – гирсутизм.

Признаки андрогенной алопеции выявлялись при помощи трихологического аппарата – микрокамеры «Aramo SG» (Aram HUVIS Co., Ltd., Korea).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а для интервальной оценки – 25 и 75 квартили, так как в большинстве случаев распределение данных было отличным от нормального; в остальных случаях количественные признаки описаны в виде среднего значения (M) и его стандартной ошибки (m). Качественные признаки описаны в виде абсолютных значений с вычислением их долей (%). Для определения статистической значимости различий по количественным признакам между независимыми группами применялся ранговый U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследуемых больных причиной обращения за медицинской помощью явилось наличие рубцового поражения и связанного с ним эстетического дефекта. На зуд, боль и парестезии в зоне рубца жаловались 39 (83,0%) больных с «истинными» и 24 (45,3%) – с «ложными» келоидами. Келоидные рубцы у пациенток обследуемых групп были представлены образованиями различной формы, плотной консистенции, красновато-розового цвета, возвышающимися над поверхностью кожи, с неровными границами, распространяющимися на окружающие зоны здоровой кожи. У 22 (46,8%) больных с «истинными» келоидами рубцы локализовались на коже спины и груди; у 19 (40,4%) – на коже спины, груди, ягодиц; у 6 (12,8%) – на коже лица и спины. Среди больных с «ложными» келоидами в 19 (35,8%) случаях рубцы соответствовали локализации предшествующей травмы, а в 34 (64,2%) – наблюдалось сочетание посттравматического келоидного рубца с «истинными» келоидами на коже спины и груди. Площадь келоидов варьировала от 1 см² до 5 см² в группе больных с «истинными» келоидами; от 10 см² до 70 см² – при «ложных» келоидах.

Таблица 1 Универсальная оценочная шкала рубцов

Признак	Методика	Количество баллов
Толщина рубца	Определение степени возвышения рубца над поверхностью окружающей здоровой кожи	0 – на уровне здоровой кожи 1 – до 1 мм над уровнем здоровой кожи 2 – до 2 мм над уровнем здоровой кожи 3 – до 4 мм над уровнем здоровой кожи 4 – >4 мм над уровнем здоровой кожи
Равномерность толщины рубца	Определение равномерности толщины рубца на всей его площади	0 – равномерная толщина 1 – 25% площади рубца имеет неравномерную толщину 2 – 50% площади рубца имеет неравномерную толщину 3 – 75% площади рубца имеет неравномерную толщину 4 – неравномерная толщина всего рубца
Васкуляризация рубца	Определение цвета рубца в зависимости от степени его васкуляризации	0 – цвет неповреждённой кожи 1 – розовый цвет рубца 2 – красный цвет рубца 3 – пурпурный цвет рубца
Пигментация рубца	Определение наличия пигмента в рубцовой ткани	0 – нормопигментация рубца 1 – гипопигментация рубца 2 – смешанная пигментация рубца 3 – гиперпигментация рубца
Консистенция рубца	Определение плотности и подвижности рубцовой ткани	0 – берётся в складку 1 – берётся в складку с трудом 2 – плотный, малоподвижный 3 – плотный, неподвижный
Изъязвления рубца	Определение наличия язвенных дефектов на поверхности рубца	0 – изъязвлений нет 1 – изъязвления в стадии заживления 2 – персистирующая язва 3 – прогрессирующая язва
Температура рубца	Определение температуры рубца индикаторным термометром и сравнение с температурой здоровой кожи	0 – соответствует температуре близлежащей неповреждённой кожи 1 – ниже температуры близлежащей неповреждённой кожи 2 – выше на 0,5°C 3 – выше на 1°C
Боль, парестезии рубца	Путём опроса по визуальной аналоговой шкале оценки боли	0 – симптомы отсутствуют 1 – слабые, непостоянные 2 – постоянные 3 – выраженные
Прогрессирование рубца	Выявление прогрессирования рубца путём опроса и наблюдения	0 – не прогрессирует 1 – слабая прогрессия рубца 2 – умеренная прогрессия рубца 3 – быстро прогрессирует
Чувствительность	Сравнение чувствительности рубцовой ткани и близлежащей неповреждённой кожи	0 – чувствительность не отличается 1 – повышена 2 – снижена 3 – отсутствует

Общий показатель Ванкуверской шкалы отличался в группах больных с «истинными» и «ложными» келоидами. У больных с «истинными» келоидами он составил 26,2 [20,7-31,7] баллов, что в 1,3 раза выше этого показателя в группе пациенток с «ложными» келоидами (19,8 [16,7-22,9] баллов). Наиболее значимые отличия клинических проявлений «истинных» келоидных рубцов от «ложных» выражались в таких показателях, как высота рубца у больных с «истинными» келоидами – 3,6 [1,4-5,8] против 3,0 [2,6-3,4] баллов при «ложных» келоидах; васкуляризация (соответственно 2,6 [2,4-2,9] против 1,1 [0,9-1,3] баллов); консистенция (3,1 [2,7-3,5] против 2,5 [2,3-2,7] баллов, соответственно) и боль (2,5 [0,3-4,7] против 1,3 [0,9-1,7] баллов, соответственно) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, единственным отличительным признаком «истинных» келоидов от «ложных» явилось изъязвление. Кроме того, в группе больных с «истинными» келоидами показатель прогрессирования рубца (3,5 [3,3-3,7] баллов) был выше, чем в группе «ложных» келоидов (2,4 [2,2-2,6] баллов), что свидетельствует о более тяжёлом клиническом течении в случаях «истинных» келоидов.

При осмотре кожных покровов признаки угревой болезни выявлены у 47 (100%) больных с «истинными» келоидами и в 40 (75,5%) случаях «ложных» келоидных рубцов. У 25 (53,2%) больных с «истинными» келоидами элементы акне локализовались в трёх анатомических областях (лицо, спина, грудь), у 22 (46,8%) – в двух

Таблица 2 Клинические проявления «истинных» и «ложных» келоидов по шкале Vancouver Scar Scale, баллы (Me [25q-75q])

Признак	«Истинные» келоиды (n=47)	«Ложные» келоиды (n=53)	p
Высота рубца	3,6 [1,4-5,8]	3,0 [2,6-3,4]	>0,05
Равномерность	2,8 [2,4-3,3]	2,6 [2,2-3,0]	>0,05
Васкуляризация рубца	2,6 [2,4-2,9]	1,1 [0,9-1,3]	<0,001
Пигментация рубца	1,2 [0,7-1,7]	2,2 [1,8-2,6]	<0,001
Консистенция рубца	3,1 [2,7-3,5]	2,5 [2,3-2,7]	<0,001
Изъязвление рубца	2,1 [1,9-2,3]	-	
Температура рубца	1,4 [1,2-1,6]	2,1 [1,7-2,5]	<0,001
Зуд, парестезии	3,1 [2,7-3,5]	2,6 [2,2-3,0]	<0,001
Боль	2,5 [0,3-4,7]	1,3 [0,9-1,7]	<0,05
Прогрессирование рубца	3,5 [3,3-3,7]	2,4 [2,2-2,6]	<0,001
Общий показатель	26,2 [20,7-31,7]	19,8 [16,7-22,9]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

(лицо, спина). У больных с «ложными» келоидами, явления акне наблюдались у 30 (75%) на лице, а у остальных 10 (25%) – на лице и спине. Из всего количества больных с «ложными» келоидами (53), в 13 (24,5%) случаев признаков угревой болезни не наблюдалось, в то время, как среди больных с «истинными» келоидными рубцами явления угревой болезни наблюдались в каждом случае.

Анализ клинических проявлений угревой болезни у больных келоидными рубцами выявил различную частоту проявлений акне лёгкой, средней и тяжёлой степеней тяжести. Лёгкая степень акне выявлена у 10 (21,3%) пациенток с «истинными» келоидами и соответствовала ДИА 4,6 [4,0-5,2] баллов, что в 1,5 раза больше ДИА у 22 (55,0%) больных с «ложными» келоидами (3,1 [2,1-4,1] баллов) (рис. 1).

Средняя степень течения акне с преобладанием папуло-пустулёзных элементов наблюдалась у 20 (42,6%) больных с «истинными» и у 14 (35,0%) – с «ложными» келоидами, что выражалось в показателях ДИА (7,1 [6,9-7,3] против 6,2 [5,6-6,8] баллов, соответственно). Тяжёлая степень акне с наличием воспалительных узлов на фоне папуло-пустулёзных элементов, открытых и закрытых комедонов наблюдалась у 17 (36,2%) пациенток с «истинными» келоидами (14,3 [13,1-15,5] баллов), и у 4 (10,0%) – с «ложными» келоидами, где ДИА составил 11,3 [10,7-11,9] баллов. То есть «истинные» келоидные рубцы формировались на фоне наиболее тяжёлого течения угревой болезни, чем «ложные» келоиды.

В связи с тем, что акне входит в симптомокомплекс гиперандрогенных дерматопатий, таких как себорея, гирсутизм и алопеция (САНА-синдром, от англ. «seborrhea, acne, hirsutism, alopecia»), была проанализирована частота сочетания келоидных рубцов с данными состояниями.

Явления себорейного дерматита, характеризующегося эритематозно-сквамозными очагами, выявлены у 32 (68,1%) обследованных с «истинными» келоидами, из которых у 9 (28,1%) очаги

локализовались в области лица, у 11 (34,4%) – на лице и волосистой части головы, у 12 (37,5%) – в области лица, волосистой части головы и груди. В группе больных с «ложными» келоидами явления себореи выявлены у 27 (51,0%) больных с локализацией на коже лица, волосистой части головы и спины.

Определение гирсутного числа выявило отсутствие выраженного гирсутизма у больных как с «истинными», так и «ложными» келоидами. В обеих группах обследованных выявлено пограничное состояние между нормальным и избыточным оволосением, которое у 22 (46,8%) больных с «истинными» келоидами составило 10,5±1,2 баллов. В остальных 25 (53,2%) случаях гирсутное число составило 7,2±0,2 баллов, что указывало на отсутствие гирсутизма. В группе больных с «ложными» келоидами гирсутное число у 12 (22,6%) обследованных составило 8,3±0,2 баллов, то есть, соответствовало пограничному состоянию между нормальным и избыточным оволосением. У 41 (77,4%) пациентки гирсутное число соответствовало норме – 7,1±0,01 баллов.

Из всех обследованных с «истинными» келоидами жалобы на поредение и истончение волос предъявляли 34 (72,3%) больных, а в группе обследуемых с «ложными» келоидами их количество составило 26 (49,1%) больных. У 18 (38,3%) пациенток с «истинными» келоидами визуально определялось истончение волос в центральной части скальпа с нарушением фронтальной линии роста; у 29 (61,7%) человек – диффузное истончение области макушки при сохранении лобной линии роста. У 27 (51,0%) больных с «ложными» келоидами визуально выявлено незначительное диффузное истончение волос теменной зоны.

Признаки андрогенной алопеции выявлены у 35 (74,5%) у пациенток с «истинными» и у 38 (71,7%) с «ложными» келоидами (рис. 2).

У 20 (57,1%) больных с «истинными» келоидными рубцами наблюдалась II стадия алопеции, которая при «ложных» келоидах

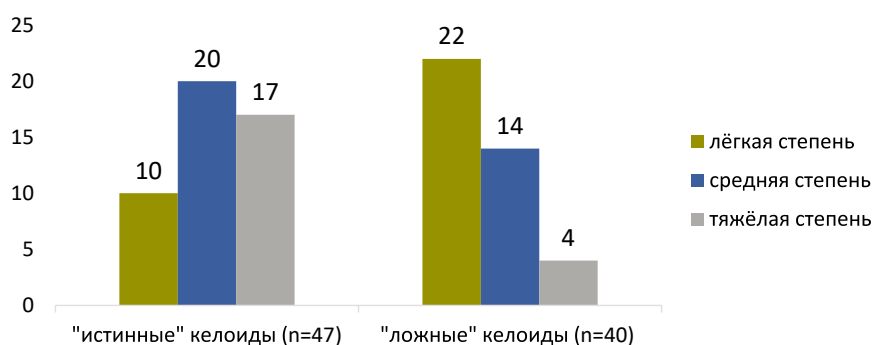


Рис. 1 Степени тяжести угревой болезни у больных с различными видами келоидных рубцов

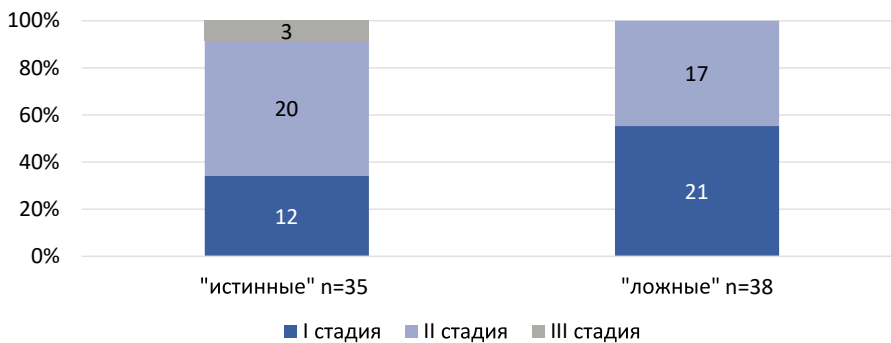


Рис. 2 Стадии андрогенной алопеции у больных с келоидными рубцами

выявлена у 17 (44,7%) больных. В то же время, при «ложных» келоидах не выявлено ни одного случая III стадии андрогенной алопеции, тогда как она наблюдалась у 3 (8,6%) больных с «истинными» келоидными рубцами.

Трихоскопические показатели выявили значительные различия у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами (табл. 3).

Данные табл. 3 показывают, что при «истинных» келоидах плотность волос в андрогензависимой (теменной) области была ниже данного показателя у больных с «ложными» келоидными рубцами ($171,3 \pm 14,6 \text{ см}^2$ против $273,2 \pm 17,5 \text{ см}^2$). В андрогеннезависимой затылочной области плотность волос у больных с «истинными» рубцами также была ниже $191,3 \pm 11,2 \text{ см}^2$, чем у больных с «ложными» келоидами ($241,0 \pm 18,5 \text{ см}^2$).

Средний диаметр волос у больных с «истинными» келоидами был в 1,6 раз меньше данного показателя у больных с «ложными» келоидными рубцами в теменной области ($42,5 \pm 2,5 \text{ мкм}$ против $68,3 \pm 8,3 \text{ мкм}$), тогда как в затылочной области данный показатель отличался незначительно ($66,3 \pm 3,7 \text{ мкм}$ и $67,3 \pm 2,8 \text{ мкм}$, соответственно).

Степень выраженности выпадения волос с обеих зон оценивалась по проценту телогеновых волос, который у больных с «истинными» келоидами составил в теменной области $27,8 \pm 2,0\%$, что значительно превышало данный показатель у больных с «ложными» рубцами ($5,6 \pm 0,5\%$). Наиболее выраженное истончение волос у пациенток с «истинными» келоидами выражалось в увеличении в андрогензависимых зонах веллусоподобных волос ($39,8 \pm 1,5\%$), в то время как у больных с «ложными» келоидами этот показатель был значительно ниже ($6,8 \pm 0,4\%$) ($p < 0,001$). Таким образом, у пациенток с «ложными» келоидными рубцами андрогенная алопеция проявляется умеренными признаками, характеризующимися истончением волос в лобно-теменной области с сохране-

нием их густоты, а у больных с «истинными» келоидами наблюдается выраженное поредение и истончение волос с тенденцией к частичному облысению.

В результате проведенных исследований у женщин с келоидными рубцами выявлены различные сочетания с андрогензависимыми дермопатиями (АД). У всех 47 (100%) больных с «истинными» келоидами наблюдалось сочетание рубцов с АД, в то время, как у 13 (24,5%) больных с «ложными» келоидами сопутствующие АД не наблюдались. Гиперандрогенный симптомокомплекс – S (себорея) + A (акне) + H (гирсутизм) + AA (андрогенная алопеция) – наблюдался в 22 (46,8%) случаях при «истинных» келоидах и в 12 (22,6%) – при «ложных». Сочетание с тремя признаками гиперандрогенного состояния кожи – себорея (S) + акне (A) + андрогенная алопеция (AA) – имело место у 10 (21,3%) больных с «истинными» и у 15 (28,3%) – с «ложными» келоидами (рис. 3).

Рис. 3 Сопутствующие АД у больных с келоидными рубцами



Таблица 3 Показатели трихоскопии у больных с «истинными» и «ложными» келоидными рубцами ($M \pm m$)

Локализация	Показатель	«Истинные» келоиды (n=47)	«Ложные» келоиды (n=53)	p
Теменная область	Плотность волос, /см ²	$171,3 \pm 14,6$	$273,2 \pm 17,5$	<0,01
	Средний диаметр волос, мкм	$42,5 \pm 2,5$	$68,3 \pm 8,3$	<0,001
	% анагеновых волос	$68,1 \pm 7,3$	$94,2 \pm 6,5$	<0,001
	% телогеновых волос	$27,8 \pm 2,0$	$5,6 \pm 0,5$	<0,001
	% веллусоподобных волос	$39,8 \pm 1,5$	$6,8 \pm 0,4$	<0,001
Затылочная область	Плотность волос, /см ²	$191,3 \pm 11,2$	$241,0 \pm 18,5$	<0,001
	Средний диаметр волос, мкм	$66,3 \pm 3,7$	$67,3 \pm 2,8$	>0,05
	% анагеновых волос	$91,2 \pm 4,9$	$91,3 \pm 5,3$	>0,05
	% телогеновых волос	$4,8 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,4$	<0,05
	% веллусоподобных волос	$6,3 \pm 0,7$	$9,1 \pm 1,5$	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Следует отметить, что акне (А) являлось сопутствующим симптомом у 47 (100%) больных с «истинными» келоидами и 40 (75,5%) – с «ложными». Кроме акне, часто встречающимся андрогензависимым состоянием являлась андрогенная алопеция (АА), которая встречалась в 35 (74,5%) наблюдениях при «истинных» келоидах и в 38 (71,7%) – при ложных. Редким сопутствующим признаком келоидных рубцов явилось сочетание с двумя гиперандрогенными состояниями кожи (А+АА), которое наблюдалось у 3 (6,4%) больных с «истинными» и у 2 (3,8%) – с «ложными» келоидами.

Результаты проведенных исследований показали, что келоидные рубцы у лиц женского пола протекают на фоне гиперандрогенных состояний кожи, проявляющихся угревой болезнью, себореей, гирсутизмом, андрогензависимой алопецией. Угревая болезнь у пациенток с келоидами характеризовалась тяжёлым течением, которое имело место у 36,2% больных с «истинными» и 10,0% – «ложными» келоидами, на что указывают высокие показатели ДИА (соответственно 14,3 и 11,3 баллов). Полученные нами результаты подтверждают данные, представленные Goodman GJ (2001 г.) о том, что при тяжёлых формах акне образование рубца происходит чаще, чем у пациентов с лёгкими формами акне [18]. Явления себореи сопутствовали «истинным» келоидным рубцам в 32 (68,1%) случаях, «ложным» – в 27 (51%), причём себорейный дерматит выявлен на участках, соответствующих келоидоопасным зонам. Проявления выраженного гирсутизма не выявлены в клиническом течении как у больных с «истинными», так и с «ложными» келоидами, гирсутное число у которых соответствовало состоянию между нормальным и избыточным оволосением (10,5±1,2 и 8,3±0,2 баллов, соответственно). Однако, этот факт не указывает на отсутствие у этих больных гиперандрогении, так как гирсутное число, даже при выраженной патологии, может оста-

ваться в пределах нормы за счёт снижения уровня биологически неактивной фракции гормона, связанной с транспортным белком тестостерон-эстрадиол связывающего глобулина [19, 20].

Характерной андрогензависимой дермопатией у женщин с келоидными рубцами являлась андрогенная алопеция, которая выявлена в 74,5% случаев при «истинных» келоидных рубцах и в 71,7% – при «ложных» келоидах. Однако у пациенток с «ложными» келоидными рубцами андрогенная алопеция проявлялась умеренными признаками, характеризующимися истончением волос в лобно-теменной области с сохранением их густоты, а у больных с «истинными» келоидами наблюдалось выраженное поредение и истончение волос с тенденцией к частичному облысению. Необходимо отметить, что у всех 47 (100%) больных с «истинными» келоидами наблюдалось сочетание рубцов с АД, что может указывать на то, что, помимо волосяных фолликулов и сальных желёз, мишенью для половых стероидов в коже являются и фибробласты. Результаты полученных исследований подтверждают мнения других исследователей [21, 22] о роли желёз внутренней секреции и нейрогуморальных нарушений в патогенезе данного вида рубцов кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью клинического течения келоидных рубцов у женщин являются такие сопутствующие андрогензависимые дермопатии, как акне и андрогенная алопеция, которые встречаются соответственно в 100% и 74,5% случаев при «истинных», и в 75,5% и 71,7% – при «ложных» келоидах. Выявленные гиперандрогенные состояния кожи у женщин с келоидами могут указывать на гормональный дисбаланс и являться факторами риска развития данного вида рубцов. Этот факт необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий у данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Jennifer MH, Kevin LMc, Kelly AC, Dorothy MS. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor β 1. *Burns Trauma*. 2016;4(1):30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0055-7>.
- Таганов АВ, Бизунова МА, Крилицына ЮМ, Сергеева ИГ. Анализ методов лечения келоидных рубцов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;3:97-102.
- Juckett G, Adams HH. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Phys*. 2009;80(3):253-60.
- Владимирова ОВ. Опыт первичной и вторичной профилактики избыточного рубцеобразования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009;1:30-1.
- Hochman B, Isoldi FC, Furtado F, Ferreira LM New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects. *Clin Cosmetic Investig Dermatol*. 2015;8:67-73. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCID.S49195>.
- Ильина ИЮ, Доброхотова ЮЭ, Юмина СВ. Гиперандрогения различного генеза и её возможное влияние на коллагенообразование. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2009;5:224-31.
- Schneider M, Meites E, Daane SP: Keloids: which treatment is best for your patient? *J Fam Pract*. 2013;62(5):227-33.
- Кобец МВ, Васильева ЛС, Михалевиц ИМ, Малышев ВВ. Реактивность организма при гипертрофических рубцах кожи. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014;3:35-40.
- Алексеева НТ. Участие клеточного компонента в регенерации раны. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2014;3(1):9-15.

REFERENCES

- Jennifer MH, Kevin LMc, Kelly AC, Dorothy MS. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor β 1. *Burns Trauma*. 2016;4(1):30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0055-7>.
- Taganov AV, Bizunova MA, Krinitsyna YuM, Sergeeva IG. Analiz metodov lecheniya keloidnykh rubtsov [Analysis of methods for treating keloid scars]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;3:97-102.
- Juckett G, Adams HH. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Phys*. 2009;80(3):253-60.
- Vladimirova O.V. Opyt pervichnoy i vtorichnoy profilaktiki izbytochnogo rubtseobrazovaniya [Experience of primary and secondary prevention of excessive scarring] *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2009;1:30-1.
- Hochman B, Isoldi FC, Furtado F, Ferreira LM New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects. *Clin Cosmetic Investig Dermatol*. 2015;8:67-73. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCID.S49195>.
- Illina IYu, Dobrokhotova YuE, Yumina SV. Giperandrogeniya razlichnogo geneza i eyo vozmozhnoe vliyaniye na kollagenoobrazovaniye [Hyperandrogenism of various origins and its possible effect on collagen formation]. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina*. 2009;5:224-31.
- Schneider M, Meites E, Daane SP: Keloids: which treatment is best for your patient? *J Fam Pract*. 2013;62(5):227-33.
- Kobets MV, Vasilyeva LS, Mikhalevich IM, Malyshev VV. Reaktivnost' organizma pri gipertroficheskikh rubcakh kozhi [Body reactivity in case of hypertrophic skin scars]. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2014;3:35-40.
- Alekseeva NT. Uchastie kletochnoho komponenta v regeneratsii rany [The participation of the cellular component in wound regeneration]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2014;3(1):9-15.

10. Лига АБ, Ухина ТВ, Шимановский НЛ. Активность лизосомальных ферментов фибробластов кожи крыс при воздействии прогестерона и нового гестагена АБМП. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145(1):50-2.
11. Жидкова ЮЮ, Пеньевская НА, Степанова ЭФ. Предпосылки к совершенствованию фармакопрофилактики гипертрофических и келоидных рубцов. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2012;18(3):12-5.
12. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):171-81. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x>.
13. Юцковская ЯА, Малова ТА, Ерёмченко ИЕ. Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;5:84-9.
14. Шабардина ОВ, Кохан ММ. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжёлых форм акне. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;1:60-6.
15. Мареева АН. Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;2:103-7.
16. Sato T, Kurihara H, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metal-loproteinase 2 by propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(2):295-9.
17. Круглова ЛС, Колчева ПА, Корчажкина НБ. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(4):155-63.
18. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol*. 2011;50(10):1179-94.
19. Кондратьева ЮС, Шепилева ТН, Кокина ОА, Субботин ЕА. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло-пустулёзной формой акне лёгкой и средней степени тяжести. *Вестник дерматовенерологии и косметологии*. 2015;3:135-40.
20. Мансурова ГН, Тухватуллина ЛМ. Гиперандрогения у девочек-подростков. *Практическая медицина*. 2008;7:66-8.
21. Жукова ОВ, Потекаев НН, Стенько АГ, Бурдина АА. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;3:4-9.
22. Сидоренко ЮС, Максимов ГК, Пржедецкий ЮВ. Роль нейро-гуморальных факторов в патогенезе келоидных рубцов. *Вестник научного центра РАН*. 2005;1(2):85-90.
10. Liga AB, Ukhina TV, Shimanovskiy NL. Aktivnost' lizosomal'nykh fermentov fibroblastov kozhi krysy pri vozdeystvii progesterona i novogo gestagena ABMP [The activity of lysosomal enzymes of rat skin fibroblasts when exposed to progesterone and the new progestogen ABMP]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008;145(1):50-2.
11. Zhidkova YuYu, Pen'yevskaya NA, Stepanova EF. Predposylki k sovershenstvovaniyu farmakoprofilaktiki gipertroficheskikh i keloidnykh rubtsov [Prerequisites for improving the pharmacoprophylaxis of hypertrophic and keloid scars]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2012;18(3):12-5.
12. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):171-81. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x>.
13. Yutskovskaya YuA, Malova TA, Eryomenko IE. Androgenzavisimyye sindromy kozhi u zhenshchin: rol' antiandrogennoy terapii na sovremennom etape [Androgen-dependent skin syndromes in women: the role of antiandrogen therapy at the present stage]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;5:84-9.
14. Shabardina OV, Kokhan MM. Farmakoeconomicheskyy analiz razlichnykh metodov terapii tyazhyolykh form akne [Pharmacoeconomic analysis of various therapies for severe acne]. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2010;1:60-6.
15. Mareeva AN. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy androgennoy alopetsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Features of the clinical manifestations of androgenetic alopecia in women of reproductive age]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;2:103-7.
16. Sato T, Kurihara H, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metal-loproteinase 2 by propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(2):295-9.
17. Kruglova LS, Kolcheva PA, Korchazhkina NB. Obzor sovremennykh metodov korrektsii rubtsov postakne [A review of modern post-acne scar correction methods. Bulletin of new medical technologies]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018;25(4):155-63.
18. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol*. 2011;50(10):1179-94.
19. Kondrat'eva YuS, Shepileva TN, Kokina OA, Subbotin EA. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti kombinirovannoy topicheskoy terapii bol'nykh papulo-pustulyoznoy formoy akne lyogkoy i sredney stepeni tyazhesti [A comparative analysis of the effectiveness of combined topical therapy in patients with mild to moderate papulopustular acne]. *Vestnik dermatovenerologii i kosmetologii*. 2015;3:135-40.
20. Mansurova GN, Tuxvatullina LM. Giperandrogeniya u devochek-podrostkov [Hyperandrogenism in adolescent girls]. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;7:66-8.
21. Zhukova OV, Potekaev NN, Stenko AG, Burdina AA. Patogenez i gistomorfologicheskie osobennosti rubtsovykh izmeneniy kozhi [Pathogenesis and histomorphological features of cicatricial changes in the skin]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;3:4-9.
22. Sidorenko YuS, Maksimov GK, Przhedetskiy YuV. Rol' neyro-gumoral'nykh faktorov v patogeneze keloidnykh rubtsov [The role of neuro-humoral factors in the pathogenesis of keloid scars]. *Vestnik nauchnogo tsentra RAN*. 2005;1(2):85-90.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиева Мухаббат Сайдалиевна, ассистент кафедры дерматовенерологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-8702-0968
Author ID: 38171142
SPIN-код: 3468-4440
E-mail: muhabbat_v71@mail.ru

Мухамадиева Кибриёхон Мансуровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Таджикский государственный

И AUTHOR INFORMATION

Valieva Mukhabbat Saydaliyeva, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-8702-0968
Author ID: 38171142
SPIN: 3468-4440
E-mail: muhabbat_v71@mail.ru

Mukhamadiyeva Kibriyokhon Mansurovna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State

медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-4264-2816
Author ID: 998398
SPIN-код: 1880-3870
E-mail: kibriyo_67@mail.ru

Исматуллоева Саврина Саъдуллоевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-0252-7098
Author ID: 857443
SPIN-код: 1840-5188
E-mail: damsav@mail.ru

Агафонова Елена Владимировна, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-9988-6312
Author ID: 857443
E-mail: elena.agafonova1985@gmail.com

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (№ государственной регистрации 0118Т400858). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мухамадиева Кибриёхон Мансуровна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (931) 277575
E-mail: kibriyo_67@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: МКМ
Сбор материала: ВМС, АЕВ
Статистическая обработка данных: ВМС
Анализ полученных данных: ВМС, ИСС, АЕВ
Подготовка текста: ИСС
Редактирование: МКМ, ИСС
Общая ответственность: МКМ

Поступила 17.06.2019
Принята в печать 26.09.2019

Medical University
ORCID ID: 0000-0002-4264-2816
Author ID: 998398
SPIN: 1880-3870
E-mail: kibriyo_67@mail.ru

Ismatulloeva Savrina Sadulloevna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-0252-7098
Author ID: 857443
SPIN: 1840-5188
E-mail: damsav@mail.ru

Agafonova Elena Vladimirovna, Clinical Resident of the Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-9988-6312
Author ID: 857443
E-mail: elena.agafonova1985@gmail.com

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of the Avicenna Tajik State Medical University (state registration number – 0118T400858). 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:

Mukhamadieva Kibriyokhon Mansurovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Dermatovenereology, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (931) 277575
E-mail: kibriyo_67@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MKM
Data collection: VMS, AEV
Statistical analysis: VMS
Analysis and interpretation: VMS, ISS, AEV
Writing the article: ISS
Critical revision of the article: MKM, ISS
Overall responsibility: MKM

Submitted 17.06.2019
Accepted 26.09.2019

ЗНАЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОГО ЖИРА В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

Х.Д. РАХМОНОВ, Р.Н. БЕРДИЕВ, Ф.Г. ХОЖАНАЗАРОВ

Кафедра нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: улучшение результатов микрохирургического лечения рецидивов грыжи межпозвонкового диска (ГМПД) при синдроме оперированного позвоночника.

Материал и методы: были изучены результаты хирургического лечения 70 больных с картиной люмбашии, диско-радикулярного конфликта вследствие ГМПД. Среди общего количества больных женщин было 26 (37,1%), мужчин – 44 (62,9%). Комплексное обследование больных включало рентгенологическое, томографическое исследования и/или МРТ люмбо-сакрального участка позвоночного столба, а также электромиографическое исследование нижних конечностей. Динамическое обследование пациентов проводилось до и после операции, а также в сроки через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

Результаты: при изучении уровней поражения люмбального отдела позвоночного столба было установлено, что чаще всего ГМПД наблюдались на уровне L₅-S₁ – в 36 (51,4%) случаях, на уровне L₄-L₅ ГМПД встречались в 29 (41,4%) наблюдениях, а на уровне L₃-L₄ данные поражения имели место в 5 (7,1%) случаях. У 40 (57,1%) пациентов из 70 была произведена микрохирургическая дискэктомия традиционным способом, а в 30 (42,9%) случаях была выполнена микрохирургическая дискэктомия с укладыванием свободного жира в междужковое пространство. Результаты сравнительного анализа показали, что у больных обеих групп после хирургического лечения было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с состоянием до операции. При этом у пациентов основной группы по сравнению с контрольной этот показатель спустя 6 и 12 месяцев оказался лучше (p<0,01).

Заключение: предложенный способ микрохирургической дискэктомии с укладыванием свободного жира в междужковое пространство при повторной операции по поводу рецидива ГМПД, наряду со своей простотой в исполнении, показал большую эффективность, не требуя при этом дополнительных затрат. Отмечено снижение числа неудовлетворительных исходов в 2-3 раза с одновременным увеличением числа удовлетворительных и хороших результатов оперативного лечения данного заболевания.

Ключевые слова: синдром оперированного позвоночника, эпидуральный жир, остеохондроз, болевой синдром.

Для цитирования: Рахмонов ХД, Бердиев РН, Хожаназаров ФГ. Значение использования эпидурального жира в профилактике синдрома оперированного позвоночника. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):395-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-395-399>.

THE IMPORTANCE OF USING EPIDURAL FAT IN THE PREVENTION OF OPERATED SPINE SYNDROME

Kh.D. RAKHMONOV, R.N. BERDIEV, F.G. KHOZHANAZAROV

Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Improving the results of microsurgical treatment of recurrences of a herniated inter-vertebral disc (HIVD) in operated spine syndrome.

Methods: The results of surgical treatment of 70 patients with lumboisshalgia and disco-radicular conflict due to the HIVD were studied. Among the total number of sick women were 26 (37.1%), men – 44 (62.9%). A comprehensive examination of patients included X-ray, tomography and/or MRI of the lumbosacral section of the spinal column, as well as the electromyography study of lower limbs. Dynamic examination of patients was carried out before and after surgery, and the time frame through 3, 6 and 12 months after surgery.

Results: In the studying the levels of lesions of the spine divisions, it was found that the most common HIVD was observed at the level of L₅-S₁ – in 36 (51.4%); L₄-L₅ HIVD was found at 29 (41.4%); and L₃-L₄ – at 5 (7.1%) cases. In 40 (57.1%) patients out of 70 had microsurgical discectomy in the traditional way and in 30 (42.9%) cases performed a microsurgical discectomy with the laying of free fat in the interstitial space. The results of the comparative analysis showed that patients in both groups had a decrease in the intensity of pain syndrome compared to the condition before operation. At the same time, in the patients of the main group, this parameter was better though the 6 and 12 months than in the control group (p<0.01).

Conclusions: Proposed microsurgical discectomy with the laying of free fat in the interstitial space during re-operation on the recurrence of HIVD, along with its simplicity in performance has shown great efficiency without requiring additional costs. A decrease in the number of unsatisfactory outcomes by 2-3 times was noted with a simultaneous increase in the number of satisfactory and good results of surgical treatment of this disease.

Keywords: Operated spine syndrome, epidural fat, osteochondrosis, pain syndrome.

For citation: Rakhmonov KhD, Berdiev RN, Khozhanazarov FG. Znachenie ispol'zovaniya epidural'nogo zhira v profilaktike sindroma operirovannogo pozvonochnika [The importance of using epidural fat in the prevention of operated spine syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):395-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-395-399>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из наиболее эффективных способов лечения грыжи межпозвонкового диска (ГМПД) является микрохирургическое удаление диска задним доступом [1-4].

Нередко при удалении ГМПД в ближайшем и отдалённом периодах наблюдаются неудовлетворительные результаты хирургического лечения, частота которых составляет 15-42% [5-8]. В англоязычной литературе такое состояние называется Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) – «синдром неудачно оперированного

позвоночника» [9-11]. То есть, после выполнения одной или нескольких операций с целью устранения или уменьшения корешковой боли, отмечается развитие стойкого болевого синдрома [12-14]. Несмотря на эффективность микрохирургического удаления ГМПД, частота повторных операций вследствие рецидива болей составляет от 6,2% до 10,3% случаев [14, 15].

Во многих случаях одной из причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения являются технические погрешности при выполнении оперативного вмешательства [9, 10, 14, 16]. При выполнении основных этапов операции часто отмечается отсутствие полноценного доступа к мягким тканям и корешкам спинного мозга. Это может сопровождаться продолжительными тракциями корешков, повреждением эпидуральных вен, что приводит к сохранению болевого синдрома в послеоперационном периоде [6, 12, 14, 17]. Сохранение хронической боли в пояснице после проведения оперативного лечения остаётся актуальной проблемой нейрохирургии и требует совершенствования хирургической техники, внедрения средств визуального обзора при первичном оперативном вмешательстве [5, 11, 18]. Основным фактором, обуславливающим необходимость выполнения повторных оперативных вмешательств, является рецидив болевого синдрома. По данным литературы, в 50% случаев причиной возникновения болевого синдрома является повторное развитие грыжи ранее оперированного диска, в 36,5% – грыжи смежного диска и в 13,5% случаев – рубцово-спаечный процесс [11, 18, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты микрохирургического лечения рецидивов грыжи межпозвонкового диска при синдроме оперированного позвоночника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были изучены результаты хирургического лечения 70 больных с картиной люмбоишалгии, диско-радикулярного конфликта вследствие грыжи межпозвонкового диска. Среди общего количества больных женщин было 26 (37,1%), мужчин – 44 (62,9%). Возраст наблюдаемых пациентов варьировал от 18 до 70 лет, при этом средний возраст составил $37,1 \pm 3,9$ лет (табл. 1). Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от способа хирургического вмешательства. В первую (контрольную) группу были включены 40 пациентов, у которых при хирургическом лечении применялась стандартная микрохирургическая дискэктомия. Пациентам второй (основной) группы, которую составили 30 больных, хирургическое лечение выполнялось с использованием микрохирургической дискэктомии с укладыванием свободного жира в междужковое пространство.

Динамическое обследование больных проводилось до и после операции, а также в сроки через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. При комплексном обследовании больных проводились рентгенологическое, томографиче-

ское исследования и/или МРТ люмбо-сакрального участка позвоночного столба, а на нижних конечностях также выполнялось электромиографическое исследование.

Критериями включения больных в исследование служили: безуспешное в течение 3 и более месяцев консервативное лечение; учащение приступов болей (свыше 3 раз в течение 12 месяцев); подтверждение при томографических исследованиях диагноза грыжи межпозвонкового диска на уровне L_3-L_4 , L_4-L_5 или L_5-S_1 ; выявление признаков радикулопатии, а также наличие признаков сдавления нервного корешка при нейрофизиологическом исследовании.

Критериями исключения больных из исследования являлись: наличие повторных хирургических вмешательств по поводу ГМПД, нестабильность позвоночно-двигательных сегментов, а также выявление у больного тяжёлого сопутствующего заболевания. Кроме того, были определены такие относительные противопоказания к выполнению хирургических вмешательств, как: выраженные изменения в двигательной функции, проксимальная спинальная амиотрофия, а также значительные функциональные нарушения в органах таза.

Статистическая обработка материала выполнялась с применением пакета прикладных программ MS Excel 2010 и «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft Inc., USA). При оценке выраженности болевого синдрома вычислялась медиана с минимальными и максимальными значениями – Me (min; max). Для абсолютных величин вычислялись доли (P, %). Парные сравнения количественных зависимых выборок выполнялись по T-критерию Вилкоксона, независимых – по U-критерию Манна-Уитни. Множественные сравнения зависимых групп выполнялись методом ANOVA Фридмана. При сравнительном анализе качественных показателей использовался критерий χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении уровней поражения люмбального отдела позвоночного столба было установлено, что чаще всего грыжи межпозвонкового диска наблюдались на уровне L_5-S_1 – в 36 (51,4%) случаях, на уровне L_4-L_5 ГМПД встречались в 29 (41,4%) случаях, на уровне L_3-L_4 данные поражения наблюдались в 5 (7,1%) случаях (табл. 2). Это можно обосновать биомеханическими особенностями, имеющими место в позвоночном столбе, при которых значительная доля механических нагрузок выпадает именно на нижние позвоночно-двигательные сегменты. При этом полученные различия по уровню локализации патологии между обеими группами являлись статистически незначимыми ($p=0,6$).

На сегодняшний день применяются следующие варианты задних доступов к позвоночному каналу: интерламинарный или транслигаментозный (при данном методе во время вскрытия спинномозгового канала производится лишь флавэктомия); интерламинэктомия или ламинотомия (помимо флавэктомии про-

Таблица 1 Распределение больных обеих групп по полу и возрасту ($n=70$)

Показатель		Контрольная группа ($n=40$)	Основная группа ($n=30$)	p
Возраст (M±m)		$36,8 \pm 3,2$	$37,6 \pm 3,1$	$>0,05^*$
Пол	М	23 (57,5%)	21 (70,0%)	$>0,05$
	Ж	17 (42,5%)	9 (30,0%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 ; * – по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 2 Локализация ГМПД у больных обеих групп (n=70)

Уровень поражения	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=30)	p
L ₃ -L ₄	2 (5,0%)	3 (10,0%)	0,6
L ₄ -L ₅	18 (45,0%)	11 (36,7%)	
L ₅ -S ₁	20 (50,0%)	16 (53,3%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

изводится резецирование некоторых участков смежных дужек); при гемиламинэктомии удаляется половина дужки позвонка с одной стороны; при ламинэктомии выполняется резецирование остистого отростка и обеих дужек позвонка. Необходимо отметить, что при выполнении дискэктомии является нежелательным применение ламинэктомии, гемиламинэктомии, а также расширенной интерламинэктомии, из-за риска развития в последующем нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. Однако, для создания декомпрессии и уменьшения поражения нервных структур следует произвести костную резекцию с выполнением, по необходимости, ламинэктомии.

Как было указано выше, в 40 (57,1%) случаях из 70 была произведена микрохирургическая дискэктомия традиционным способом, а в 30 (42,9%) наблюдениях была выполнена микрохирургическая дискэктомия с укладыванием свободного жира в междужковое пространство. Следует подчеркнуть, что во многих случаях при оперативном вмешательстве не возникало необходимости дополнительного расширения костного окна. Продолжительность хирургического вмешательства при микрохирургической дискэктомии традиционным способом составила 60,1±3,4 минут, а при микрохирургической дискэктомии с укладыванием свободного жира в междужковое пространство этот показатель составил 62,3±3,1 минуты (p>0,01). Показатели кровопотери у больных обеих групп были незначительными и без статистически значимых различий между ними. Следует отметить, что для проведения микрохирургической дискэктомии с укладыванием свободного жира в междужковое пространство разрез производился на 0,5-1,0 см больше, чем при микрохирургической дискэктомии традиционным способом.

Изучение интенсивности болевого синдрома проводилось в течение всего периода пребывания больных в стационаре, а также через 6 и 12 месяцев после выписки.

Через 24 часа после выполненной операции у больных обеих групп наблюдалось заметное снижение интенсивности болевого синдрома. До операции этот показатель по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у больных контрольной и основной групп составил 70 (50; 89) мм и 71 (52; 87) мм, соответственно (p>0,05). При этом, у пациентов контрольной группы, где выполнялась

традиционная микрохирургическая дискэктомия, показатель интенсивности болевого синдрома на следующие сутки после операции составил 56 (31; 70) мм (p<0,01), а в основной группе больных данный показатель составил 34 (19; 60) мм (p<0,01). Таким образом, была отмечена статистически значимая разница между группами по показателю интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде (p<0,01).

В течение первых 5 суток после хирургического вмешательства у пациентов отмечалось уменьшение болевых ощущений, при этом показатели интенсивности болевого синдрома между обеими группами больных были статистически незначимыми (p>0,05). При изучении показателей ВАШ при выписке у больных контрольной группы после традиционной микрохирургической дискэктомии этот показатель составил 17 (8; 35), а у больных основной группы показатель ВАШ составил 10 (3; 20) (p<0,05).

Результаты сравнительного анализа между обеими группами больных по показателям интенсивности болевого синдрома на момент выписки, а также спустя 6 и 12 месяцев после операции приведены в табл. 3.

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что у больных обеих групп после хирургического лечения отмечается снижение показателей интенсивности болевого синдрома по сравнению с таковыми до операции. При этом у пациентов основной группы по сравнению с контрольной эти показатели спустя 6 и 12 месяцев были лучше (p<0,01).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ микрохирургической дискэктомии с укладыванием свободного жира в междужковое пространство при повторной операции по поводу рецидива ГМПД, наряду со своей простотой в исполнении, показал большую эффективность, не требуя при этом дополнительных затрат. Отмечено снижение числа неудовлетворительных исходов в 2-3 раза с одновременным увеличением числа удовлетворительных и хороших результатов оперативного лечения данного заболевания.

Таблица 3 Показатели интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ у оперированных больных обеих групп в динамике, мм (Me (min; max))

Период наблюдения	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=30)	p
До операции	70 (50; 89)	71 (52; 87)	>0,05
При выписке	15 (7; 34)*	8 (2; 18)*	<0,05
ВАШ через 6 мес.	24 (9; 48)*	12 (3; 28)*	<0,01
ВАШ через 12 мес.	43 (19; 57)*	20 (5; 39)*	<0,01
p ₁	<0,001	<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); p₁ – статистическая значимость различий показателей в каждой группе до операции, при выписке, через 6 и 12 месяцев после операции (по критерию ANOVA Фридмана); * – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до операции (по T-критерию Вилкоксона).

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Павлов СА, Шпагин МВ, Ястребов ДН. Комплексная терапия остаточного болевого синдрома после дискэктомии на поясничном уровне. *Медицинский альманах*. 2011;1:143-5.
2. Воробьева ОВ. Как предупредить хронизацию боли в области спины. *Трудный пациент*. 2011;4:36-40.
3. Рахмонов ХД, Бердиев РН, Али-Заде СГ. Новое в удалении грыж межпозвонковых дисков. *Вестник Авиценны*. 2019;21(1):55-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-55-59>.
4. Разумов ДВ, Подчуфарова ЕВ. Роль болевого поведения в формировании инвалидизации у пациентов с хронической болью в спине. *Российский медицинский журнал*. 2010;3:11-8.
5. Аслануков МН, Васильев СА, Загоруйко ОИ, Левин РС, Песня-Прасолов СБ, Фисенко ЕП. Ультразвуковое исследование в хирургии дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2016;3:28-35.
6. Волков ИВ. Влияние дренирования и пластики эпидурального пространства на результаты поясничных дискэктомий. *Вестник хирургии*. 2008;2:61-4.
7. Баринов АН. Невропатический болевой синдром при болях в спине. *Трудный пациент*. 2011;1:17-23.
8. Крупаткин АИ, Кулешов АА, Соколова ТВ, Господ АО. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;4:102-6.
9. Хижняк МВ, Педаченко ЮЕ, Танасейчук АФ, Крамаренко ВА. Микродискэктомия в сочетании с системой межостистой стабилизации при мультифакторной компрессии поясничного отдела позвоночника. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2012;3:27-30.
10. Белова АН. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии*. 3-е изд. Москва, РФ: Практическая медицина; 2018. 696 с.
11. Булгаков ИО, Поверенова ИЕ. Сравнительная характеристика методов оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(1):144-6.
12. Боков АЕ, Перлмуттер ОА, Млявях СГ, Симонов АЕ. Анализ причин сохраняющегося болевого синдрома после хирургического лечения компрессионного корешкового синдрома, обусловленного грыжей диска на поясничном уровне. *Российский нейрохирургический журнал им. Поленова*. 2012;12(1):10-5.
13. Камилова ГИ, Ашурова НС, Чудинов АВ, Гаибова МГ. Основные факторы, обуславливающие первичную инвалидность населения Республики Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2015;3:102-5.
14. Арестов СО, Гуца АО, Кашеев АА. Особенности техники и отдаленные результаты порталных эндоскопических вмешательств при грыжах межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии*. 2011;1:27-33.
15. Rambaransingh B, Stanford G, Burnham R. The effect of repeated zygapophysial joint radiofrequency neurotomy on pain, disability, and improvement duration. *Pain Med*. 2010;11(9):1343-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00923.x>.
16. Tu Z, Wang B, Li L, Li Y. Early experience of full-endoscopic interlaminar discectomy for adolescent lumbar disc herniation with sciatic scoliosis. *Pain Physician*. 2018;21(1):E63-E70.
17. Wang H, Cheng J, Xiao H, Zhou Y. Adolescent lumbar disc herniation: experience from a large minimally invasive treatment centre for lumbar degenerative disease in Chongqing, China. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(8):1415-9.
1. Pavlov SA Shpagin MV, Yastrebov DN. Kompleksnaya terapiya ostatochnogo boleвого sindroma posle diskektomii na poynasnichnom urovne [Combined therapy of residual pain after discectomy at the lumbar level]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011;1:143-5.
2. Vorobyova OV. Kak predupredit' khronizatsiyu boli v oblasti spiny [How to prevent chronic pain in the back]. *Trudnyy patsient*. 2011;4:36-40.
3. Rakhmonov KhD, Berdiev RN, Ali-Zade SG. Novoe v udalenii gryzh mezhpozvonkovykh diskov [New approach in the spinal disc herniation treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(1):55-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-55-59>.
4. Razumov DV, Podchufarova EV. Rol' boleвого povedeniya v formirovaniy invalidizatsii u patsientov s khronicheskoy bol'yu v spine [The role of pain in the formation of disability in patients with chronic back pain]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;3:11-8.
5. Aslanukov MN, Vasilyev SA, Zagorulko OI, Levin RS, Pesnya-Prasolov SB, Fisenko EP. Ul'trazvukovoe issledovanie v khirurgii degenerativnykh zabolevaniy poynasichnogo otdela pozvonochnika [Ultrasound examination in surgery of degenerative diseases of the lumbar spine]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya*. 2016;3:28-35.
6. Volkov IV. Vliyaniye drenirovaniya i plastiki epidural'nogo prostranstva na rezul'taty poynasichnykh diskektomiy [Effect of drainage and plastics of the epidural space on the results of lumbar discectomy]. *Vestnik khirurgii*. 2008;2:61-4.
7. Barinov AN. Nevropaticheskii bolevoi syndrom pri bol'yakh v spine [Neuropathic pain syndrome in back pain]. *Trudnyy patsient*. 2011;1:17-23.
8. Krupatkin AI, Kuleshov AA, Sokolova TV, Gospod AO. Patopsikhologicheskie aspekty bolevykh sindromov v nizhney chasti spiny [Pathopsychological aspects of pain in the lower back]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017;4:102-6.
9. Khizhnyak MV, Pedachenko YuE, Tanaseychuk AF, Kramarenko VA. Mikrodiskektomiya v sochetanii s sistemoy mezhostistoy stabilizatsii pri mul'tifaktornoy kompressii poynasichnogo otdela pozvonochnika [Microdiscectomy in combination with the system of interspinous stabilization in multifactorial compression of the lumbar spine]. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal*. 2012;3:27-30.
10. Belova AN. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neyrokhirurgii*. 3-ye izd. [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. 3d ed.]. Moscow, RF: Prakticheskaya meditsina; 2018. 696 p.
11. Bulgakov IO, Poverenova IE. Sravnitel'naya kharakteristika metodov operativnogo lecheniya gryzh mezhpozvonkovykh diskov na urovne poynasichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika [Comparative characteristics of surgical treatment of herniated intervertebral discs at the level of the lumbosacral spine]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010;6(1):144-6.
12. Bokov AE, Perlmutter OA, Mlyayikh SG, Simonov AE. Analiz prichin sokhranayushchegosya boleвого sindroma posle khirurgicheskogo lecheniya kompressionnogo koreshekovogo sindroma, obuslovlennogo gryzhey diska na poynasichnom urovne [Analysis of the causes of persistent pain after surgical treatment of compression root syndrome caused by disc herniation at the lumbar level]. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal im. Polenova*. 2012;12(1):10-5.
13. Kamilova GI, Ashurova NS, Chudinov AV, Gaibova MG. Osnovnye faktory, obuslovlivayushchie pervichnuyu invalidnost' naseleniya Respubliki Tadjikistan [The main factors contributing to the primary disability of the population of the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:102-5.
14. Arestov SO, Gushcha AO, Kashcheev AA. Osobennosti tekhniki i otdalonnnye rezul'taty portal'nykh endoskopicheskikh vmeshatel'stv pri gryzhakh mezhpozvonkovykh diskov poynasichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika [Features of equipment and long-term results of portal endoscopic interventions for hernias of intervertebral discs of the lumbosacral spine]. *Voprosy neyrokhirurgii*. 2011;1:27-33.
15. Rambaransingh B, Stanford G, Burnham R. The effect of repeated zygapophysial joint radiofrequency neurotomy on pain, disability, and improvement duration. *Pain Med*. 2010;11(9):1343-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00923.x>.
16. Tu Z, Wang B, Li L, Li Y. Early experience of full-endoscopic interlaminar discectomy for adolescent lumbar disc herniation with sciatic scoliosis. *Pain Physician*. 2018;21(1):E63-E70.
17. Wang H, Cheng J, Xiao H, Zhou Y. Adolescent lumbar disc herniation: experience from a large minimally invasive treatment centre for lumbar degenerative disease in Chongqing, China. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(8):1415-9.

18. Bouma G, Barth M, Ledic D, Vilendecic M. The high-risk discectomy patient: prevention of reherniation in patients with large anular defects using an anular closure device. *European Spine Journal*. 2013;22(5):1030-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2656-1>.
19. Gulati S, Madsbu MA, Solberg TK, Sorlie A, Giannadakis C, Skram MK, et al. Lumbar microdiscectomy for sciatica in adolescents: a multicentre observational registry-based study. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2017;159(3):509-16.
18. Bouma G, Barth M, Ledic D, Vilendecic M. The high-risk discectomy patient: prevention of reherniation in patients with large anular defects using an anular closure device. *European Spine Journal*. 2013;22(5):1030-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2656-1>.
19. Gulati S, Madsbu MA, Solberg TK, Sorlie A, Giannadakis C, Skram MK, et al. Lumbar microdiscectomy for sciatica in adolescents: a multicentre observational registry-based study. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2017;159(3):509-16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахмонов Хуршед Джамshedович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-6782-2979

Бердиев Рустам Намозович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-4804-1931

Хожаназаров Фахриддин Гаровбоевич, аспирант кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-0377-6253

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:

Бердиев Рустам Намозович
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии и сочетанной травмы, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (918) 813282
E-mail: rnamozzoda@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БРН
Сбор материала: РХД
Статистическая обработка данных: ХФГ
Анализ полученных данных: БРН, РХД
Подготовка текста: ХФГ
Редактирование: БРН, РХД, ХФГ
Общая ответственность: БРН

Поступила 15.04.2019
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Rakhmonov Khurshed Dzhamsheдович, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-6782-2979

Berdiev Rustam Namozovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-4804-1931

Khozhazarov Fakhriddin Garovboevich, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-0377-6253

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Berdiev Rustam Namozovich
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurosurgery and Polytrauma, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (918) 813282
E-mail: rnamozzoda@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BRN
Data collection: RKHD
Statistical analysis: KhFG
Analysis and interpretation: BRN, RKHD
Writing the article: KhFG
Critical revision of the article: BRN, RKHD, KhFG
Overall responsibility: BRN

Submitted 15.04.2019
Accepted 26.09.2019

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ТЕХНИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВЕНТРИКУЛОЦИСТЕРНОСТОМИИ ДНА III ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ С ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

А.А. СУФИАНОВ^{1,2}, Г.З. СУФИАНОВА^{3,2}, Ю.А. ЯКИМОВ^{1,2}, Р.Р. РУСТАМОВ^{1,2}, Р.А. СУФИАНОВ^{1,2}

¹ Кафедра нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

² Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень, Российская Федерация

³ Кафедра фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

Цель: внедрить в клиническую практику новый малоинвазивный метод выполнения эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка (ЭВЦ III) у детей с окклюзионной гидроцефалией с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа.

Материал и методы: рассмотрен 131 случай (73 мальчика, 58 девочек) окклюзионной гидроцефалии различного генеза у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, которым была выполнена ЭВЦ III по предложенной первым автором методике. Период наблюдения за детьми после проведения лечения составил 24,2±3,8 месяцев.

Результаты: применение малоинвазивной техники выполнения ЭВЦ III с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа позволило значительно уменьшить длину разреза мягких тканей в области доступа, а применение более совершенного инструментария – сократить размер трепанационного отверстия в черепе, более чем в 2 раза. Доступ в боковой желудочек осуществляется путём прокола твёрдой мозговой оболочки без её разреза и коагуляции и сопровождается минимальным повреждением паренхимы головного мозга. Это является очень важным, учитывая проведение данной операции у детей с окклюзионной гидроцефалией, у которых головной мозг уже подвержен органическим изменениям. Постоянный эндоскопический контроль при доступе в боковой желудочек повышает безопасность и снижает риск повреждения сосудистых и нервных структур. Он может быть выполнен при резком сужении или полной окклюзии межжелудочковой цистерны, узких (щелевидных) желудочках головного мозга (ширина третьего желудочка менее 8 мм в передних отделах), узком межжелудочковом отверстии Монро, переднезаднем размере препонтиной цистерны менее 6 мм. Летальных исходов не было, а эффективность оперативного лечения составила 77%. Послеоперационных неврологических, эндокринных и инфекционных осложнений не отмечено.

Заключение: малоинвазивная техника выполнения ЭВЦ III с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа является эффективным и безопасным способом хирургического лечения окклюзионной гидроцефалии, который позволяет минимизировать операционную травму на всех его этапах, снизить интра- и послеоперационные осложнения и может быть рекомендован к широкому клиническому применению.

Ключевые слова: эндоскопическая вентрикулоцистерностомия, обструктивная гидроцефалия, полуригидный игольчатый миниатюрный нейроэндоскоп, стеноз водопровода мозга, дно третьего желудочка, базальные цистерны.

Для цитирования: Суфианов АА, Суфианова ГЗ, Якимов ЮА, Рустамов РР, Суфианов РА. Малоинвазивная техника эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка у детей с окклюзионной гидроцефалией. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):400-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-400-407>.

MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUE OF ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOCISTERNOSTOMY IN CHILDREN WITH OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS

A.A. SUFIANOV^{1,2}, G.Z. SUFIANOVA^{3,2}, YU.A. YAKIMOV^{1,2}, R.R. RUSTAMOV^{1,2}, R.A. SUFIANOV^{1,2}

¹ Department of Neurosurgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Center for Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

³ Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Objective: To introduce into clinical practice a new minimally invasive technique of endoscopic third ventriculocisternostomy (ETV) in children with occlusive hydrocephalus with using a semi-rigid needle-shaped miniature neuroendoscope.

Methods: Reviewed 131 cases (73 boys, 58 girls) occlusive hydrocephalus of various genesis in children aged 1 month to 5 years, which was performed by ETV proposed by the first author of the methodology. The period of observation of children after treatment was 24.2±3.8 months.

Results: Applying a minimally invasive technique of ETV with using a semi-rigid needle-shaped miniature neuroendoscope which significantly reduced the length of the soft tissue incision in the access areas, and the use of a more advanced toolkit – to reduce the size of the twist drill hole in the skull by more than 2 times. Access to the lateral ventricle is done by means of blunt trephination of the dura without the need for significant corticectomy or coagulation and is accompanied by minimal damage to the parenchima of the brain. This is very important, given the operation in children with occlusive hydrocephalus, in whom the brain is already damaged by organic changes. Constant endoscopic control when accessing the lateral ventricle increases safety and reduces the risk of damage to vascular and nerve structures. It can be performed in cases of pathologies affecting the anatomical relationships of the lateral and third ventricle such as severe narrowing or complete occlusion of the interpeduncular cistern, narrow (slit) ventricles of the brain (width of the third ventricle is less than 8 mm in the anterior sections), narrow foramen of Monro, anteroposterior size of prepontine cistern less than 6 mm. Lethal outcomes was not, and the effectiveness of surgical treatment was 77%. Postoperative neurological, endocrine and infectious complications have not been observed.

Conclusions: A minimally invasive technique of performing ETV using a semi-rigid needle-shaped miniature neuroendoscope is an effective and safe method of surgical treatment occlusive hydrocephalus, which minimizes surgical trauma at all stages, reduces intra- and postoperative complications and can be recommended for widespread clinical use.

Keywords: Endoscopic ventriculostomy, obstructive hydrocephalus, semi-rigid needle-shaped miniature neuroendoscope, stenosis of cerebral aqueduct, floor of the third ventricle, basal cisterns.

For citation: Sufianov AA, Sufianova GZ, Yakimov YuA, Rustamov RR, Sufianov RA. Maloinvazivnaya tekhnika endoskopicheskoy ventrikulotsisternostomii dna III zheludochka u detey s okklyuzionnoy gidrotsefaliey [Minimally invasive technique of endoscopic third ventriculocisternostomy in children with occlusive hydrocephalus]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):400-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-400-407>.

ВВЕДЕНИЕ

Гидроцефалия – заболевание, развивающееся вследствие диффузного нарушения физиологии спинномозговой жидкости (СМЖ), приводящее к её избыточному накоплению в желудочках и подболоочечных пространствах головного мозга и сопровождающееся их расширением. У младенцев гидроцефалия, как правило, проявляется в виде прогрессирующей макроцефалии, тогда как у детей старше 2 лет обычно присутствуют симптомы внутричерепной гипертензии [1]. Распространённость детской гидроцефалии в развитых странах мира – примерно один случай на 1000 новорождённых, тогда как в развивающихся странах этот показатель намного выше [2]. Существует достаточно много классификаций гидроцефалии, однако общепринятым считается её деление на сообщающуюся и не сообщающуюся (окклюзионную, обструктивную). В нейрохирургической литературе можно встретить классификацию гидроцефалии, которая включает в себя конкретные точки обструкции путей цереброспинальной жидкости [3]. Обструктивная (окклюзионная) гидроцефалия проявляется прогрессирующим увеличением размеров желудочковой системы головного мозга в результате неадекватного пассажа спинномозговой жидкости от места её образования, через желудочки мозга, до точки её резорбции в системный кровоток через пахионовые грануляции с формированием гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Прогрессивное увеличение размеров желудочков, приводящее к клиническим симптомам внутричерепной гипертензии, является основным показанием к операции. В настоящее время наиболее распространёнными методами лечения окклюзионной гидроцефалии являются экстракраниальные ликворшунтирующие операции и эндоскопическая вентрикулоцистерностомия дна третьего желудочка (ЭВЦС III), которые в среднем составляют до 80% всех хирургических операций у детей с окклюзионной гидроцефалией [5]. Ликворшунтирующие операции (ВПШ, ВАШ) являются эффективными при лечении гидроцефалии, но связанные с ними осложнения (окклюзия, диспозиция, миграция, дисконнекция, перелом, щелевидные желудочки, субдуральная гематома, инфицирование шунта, перфорация органов брюшной полости, перитонеальные псевдокисты, асцит и др.) требуют повторных операций, проведение которых иногда проблематично [5]. ЭВЦС III зарекомендовала себя как очень эффективный метод лечения окклюзионной гидроцефалии, который может активно использоваться вместо обычных шунтирующих операций в случаях дисфункции ликворшунтирующих систем [6, 7].

Учитывая распространённость гидроцефалии, поиск новых методов лечения и совершенствование уже существующих технологий являются актуальной медицинской и социальной задачей. Современная нейроэндоскопия позволяет минимизировать травматизм ЭВЦС III, а также проводить вмешательство в случаях, когда из-за особенностей нейроанатомии таких как, маленькое межжелудочковое отверстие Монро, узкий третий желудочек или его деформация, выполнение стандартного вмешательства затруднительно [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание новой техники ЭВЦС III, разработанной в Федеральном центре нейрохирургии (Тюмень, Россия), у детей с окклюзионной гидроцефалией с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа и внедрение этой методики в клиническую практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализирован 131 случай (73 мальчика, 58 девочек) окклюзионной гидроцефалии (ОГ). Показанием к ЭВЦС было наличие ОГ различной этиологии у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет. 108 из 131 детей нашей группы были в возрасте до 2 лет (83%), остальные 23 ребёнка в возрасте 2 года и старше (17%). Всем пациентам в отделении детской нейрохирургии Федерального центра нейрохирургии г. Тюмень, в период с февраля 2012 года по декабрь 2016 года, проведена ЭВЦС III с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа. Все операции были выполнены первым автором (нейрохирург, профессор Суфианов А.А.). Средний период клинического наблюдения после ЭВЦС составил $24,2 \pm 3,8$ месяца.

С целью верификации уровня окклюзии ликворных путей в дооперационном периоде выполнялась МРТ (Magnetom Vision Siemens 1,5T) в режимах T2-True FISP (Trufi) для лучшей визуализации препятствия в ликворных путях и ликвородинамической программе (PSIFF) для объективизации нарушения ликвородинамики на каком-либо уровне (например, пассаж спинномозговой жидкости через Сильвиев водопровод или вентрикулостома). Изучение серии Trufi МРТ является наиболее подходящим для оценки расстояния от дна третьего желудочка до турецкого седла, базиллярной артерии, а также визуализации арахноидальных спаек в цистерне основания мозга. Также в до- и послеоперационном периодах проводилась фазово-контрастная МРТ для оценки параметров потока ликвора (скоростные характеристики антеградного и ретроградного потоков ликвора) в условиях окклюзионной гидроцефалии (рис. 1).

Все операции ЭВЦС III выполнялись с использованием нейроэндоскопической техники и специальных инструментов (Karl Storz GmbH & Co., Germany): полуригидного игольчатого миниатюрного нейроэндоскопа с эндоскопическим портом к нему, вентрикулостомических щипцов, баллонного катетера Fogarty для вентрикулостомии, ручного сверла Children's Hospital Hand Drill (Ethicon Codman, USA) (рис. 2).

Рабочие порты сконструированы таким образом, что позволяют введение инструментов с острым концом для использования при вентрикулопункции (например, при выполнении трансродничкового доступа). Новый малоинвазивный метод ЭВЦС III и хирургическая техника её выполнения предложена профессором Суфиановым А.А.

Для воспроизведения изображения применялась многофункциональная эндоскопическая стойка с камерой H3-Z Full HD. Для освещения использовался холодный ксеноновый источник света, поскольку он обеспечивает лучшее интраоперационное освещение и более высокое качество изображений по сравнению с галогеновыми источниками света.

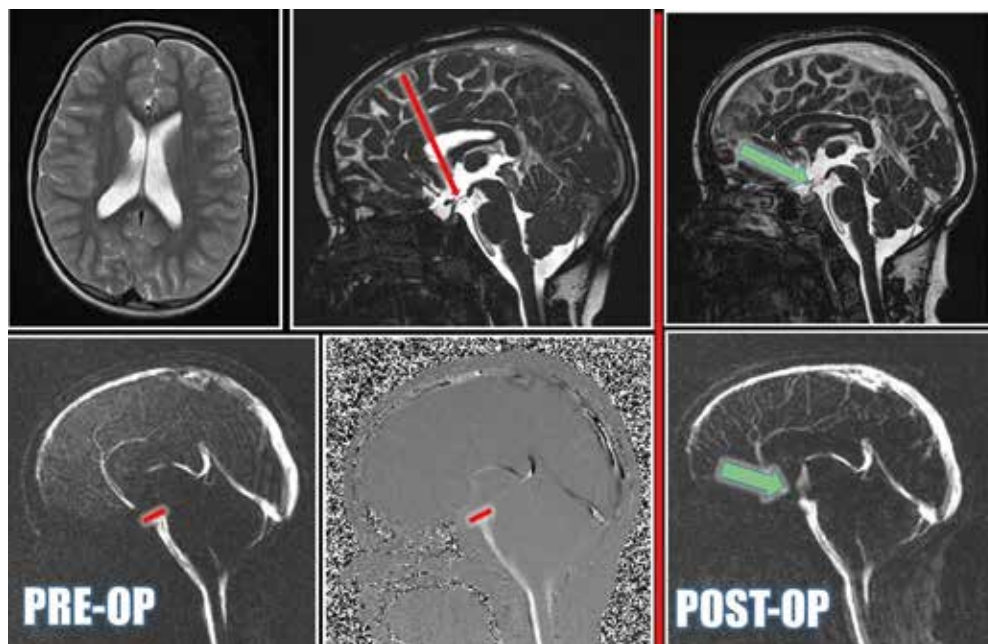


Рис. 1 Данные МРТ исследования головного мозга в T2-взвешенном режиме, в режиме T2-True FISP (Trufi), в ликвородинамической программе (PSIFF) и фазово-контрастная МРТ (Cine Phase contrast MRI) в до- и послеоперационном периодах

Анализ полученной информации выполнен с помощью статистической программы «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., USA). Статистическая информация представлена в виде числовых и графических данных. Для оценки эффективности ЭВЦС III в исследованной группе пациентов использован метод множительных оценок Каплан-Майера.

Хирургическая техника

Все операции выполнялись под общей анестезией в положении ребёнка на спине. Из-за маленького возраста наших пациентов стандартная жёсткая фиксация головы не использовалась ни в одном случае. Чтобы стабилизировать положение головы мы использовали С-образной формы подголовник и вакуумную подушку (Vacuform; Microspase System; Schmidt, Germany) для большинства наших случаев (108 детей младше 2 лет). У 23 детей старше 2 лет мы применяли полужёсткую систему фиксации головы (Doro; PMI, Germany) для обеспечения её правильной фиксации.

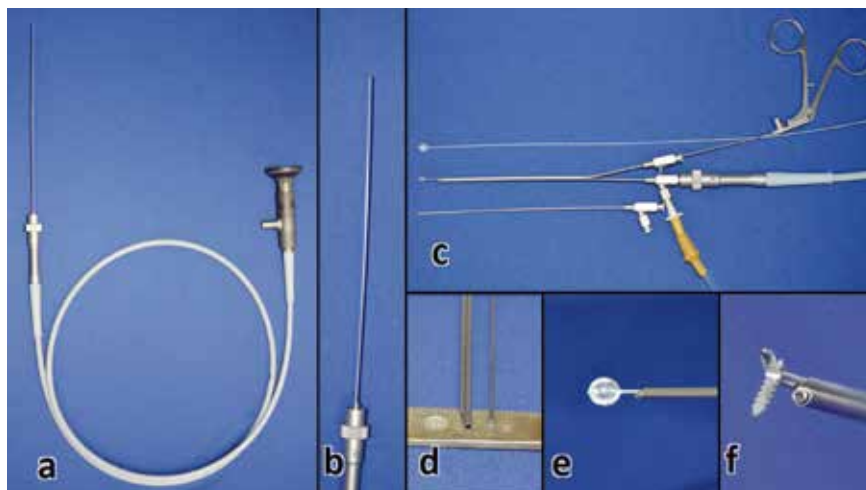
Были применены два разных хирургических доступа: трансродничковый доступ (в случае открытого большого родничка, 86 пациентов) и обычная трепанация в точке Кохера, когда родничок уже закрылся (45 пациентов). Кожа и апоневроз рассекались остроконечным скальпелем. Ранорасширители не исполь-

зовались. В случаях применения трансродничкового доступа кортикотомия и желудочковая пункция выполнялись непосредственно острым концом эндоскопа. В случаях доступа с точки Кохера для трепанации использовалась простая ручная дрель диаметром 4,2 мм (Hand Drill; Codman, USA).

Во всех случаях при пункции желудочков мы проходили через твёрдую мозговую оболочку и достигали боковых желудочков под контролем эндоскопа, что повышало безопасность этого этапа процедуры. Трепанационное отверстие диаметром 4,2 мм было достаточным для прохождения эндоскопа без ограниченной манёвренности. Трепанация больших размеров с использованием трепана, как это происходит в классическом варианте, в данном случае нецелесообразна. Также мы не проводили коагуляцию или разрезы на твёрдой мозговой оболочке и коре головного мозга. Каких-либо геморрагических или других осложнений, связанных с этим, не было ни в одном случае.

Немаловажным является то, что миниатюрный игольчатый эндоскоп никак не фиксируется внешними системами и его легко можно удерживать в заданном положении одной рукой по технике «free hand». Исключительно небольшой внешний диаметр этого эндоскопа создаёт минимальных размеров канал при прохождении через паренхиму головного мозга, что важно в контексте миними-

Рис. 2 Полуригидный игольчатый миниатюрный нейроэндоскоп: а – общий вид; б – рабочая часть нейроэндоскопа; в – собранный эндоскоп с оболочкой, биопсийными щипцами, баллонным катетером Фогарти и системой для ирригации; д – кончик эндоскопа 1,0 мм и оболочка 2,0 мм; е – баллонный катетер Фогарти 0,9 мм в рабочем канале; ф – захватывающие щипцы 1,0 мм в рабочем канале



зации повреждения растущего головного мозга при проведении данной операции у детей. Для рабочих каналов мы использовали вентрикулостомические щипцы диаметром 1 мм и баллонный катетер Фогарти для вентрикулостомии диаметром 0,9 мм.

Следующим ключевым моментом является визуализация и определение основных анатомических ориентиров. Иногда при этом возникают значительные трудности, так как в ряде случаев анатомия желудочковой системы существенно изменена и вариабельна. Однако даже в случаях выраженных изменений анатомии оптические свойства используемого эндоскопа ни в одном случае не нарушали ориентации хирурга. После визуализации анатомических ориентиров выполнялся доступ к третьему желудочку через отверстие Монро. Отметим, что у детей с гидроцефалией оно практически не бывает маленьких размеров. Нам не встречались размеры отверстия Монро диаметром меньше 5 мм ни в одном случае, поэтому с проведением эндоскопа в III желудочек головного мозга не возникало никаких трудностей даже у детей раннего возраста.

После осуществления доступа в III желудочек важно верифицировать его структуры для выбора оптимального места для цистернотомии. По нашему мнению, тщательный предварительный анализ серии Tgrif МРТ является наиболее информативным для оценки расстояния от дна третьего желудочка до турецкого седла, базиллярной артерии, а также визуализации арахноидальных спаек в цистерне основания мозга. Традиционно оптимальный участок дна третьего желудочка для перфорации – это точка, расположенная посередине треугольника, образованного стеблем гипофиза (верхушка) и сосцевидными телами (основание). Однако иногда, в силу особенностей анатомии базиллярной артерии и деформации III желудочка, место перфорации дна приходится смещать немного вправо или влево, что является допустимым, но требует особенной внимательности от хирурга, так как вероятность повреждения базиллярной артерии или её перфорантных ветвей в данном случае больше. Учитывая размеры порта эндоскопа, выполнение такого манёвра является более безопасным. С этой целью перфорацию дна III желудочка проводили с помощью специфических вентрикулостомических щипцов диаметром 1 мм. Ребристые края этого особого типа щипцов открываются до 4 мм в ширину, что позволяет дополнительно расширить вентрикулостому, в то время как гладкая поверхность внутренней стороны минимизирует риск повреждения сосудов. Окончательная дилатация вновь созданного пути оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выполнялась с помощью баллонного катетера Фогарти.

Следующим важным шагом является адекватная перфорация мембраны Лиликвиста, чтобы устранить любые возможные арахноидальные препятствия, и это было достигнуто с помощью баллонного катетера Фогарти. Этот особый этап процедуры сводит к минимуму риск повреждения сосудов или нервов, поскольку он выполняется под визуальным контролем. Малые размеры эндоскопа позволяют нам продвигать его через стому дна третьего желудочка глубже в межножковую, препонтинную и даже в премедулярную цистерны и, при необходимости, легко выполнять контроль этих цистерн без какого-либо риска повреждения смежных структур. Мы не столкнулись ни с какими трудностями во время выполнения этих манипуляций (рис. 3).

Применяемая нами методика существенно отличается от традиционного выполнения ЭВЦС, при которой проведение вышеописанных манипуляций обычным эндоскопом зачастую небезопасно. После установления и подтверждения тока ликвора эндоскоп извлекался, а рана закрывалась стандартным способом. Как при трансродничковом, так и трефинационном доступах какого-либо специального закрытия раны не требуется. Во всех случаях мы накладывали 1 наружный шов рассасывающимся шовным материалом (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, входившие в группу исследования, были представлены 85 детьми (65%) с врождённым стенозом водопровода мозга, 23 пациентами (17%), которые страдали постгеморрагической гидроцефалией, и 11 больными (8%) с постинфекционной гидроцефалией, которая развилась вследствие бактериального менингита различной этиологии. 10 ЭВЦС III (8%) были выполнены при мальформации Денди-Уокера, а 2 (2%) – у детей с миеломенингоцеле. Во всех случаях показанием для ЭВЦС III была прогрессирующая окклюзионная гидроцефалия. Оперативное лечение проводилось на 1-2 сутки после поступления в клинику. Как хирургический доступ у 86 (66%) пациентов использовался трансродничковый (пункционный), при наличии большого родничка; у 45 (34%) – трефинационный. Средняя продолжительность операции ЭВЦС III составляла 22,7±10,2 мин.

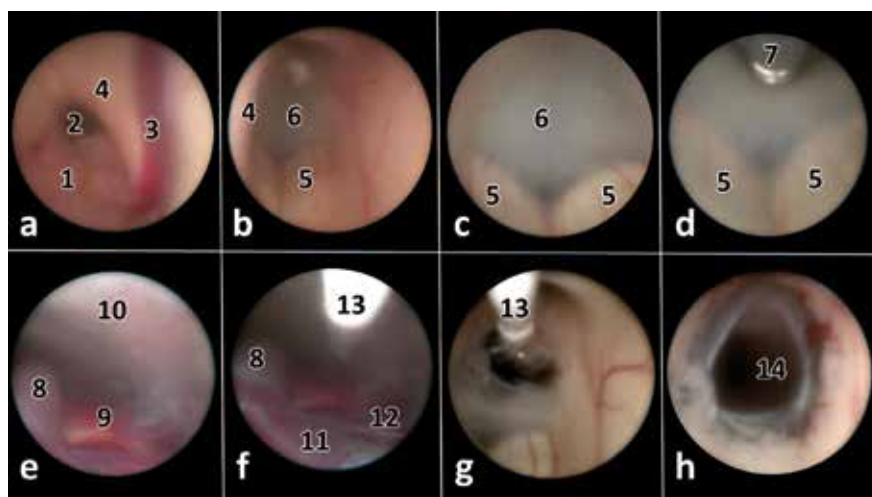


Рис. 3 Основные этапы ЭВЦС III: а – основные внутрижелудочковые ориентиры бокового желудочка; б – основные анатомические ориентиры в узком (шириной не более 2 мм) третьем желудочке; в – дно III желудочка; д – перфорация дна III желудочка; е – межножковая цистерна, часть препонтинной цистерны, базиллярная артерия и ветви; ф – введение баллонного катетера Фогарти в межножковую и препонтинную цистерну через стому; г – дилатация вентрикулостомы с помощью баллонного катетера Фогарти; h – вентрикулостома дна III желудочка; 1 – сосудистое сплетение; 2 – отверстие Монро; 3 – септальная вена; 4 – свод мозга; 5 – сосцевидные тела; 6 – дно III желудочка в области премаммиллярного кармана; 7 – вентрикулостомические щипцы; 8 – базиллярная артерия; 9 – ветви моста базиллярной артерии; 10 – скат; 11 – задняя мозговая артерия; 12 – верхняя мозжечковая артерия; 13 – баллонный катетер Фогарти; 14 – вентрикулостома

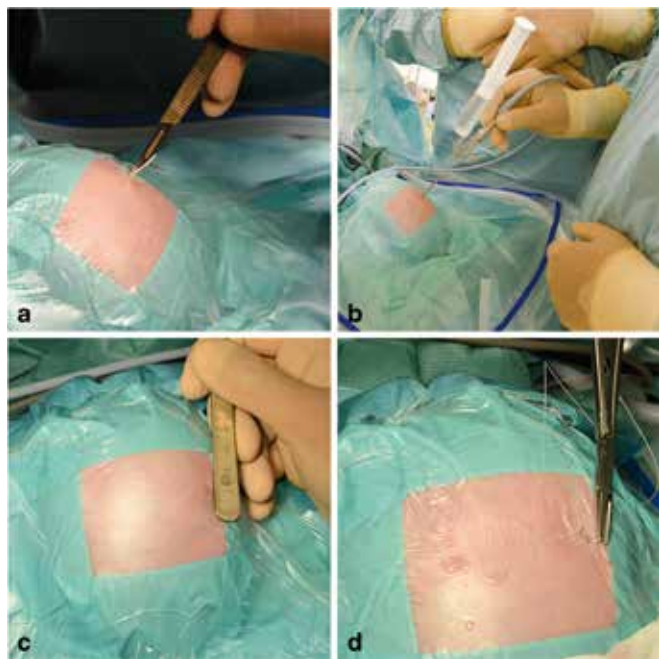
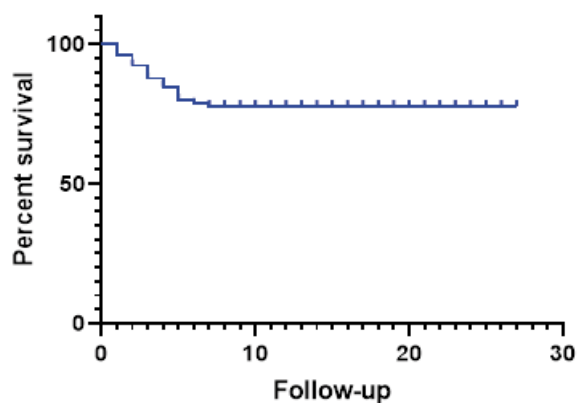


Рис. 4 Особенности доступа: а, с – разрез мягких тканей длиной не более 5 мм; b – направление эндоскопа (угол наклона) с помощью “free hand” техники, шприц используется для орошения (ирригации); d – зашивание кожи одним узловым швом из рассасывающегося материала (5/0)

Надо отметить, что у 54 (41%) пациентов до поступления в нашу клинику были выполнены различные операции по поводу гидроцефалии, а именно: субгалеальное дренирование (21) и вентрикулоперитонеальное шунтирование (33). В тех случаях, когда был установлен вентрикулоперитонеальный шунт, мы решили лигировать систему сразу после успешного выполнения ЭВЦС. В послеоперационном периоде пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии для детей (средняя продолжительность пребывания $4,3 \pm 1,6$ ч), а затем переводились в профильное отделение. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после ЭВЦС III составила $4,7 \pm 1,4$ дней, независимо от возраста и типа гидроцефалии. Удаление лигированной шунтирующей системы проводилось не ранее, чем через 6 месяцев после выполнения ЭВЦС III. Контрольное МРТ (фазово-контрастный режим) исследование было выполнено через 1, 3 и 6 месяцев после операции для оценки следующих параметров: уменьшение размера желудочков головного мозга и сохранение ликворооттока через вентрикулостому. При осмотре офтальмолога оценивались зрение и наличие/отсутствие венозного застоя сетчатки, а при неврологическом исследовании – любые клинические проявления стойкого повышения внутричерепного давления.

Рис. 5 Оценка эффективности ЭВЦС III с использованием метода множительных оценок Каплан-Майера



Повторные экстракраниальные ликворошунтирующие операции из-за неэффективности ЭВЦС III в общей сложности были выполнены у 29 (23%) детей. Прогрессирование гидроцефалии в этих случаях происходило в течение $2,0 \pm 1,41$ месяца. Средний возраст детей в данной группе составил $4,28 \pm 2,08$ лет. Таким образом, эффективность ЭВЦС III в нашем исследовании составила 77% (рис. 5). Летальных исходов нами не отмечено. Геморрагических осложнений ни в одном случае не было. Также не наблюдалось подкожного скопления ликвора в точке доступа, и не было никаких послеоперационных неврологических, эндокринных или инфекционных осложнений. Только у одного пациента наблюдалась интраоперационная брадикардия, которая разрешилась спонтанно.

В 1923 г. Mixer WJ впервые выполнил ЭВЦС III 9 месячному ребёнку с обструктивной гидроцефалией с использованием уретроскопа [9]. Нейроэндоскопия получила дальнейшее развитие и стала широко применяться в течение последних двух десятилетий двадцатого века. Этому способствовали значительный прогресс в микрохирургической нейроанатомии, исследования, посвящённые оценке эффективности применения ЭВЦС III, а также создание инновационных эндоскопических хирургических инструментов, методов визуализации и более эффективных холодных источников света [10-12].

Показания для ЭВЦС III с самого начала были спорными. Сегодня ЭВЦС III зарекомендовала себя, как метод выбора лечения ряда патологических состояний, приводящих к гидроцефалии [7, 13, 14]. К последним относятся: идиопатический стеноз водопровода мозга (который является причиной врождённой гидроцефалии в 20-30% случаев) [7]; постгеморрагическая и постинфекционная гидроцефалия (которая развивается у 20-75% пациентов) [15, 16]; аномалия Денди-Уокера, встречающийся до 90% случаев гидроцефалии [17]; миеломенингоцеле, которое приводит к гидроцефалии в 15% случаев [18], и идиопатические стенозы отверстия Мажанди и/или Люшка.

Что касается показателей успешности ЭВЦС III, то, по мнению некоторых авторов, они варьируют от 56 до 89% у детей грудного возраста и увеличиваются у детей старше 2 лет [5, 19, 20]. Показатели успешности также могут различаться в зависимости от типа основной патологии. Таким образом, в случае идиопатического стеноза водопровода мозга, который считается идеальным показанием для ЭВЦС III, успешность, как упоминается в литературе, начинается с 40% у детей младше 2 лет и достигает 71% у детей старше 2 лет [5, 8]. У детей с постгеморрагической гидроцефалией успешность составляет 55,6-71,4% [20]. Тем не менее, по мнению некоторых авторов, успешные результаты значительно отличаются при первичных и вторичных процедурах ЭВЦС III. Так, успешность первичного ЭВЦС III у детей намного ниже (30%), чем у пациентов с постгеморрагической гидроцефалией с вторичной ЭВЦС III в возрасте старше 2 года (до 100%) [21, 22].

Что касается ЭВЦС III при мальформации Денди-Уокера, в нашей группе показатель успешности составил 100%. Необходимо отметить, что некоторые осложнения (кровотечение, послеоперационные неврологические и эндокринные расстройства и ликворея) встречаются чаще после ЭВЦС III по сравнению с

обычной шунтирующей операцией. Однако эти осложнения в основном носят временный характер и возникают только в 7% случаев, что благоприятнее, чем неудачные исходы шунтирующих операций. Сообщаемые показатели смертности для ЭВЦС III составляют менее 1% и не разнятся в ряде исследований [7, 23, 24]. Это подтверждает тот факт, что ЭВЦС является безопасной хирургической процедурой.

При отборе пациентов для ЭВЦС III важным моментом является учёт таких параметров, как возраст больного, а также этиология и тип гидроцефалии. В группе пациентов в возрасте до 2 лет или в случае постгеморрагической гидроцефалии степень успешности ЭВЦС III ниже по сравнению с другими группами пациентов. В подобных ситуациях в дальнейшем может возникнуть необходимость выбора традиционных шунтирующих вмешательств. Мы считаем важным предупредить родителей об этом во время первичной консультации.

Преимуществом модифицированной методики выполнения ЭВЦС III является простая фиксация головы ребёнка, что дополнительно минимизирует инвазивность процедуры. При использовании этой технологии либо через трансдурнический доступ, либо через простое трефинационное отверстие повреждение мягких тканей минимальное, что резко снижает любую потенциальную кровопотерю и обеспечивает эффективное заживление послеоперационной раны. Небольшой размер доступа также имеет большое значение в профилактике ликвореи. Кроме того, предложенная методика ЭВЦС III позволяет уменьшить площадь послеоперационного дефекта черепа: требуется минимальный доступ с размером всего 4,2 мм для нейрорэндоскопической системы, тогда как стандартная операция редко выполняется с трепанацией менее 10 мм, что вдвое больше.

Среди преимуществ описанной методики мы можем также выделить возможность хирургических манипуляций в межножковой и препонтиной цистернах под прямым контролем зрения без какого-либо риска повреждения окружающих жизненно важ-

ных структур. Это позволяет выполнить реконструкцию ликворных путей независимо от размеров межножковой и препонтиной цистерн и, безусловно, способствует снижению риска ликвореи и подкожного скопления ликвора. Прямой доступ к боковому желудочку через прокол с помощью самого эндоскопа также сводит к минимуму травматизацию паренхимы и, следовательно, снижает риск кровоизлияния. Эндоскопическая визуализация повышает безопасность и снижает риск повреждения сосудов или нервов. В настоящем исследовании мы не столкнулись с какими-либо из вышеперечисленных осложнений и которые, по данным авторов, весьма вероятны при обычной ЭВЦС III [7, 23]. Техника, предложенная нами, в ряде случаев может помочь справиться с проблемами, которые могут быть вызваны анатомическими изменениями [25, 26]. Как было указано выше, средняя продолжительность операции была меньше чем полчаса, при этом, естественно, уменьшалась и длительность общей анестезии, что имеет большое значение для детей. Важно отметить и относительно короткий послеоперационный период как в отделении интенсивной терапии, так и в больнице в целом. Полученные нами результаты вполне сопоставимы с данными, представленными другими авторами [7, 24, 26], хотя в некоторых работах частота осложнений ЭВЦС III составляет 6-20% [14, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод малоинвазивного проведения ЭВЦС III с использованием полуригидного игольчатого миниатюрного нейрорэндоскопа является эффективным и безопасным способом хирургического лечения окклюзионной гидроцефалии с минимальным количеством интра- и послеоперационных осложнений и нулевой летальностью. Таким образом, разработанный новый малотравматичный метод ЭВЦС III может быть рекомендован к широкому клиническому применению, особенно в стационарах, традиционно широко занимающихся лечением гидроцефалии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *The Lancet*. 2016;387(10020):788-99. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60694-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60694-8).
2. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014;57:359-68.
3. Ois. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of "Multi-categorical Hydrocephalus Classification" (Mc HC). *Child's Nervous System*. 2011;27(10):1523-33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1542-6>.
4. Bilginer B, Oguz KK, Akalan N. Endoscopic third ventriculostomy for malfunction in previously shunted infants. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(18):683-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0779-1>.
5. Sufianov AA, Sufianova GZ, Iakimov IA. Endoscopic third ventriculostomy in patients younger than 2 years: outcome analysis of 41 hydrocephalus cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(4):392-401. Available from: <https://doi.org/10.3171/2009.11.PEDS09197>.
6. Marton E, Feletti A, Basaldella L, Longatti P. Endoscopic third ventriculostomy in previously shunted children: a retrospective study. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(7):937-43.
7. Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(6):643-9.
8. Sufianov AA, Kasper EM, Sufianov RA. An optimized technique of endoscopic third ventriculocisternostomy (ETV) for children with occlusive hydrocephalus. *Neurosurg Rev*. 2018;41(3):851-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0934-9>.

REFERENCES

1. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *The Lancet*. 2016;387(10020):788-99. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60694-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60694-8).
2. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014;57:359-68.
3. Ois S. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of "Multi-categorical Hydrocephalus Classification" (Mc HC). *Child's Nervous System*. 2011;27(10):1523-33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1542-6>.
4. Bilginer B, Oguz KK, Akalan N. Endoscopic third ventriculostomy for malfunction in previously shunted infants. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(18):683-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0779-1>.
5. Sufianov AA, Sufianova GZ, Iakimov IA. Endoscopic third ventriculostomy in patients younger than 2 years: outcome analysis of 41 hydrocephalus cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(4):392-401. Available from: <https://doi.org/10.3171/2009.11.PEDS09197>.
6. Marton E, Feletti A, Basaldella L, Longatti P. Endoscopic third ventriculostomy in previously shunted children: a retrospective study. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(7):937-43.
7. Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(6):643-9.
8. Sufianov AA, Kasper EM, Sufianov RA. An optimized technique of endoscopic third ventriculocisternostomy (ETV) for children with occlusive hydrocephalus. *Neurosurg Rev*. 2018;41(3):851-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0934-9>.

9. Hsu W, Li KW, Bookland M, Jallo GI. Keyhole to the brain: Walter Dandy and neuroendoscopy: historical vignette. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3:439-42.
10. Schmitt PJ, Jane Jr JA. A lesson in history: the evolution of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Focus.* 2012;33:E11.
11. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Browd SR. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in infants with hydrocephalus: a retrospective Hydrocephalus Clinical Research Network study: clinical article. *J Neurosurg: Pediatrics.* 2014;14:224-9.
12. Demerdash A, Rocque BG, Johnston J, Rozzelle CJ, Yalcin B, Oskouian R, et al. Endoscopic third ventriculostomy: A historical review. *British Journal of Neurosurgery.* 2016;31(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1080/02688697.2016.1245848>.
13. Romero L, Ros B, Ibáñez G, Rius F, González L, Arráez M. Endoscopic third ventriculostomy: can we predict success during surgery? *Neurosurg Rev.* 2014;37(1):89-97.
14. Madsen PJ, Mallela AN, Hudgins ED, Storm PB, Heuer GG, Stein SC. The effect and evolution of patient selection on outcomes in endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus: A large-scale review of the literature. *J Neurol Sci.* 2018;385:185-91.
15. Nigim F, Critchlow JF, Schneider BE, Chen CC, Kasper EM. Shunting for hydrocephalus: analysis of techniques and failure patterns. *J Surg Res.* 2014;191(1):140-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.03.075>.
16. Oertel JM, Mondorf Y, Schroeder HWS, Gaab MR. Endoscopic diagnosis and treatment of far distal obstructive hydrocephalus. *Acta Neurochir* 2010;152(2):229-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0494-z>.
17. Feng Z, Li Q, Gu J, Shen W. Update on endoscopic third ventriculostomy in children. *Pediatric Neurosurgery.* 2018;1-4. Available from: <https://doi.org/10.1159/000491638>.
18. Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Aliberti F, Trischitta V, Ruggiero C, et al. Hydrocephalus in aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(10):1621-42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1546-2>.
19. Riva-Cambrin J, Kestle JRW, Rozzelle CJ. Predictors of success for combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in a North American setting: a Hydrocephalus Clinical Research Network study. *J Neurosurg Pediatr.* 2019;31:1-11. Available from: <https://doi.org/10.3171/2019.3.PEDS18532>.
20. Duru S, Peiro JL, Oria M, Aydin E, Subasi C, Tuncer C, et al. (2018). Successful endoscopic third ventriculostomy in children depends on age and etiology of hydrocephalus: outcome analysis in 51 pediatric patients. *Child's Nervous System.* 2018;34(8):1521-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3811-0>.
21. Moreira I, Pereira J, Oliveira J, Salvador SF, Vaz R. Endoscopic re-opening of third ventriculostomy: Case series and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;145:58-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.007>.
22. Mahapatra A, Mehr S, Singh D, Tandon M, Ganjoo P, Singh H. Ostomy closure and the role of repeat endoscopic third ventriculostomy (re-ETV) in failed ETV procedures. *Neurol India.* 2011;59(6):867-73. Available from: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.91367>.
23. Yadav YR, Parihar V, Pande S, Namdev H, Agarwal M. Endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(2):163-73.
24. Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy: a systematic review. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;113:149-53.
25. Singh GP, Prabhakar H, Bithal PK, Dash HH. A retrospective analysis of perioperative complications during intracranial neuroendoscopic procedures: our institutional experience. *Neurol India.* 2011;59(6):874-8.
26. Parihar V, Ratte S, Kher Y, Yadav Y. Avoiding complications in endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery.* 2015;76(6):483-94. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1551828>.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суфианов Альберт Акрамович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; главный врач, Федеральный центр нейрохирургии

 AUTHOR INFORMATION

Sufianov Albert Akramovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chief Medical Officer, Federal Center for Neurosurgery

Scopus: 6603558501
ORCID ID: 0000-0001-7580-0385
Author ID: 446102
SPIN-код: 1722-0448
E-mail: Sufianov@gmail.com

Суфианова Галина Зиновьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет; врач фармаколог, Федеральный центр нейрохирургии
Researcher ID: C-4741-2017
ORCID ID: 0000-0003-1291-0661
Author ID: 88028
SPIN-код: 3099-2780
E-mail: Sufarm@mail.ru

Якимов Юрий Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; заведующий нейрохирургическим отделением № 1, Федеральный центр нейрохирургии
Scopus: 6602436163
Researcher ID: A-5261-2018
ORCID ID: 0000-0001-6675-2051
Author ID: 744804
SPIN-код: 7835-6062
E-mail: 89617793328@mail.ru

Рустамов Рахмонжон Равшанович, аспирант кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; врач-нейрохирург, Федеральный центр нейрохирургии
ORCID ID: 0000-0003-3619-820X
SPIN-код: 7311-9781
E-mail: rakhmonzhon_1992@mail.ru

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; врач-нейрохирург, Федеральный центр нейрохирургии
ORCID ID: 0000-0003-4031-0540
Author ID: 792245
SPIN-код: 1204-2994
E-mail: Rinat.sufianov@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:

Рустамов Рахмонжон Равшанович
аспирант кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; врач-нейрохирург, Федеральный центр нейрохирургии
625032, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. 4 км Червишевского тракта, стр. 5
Тел.: +7 (3452) 293717
E-mail: rakhmonzhon_1992@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: САА, СГЗ, ЯЮА, СРА
Сбор материала: РРР
Статистическая обработка данных: РРР
Анализ полученных данных: САА, СГЗ, ЯЮА, СРА
Подготовка текста: САА, РРР
Редактирование: САА, СГЗ, ЯЮА, СРА
Общая ответственность: САА

Поступила 04.07.2019
Принята в печать 26.09.2019

Scopus: 6603558501
ORCID ID: 0000-0001-7580-0385
Author ID: 446102
SPIN: 1722-0448
E-mail: Sufianov@gmail.com

Sufianova Galina Zinovyevna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University; Physician pharmacologist, Federal Center for Neurosurgery
Researcher ID: C-4741-2017
ORCID ID: 0000-0003-1291-0661
Author ID: 88028
SPIN: 3099-2780
E-mail: Sufarm@mail.ru

Yakimov Yuriy Alekseevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of Neurosurgery Department № 1, Federal Center for Neurosurgery
Scopus: 6602436163
Researcher ID: A-5261-2018
ORCID ID: 0000-0001-6675-2051
Author ID: 744804
SPIN: 7835-6062
E-mail: 89617793328@mail.ru

Rustamov Rakhmonzhon Ravshanovich, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery
ORCID ID: 0000-0003-3619-820X
SPIN: 7311-9781
E-mail: rakhmonzhon_1992@mail.ru

Sufianov Rinat Albertovich, Assistant of the Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery
ORCID ID: 0000-0003-4031-0540
Author ID: 792245
SPIN-код: 1204-2994
E-mail: Rinat.sufianov@gmail.com

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
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:

Rustamov Rakhmonzhon Ravshanovich
Postgraduate Student, Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery
625032, Russian Federation, Tyumen, 4 km Chervishevsky Road, Building 5
Tel.: +7 (3452) 293717
E-mail: rakhmonzhon_1992@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAA, SGZ, YaYuA, SRA
Data collection: RRR
Statistical analysis: RRR
Analysis and interpretation: SAA, SGZ, YaYuA, SRA
Writing the article: SAA, RRR
Critical revision of the article: SAA, SGZ, YaYuA, SRA
Overall responsibility: SAA

Submitted 04.07.2019
Accepted 26.09.2019

СТРАТЕГИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ МНОГОЭТАПНОЙ ТЕРАПИИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ АМИОТРОФИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

М.Р. ШАЙМУРЗИН

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк, Донецкая Народная Республика

Цель: оценить результаты лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) детского возраста с применением международных шкал оценки физических возможностей и компьютерной электронейромиографии на различных этапах заболевания.

Материал и методы: под наблюдением находились 95 детей с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья. Все пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы: основную группу составили 65 детей (68,4%), которые получали лечение по разработанной нами методике поэтапного воздействия; группу сравнения составили 30 детей (31,6%), которые получали общепринятую терапию, включающую препараты из группы метаболитов в возрастных дозировках и симптоматические средства.

Результаты: промежуточная оценка эффективности терапии проводилась через 2 года, заключительная оценка – на основании 4 летнего катанеза наблюдения методом статистической обработки балльной оценки физических возможностей пациента. По промежуточным и заключительным результатам тяжесть клинического состояния достоверно выше у пациентов с СМА II и III типа группы сравнения.

Заключение: комплексный подход к оценке лечения СМА, как с клинических позиций, так и путём применения дополнительных методов исследования, эффективно содействует дифференцированному фазисному подбору терапии, направленной на замедление патологического процесса, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, электронейромиография, немедикаментозная и медикаментозная терапия.

Для цитирования: Шаймурзин М.Р. Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):408-14. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-408-414>.

STRATEGY OF DIFFERENTIATED MULTI-STAGE THERAPY OF PROXIMAL SPINAL AMIOTROPHY IN CHILDREN

M.R. SHAYMURZIN

Republican Clinical Center for Neurorehabilitation, Donetsk, Donetsk People's Republic

Objective: To assess the results of the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in children using international scales of physical capacity assessment and computer electroneuromyography on different stages of the disease.

Methods: 95 children with a genetically confirmed diagnosis of proximal SMA from Donetsk region and other regions of Ukraine, as well as neighboring countries were under observation. All patients, depending on the therapy, were divided into two groups: the main group consisted of 65 children (68.4%), who received treatment based on the method developed by us; the control group comprised 30 children (31.6%) who received general therapy incorporating drugs from the metabolite group in age dosages and symptomatic drugs.

Results: An interim evaluation of the effectiveness of therapy was carried out after 2 years, the final assessment – based on 4 years of catamnesis observation by statistical processing of patient's physical performance assessments. According to the interim and final results, the severity of the clinical condition is reliably higher in patients of the control group with the SMA II and III type.

Conclusions: A comprehensive approach to the evaluation of the treatment of SMA, both from a clinical and additional research perspective, effectively promotes differentiated phases selecting therapies aimed at slowing down the pathological process, preventing complications and improving the quality of life.

Keywords: Spinal muscular atrophy, children, electroneuromyography, non-drug and drug therapy.

For citation: Shaymurzin MR. Strategiya differentsirovannoy mnogoetapnoy terapii proksimal'nykh spinal'nykh amiotrofii detskogo vozrasta [Strategy of differentiated multi-stage therapy of proximal spinal amiotrophy in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):408-14. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-408-414>.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нейро-мышечные заболевания (НМЗ) – генетически гетерогенная группа патологии моторной интеграции, отличительными свойствами которой является клинический полиморфизм с сопутствующими стойкими тяжёлыми двигательными нарушениями, снижением функциональных возможностей больного, ограничением возможностей самообслуживания и развитием инвалидизации [1, 2]. НМЗ представляют одну из

социально значимых проблем в современной нейрорепедиатрии и характеризуются неуклонным увеличением частоты встречаемости [3]. Среди них ведущие позиции занимают спинальные мышечные атрофии (СМА), сопровождающиеся прогрессирующей нейродегенерацией альфа-мотонейронов спинного мозга [4]. В структуре СМА детского возраста широко представлены изолированные проксимальные СМА с аутомно-рецессивным типом наследования (I, II, III, IV) со спецификацией гена выживаемости мотонейронов SMN1 (survival motor neuron), ло-

кализирующегося на длинном плече хромосомы 5 (5q13) [2, 5, 6]. Распространённость данной формы СМА составляет 5,5 на 100 тысяч населения, среди новорождённых – 1 на 6-10 тысяч [1, 7]. Частота встречаемости гетерозиготного носительства достигает 1 на 40-60 человек [8, 9]. Заболеваемость СМА I типа (болезнь Верднига-Гоффмана) – 6 на 100 тысяч [10, 11]. Частота заболеваемости при СМА II и III типов в среднем составляет 10,6 на 100 тысяч [12, 13]. Исходя из представленных данных, можно констатировать, что истинная частота проксимальных СМА выше, так как часть случаев установки ошибочного диагноза или внезапной смерти остаётся не распознанной [5, 14].

Получение достоверной информации о генетическом фоне заболевания является платформой для исследовательских программ, направленных на поиск эффективной этиотропной терапии СМА, приоритетными направлениями которых являются: замещение гена SMN1; модификация сплайсинга SMN2; SMN2 альтернативная модуляция сплайсинга; стабилизация митохондрий нейронов; компенсаторная стимуляция реактивности мышечной ткани вместо функционально неполноценных мотонейронов; активация гена SMN2; стабилизация короткоживущего дефектного белка SMNΔ7 [16-18].

К сожалению, далеко не всегда решение вышеперечисленных позиций имеет достаточно высокую эффективность [19, 20]. Для комплексной координированной помощи, направленной на профилактику осложнений и активизацию компенсаторно-приспособительных функций нейро-мышечного аппарата, необходима модификация предоставляемого реабилитационного лечения, базирующегося на тщательной оценке лечения двигательных нарушений, как с клинических позиций, так и с применением дополнительных методов диагностики на различных стадиях заболевания, с отслеживанием траектории прогрессирования, определением сферы, требующей срочной коррекции, дифференцированным подбором схем терапии [5, 14, 21-23].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты лечения СМА детского возраста с применением международных шкал оценки физических возможностей и компьютерной электронейромиографии на различных этапах заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк). Под нашим наблюдением, включая телекоммуникационные возможности маршрутизации, на протяжении 15 лет находились 95 детей из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья с генетически подтверждённым диагнозом проксимальной СМА. Из них мальчиков было 66 (69,4%), девочек – 29 (30,6%). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие.

В данном исследовании все пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы: основную группу составили 65 детей (68,4%), которые получали лечение по разработанной нами методике поэтапного воздействия; группу сравнения составили 30 детей (31,6%), которые получали общепринятую терапию, включающую препараты из группы метабо-

литов в возрастных дозировках и симптоматические средства.

Из 54 детей со СМА II типа, 40 (74%) детей вошли в основную группу, остальные 14 (26%) – в группу сравнения. Из 41 пациента со СМА III типа, 25 (61%) детей вошли в основную группу и 16 (39%) – в группу сравнения. Контрольную группу составили 45 здоровых детей.

Согласно клиническим критериям и тщательно собранному анамнезу с учётом международной классификации проксимальных СМА по фенотипическому спектру пациенты были распределены на СМА II и III типа.

Функциональный уровень у пациентов основной группы, включая оценку мышц, оценивался при первичном обращении, 1 раз в 3 месяца, в начале и в конце курса реабилитационного лечения с применением международных верифицированных шкал и модифицированного варианта международной шкалы Хаммерсмит. У детей группы сравнения проводилась балльная оценка при первичном обращении и при повторных обращениях при изменениях клинического состояния и появлении жалоб на нарастание мышечной слабости, атрофии мышц, утрату двигательных навыков и т.д.

Дети со СМА в возрасте от 3 лет и старше проходили тестирование по шкале RHS с оценкой физических возможностей пациентов со СМА II и III типов с ограниченными функциями передвижения для мониторинга функции сидения, стояния, ходьбы, диапазона движений и силы в конечностях, мышцах туловища.

RHS является порядковой шкалой [11], состоящей из 33 элементов в диапазоне от 0 до 3 баллов, где 0 обозначает наименьший уровень способности/функции, развивающейся до наивысшего уровня способности успешно выполнить задание (3 балла). Максимально достижимая оценка – 69.

Функциональный уровень пациентов со СМА в возрасте от 1 года до 3 лет оценивался с помощью разработанного в Республиканском клиническом центре нейрореабилитации модифицированного варианта международной шкалы Хаммерсмит, включающей тесты: сидение у опоры, поднесение руки к голове в положении сидя, подъём кисти выше уровня плеч, подъём выпрямленных рук над головой, поднятие головы в положении лёжа на спине, переворот на бок, переворот со спины на живот и с живота на спину, поднятие головы в положении лёжа на животе, опора на предплечье, функция ползания, функция ходьбы и опоры. Максимально достижимая оценка – 30 баллов. Оценочный диапазон от 0 до 2 баллов, где 0 наименьший уровень функциональных возможностей, развивающейся до наивысшего уровня способности выполнить задание – 2 балла.

Для диагностики уровня поражения моторной интеграции при СМА всем пациентам основной группы (n=65) и группы сравнения (n=30) была проведена электронейромиография (ЭНМГ) на программно-аппаратном комплексе «Нейро-МВП-микро» (Россия), включающая методику стимуляционной ЭНМГ с исследованием моторного ответа мышцы, скоростей проведения импульса по моторным волокнам, поверхностную (глобальную) ЭМГ и игольчатую ЭНМГ с изучением спонтанной активности и потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Базисная ЭНМГ также включала методику с нагрузочными пробами в виде активных физических упражнений в течение 15 минут с последующим изучением динамики показателей поверхностной ЭМГ до и после нагрузочных тестов.

Для достоверной генетической верификации СМА все дети направлялись в ФГБН «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетический центр «Геномед» (Ростов), Институт молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев) для мо-

лекулярно-генетического исследования SMN-гена, локуса короткого плеча 5 хромосомы и оценки числа копий SMNc.

В основе терапии СМА лежал принцип непрерывности, длительности и преемственности лечения.

Пациентам со СМА назначалась специальная нейродиета с ограничением насыщенных жиров и сахара, углеводов и обеспечением достаточным количеством жидкости. Рекомендовались пищевые продукты, обогащённые лецитином, витаминами Е и В и аскорбиновой кислотой, участвующими в синтезе коллагена и обладающими антиоксидантной активностью. Настоятельно рекомендовалось раннее подключение антибиотикотерапии, иммунизация от гриппа и пневмококковой инфекции.

Согласно специально разработанной в РКЦН методике ЛФК с элементами стретч-гимнастики в комплекс упражнений включались преимущественно мышцы, менее вовлечённые в патологический процесс – m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor digitorum brevis (pedis) и некоторые другие. Подобный комплекс упражнений приводит к уменьшению выраженности мышечного асинергизма, что в сочетании с ортопедическими эмалитиновыми тьюторами и электромиостимуляцией способствует предупреждению/коррекции контрактур суставов. Лечебный точечный массаж включал 3-4 курса в год с интервалом в 1,5-2 месяца по 15-20 сеансов с акцентом на щадящую разработку голеностопных, коленных, тазобедренных и локтевых суставов с применением мазей, содержащих хондроитинсульфат.

Медикаментозная терапия СМА имела заместительный характер и включала следующие направления. На стадии начальных клинических проявлений заболевания пациентам со СМА II и III типа проводились курсы локального введения в двигательные точки менее вовлечённых в патологический процесс мышц микродоз препаратов комбинированного метаболического действия (мельдоний, ацетилкарнитин – 0,5-1 мл, № 10-15) в сочетании с приёмом до 3 месяцев витаминных комплексов, действие которых обусловлено синергическими эффектами входящих в их состав компонентов (пиридоксин, тиамин, цианкобаламин, янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин).

По мере снижения функциональных возможностей фиксировалось внимание на паравerteбральных зонах шейного и поясничного утолщения, посредством введения микродоз нейропептидов (1 мл, № 10) в чередовании с мекобаламином (0,5-1 мл, № 15). В дальнейшем для интенсификации производства ацетилхолина и фосфатидилхолина рекомендовался длительный (до 3 месяцев) приём цитиколинов (250-500 мг/сутки).

При раннем выявлении аксонопатии, по данным ЭНМГ, в схему лечения включали ипидакрин в виде мезопунктурных инъекций в дистальные отделы нижних конечностей – RP4-7, E40-43, V58-60, F2-6 (по 0,5-1 мл, № 15) – с последующим переходом на длительный (до 2 месяцев) пероральный приём препарата в дозировке 5-20 мг/сутки. Усиление аксональной дегенерации диктовало необходимость назначения актовегина 50-200 мг/сутки в сочетании с тироктовой кислотой (40-80 мг/сутки) – до 2 месяцев.

При ранней ЭНМГ-идентификации сопутствующего миогенного компонента рекомендовалось подключение терапии, сопряжённой с митохондриальным обменом: убихинон (2 мг/кг/сутки – до 3 месяцев) с последующим приёмом левокарнитина (50 мг/кг/сутки – до 45 дней), чередуя с цитруллином малатом (0,5-1 мг/сутки – до 1 месяца), но при выявлении миогенной прогрессии парентерально вводился фосфокреатинин (50-100 мг/сутки, № 5, 1 раз в 3 дня) с последующим переходом на креатин моногидрат (250-1000 мг/сутки) до 1 месяца и дальнейшим длительным приёмом альфакальцидола (1-3 мкг/сутки).

Уделялось внимание ранней диагностике и предупреждению сгибательных контрактур, нередко сопровождающихся выраженным болевым синдромом, влияющих на значительное снижение качества жизни [24]. Реабилитационный уход за подобными больными включал применение технических ортопедических средств для функциональной адаптации, а также использование подвижных подставок для рук или поддерживающих повязок, предназначенных для увеличения активной области движений с целью улучшения функциональных возможностей; накладывание шин для сохранения диапазона движений и профилактики болей. В качестве лечебного подхода, для больных с навыками сидения рассматривалось применение облегчённых надколенных, реципрокных, высоких ортезов для стояния и ходьбы.

С целью раннего выявления и предупреждения остеопороза и остеопении проводилась денситометрия, выполнялось биохимическое исследование ионизированного кальция и витамина D₃, уровень концентрации которого определял последующую тактику терапии: от коррекции с помощью специальной нейродиеты и ЛФК до введения бисфосфонатов (рис.).

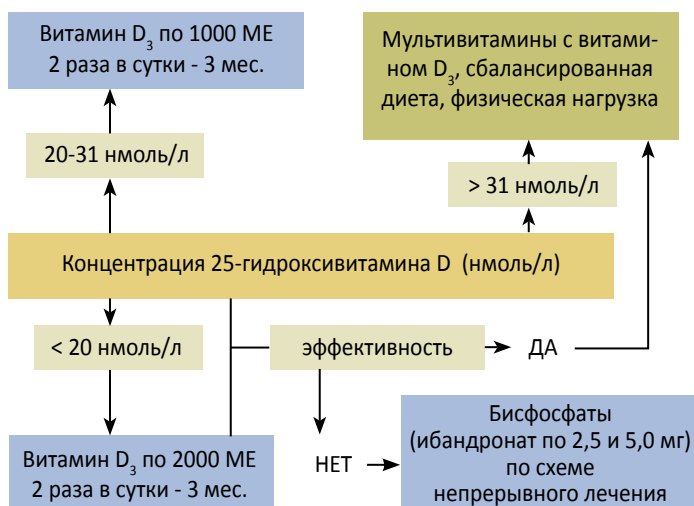
Статистический анализ проведён методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Для количественных показателей вычисляли среднее значение (M) и его стандартную ошибку ($\pm m$), для качественных величин вычислялись относительные доли (P, %). Дисперсионный анализ для средних величин проводился методом U-критерия Манна-Уитни. Нулевая гипотеза опровергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СМА II типа диагностирована у 54 (56,8%) детей, СМА III типа – у 41 (43,2%) пациента. Возрастной состав больных детей со СМА распределился следующим образом: от 1 года до 3 лет – 68 детей (71,6%), старше 3 лет – 27 пациентов (28,4%).

При выявлении по данным базисной ЭНМГ снижения амплитуды М-ответа на 70% и более, снижения длительности М-ответа, наличия положительных острых волн по данным игольчатой ЭМГ описывалась невропатия (аксональный вариант). При увеличении средней амплитуды ПДЕ на 50% и более и/или

Рис. Схема этапного медикаментозного лечения остеопороза/остеопении у детей со СМА [14]



нарастании средней длительности на 50% и более; интенсификации фазности на 25% при относительной сохранности формы турнов, наличии спонтанной активности в виде потенциалов фасцикуляции, потенциалов фибрилляции – констатировалась нейронопатия. Наличие отрицательной девиации параметров потенциалов поверхностной ЭМГ после выполнения нагрузочной пробы в виде снижения максимальной амплитуды и показателей интенсификации средней частоты на 50% и более трактовалось как сопутствующий патологический миопатический компонент. Результаты базисной ЭНМГ у детей со СМА II и III типов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимых отличий параметров базисной ЭНМГ у пациентов со СМА II и III типов выявлено не было ($p > 0,05$).

Для определения сопутствующего поражения моторной интеграции пациентам основной группы и группы сравнения в рамках базисной ЭНМГ проводилась стимуляционная ЭНМГ и поверхностная ЭМГ (с нагрузочными пробами). Количество пациентов с выявленными сопутствующими невральными или миопатическими изменениями представлено в табл. 2.

Таким образом, сопутствующее невральное поражение моторной интеграции было представлено у 8 (14,8%) пациентов со СМА II типа, у 5 (12,2%) – со СМА III типа. Сопутствующий патологический миопатический компонент выявлен у 5 (9,3%) пациен-

тов со СМА II типа и у 2 (4,9 %) детей со СМА III типа.

Промежуточная оценка эффективности терапии проводилась через 2 года (табл. 3), а заключительная оценка – на основании 4 летнего катамнеза наблюдения методом статистической обработки балльной оценки физических возможностей пациента (табл. 4). Дети от 1 года до 3 лет оценивались по модифицированному варианту международной шкалы Хаммерсмит, пациенты старше 3 лет – по верифицированной шкале RHS.

Из данных табл. 3 и 4 следует, что по промежуточным и заключительным результатам тяжесть клинического состояния достоверно выше у пациентов со СМА II и III типов группы сравнения – $15,5 \pm 2,1$ и $8,9 \pm 1,1$ (промежуточные результаты пациентов со СМА II типа основной группы и группы сравнения соответственно); $50,7 \pm 2,6$ и $40,0 \pm 1,7$ (промежуточные результаты пациентов со СМА III типа основной группы и группы сравнения соответственно); $18,3 \pm 1,5$ и $10,8 \pm 1,4$ (заключительные результаты пациентов со СМА II типа основной группы и группы сравнения соответственно); $42,3 \pm 1,8$ и $28,7 \pm 2,2$ (заключительные результаты пациентов со СМА III типа основной группы и группы сравнения соответственно).

Спинальная мышечная атрофия, прежде всего, заболевание, ассоциированное с поражением альфа-мотонейронов спинного мозга [1]. В то же время, результаты ряда исследователей [2, 4, 12] свидетельствуют о возможной экспрессии SMN бел-

Таблица 1 Результаты базисной ЭНМГ у детей со СМА II и III типов ($n=95$)

Показатели	СМА II типа (n=54)	СМА III типа (n=41)	p
Длительность ПДЕ (повышение, %)	$48,2 \pm 3,7$	$52,4 \pm 4,7$	$>0,05$
Амплитуда ПДЕ, мВ	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$>0,05$
Потенциалы фасцикуляции, у.е.	$1,8 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	$>0,05$
Потенциалы фибрилляции, у.е.	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,3$	$>0,05$
Положительные острые волны, у.е.	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,3$	$>0,05$

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

Таблица 2 Количество пациентов с выявленными сопутствующими невральными или миопатическими изменениями (по данным ЭНМГ)

Тип сопутствующего поражения моторной интеграции	СМА II типа (n=54)		СМА III типа (n=41)	
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=14)	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=16)
Невральн	6 (15%)	2 (14,2%)	3 (12%)	2 (12,5%)
	Всего: 8 (14,8%)		Всего: 5 (12,2%)	
Миопатический	4 (10%)	1 (7,1%)	1 (4%)	1 (6,3%)
	Всего: 5 (9,3%)		Всего: 2 (4,9%)	

Таблица 3 Промежуточные результаты терапии у детей со СМА II и III типов ($n=95$)

Характеристика уровня функциональных возможностей	Основная группа (n=65)		Группа сравнения (n=30)	
	II (n=40)	III (n=25)	II (n=14)	III (n=16)
Балльная оценка по модифицированному варианту международной шкалы Хаммерсмит	$15,5 \pm 2,1$	-	$8,9 \pm 1,1^*$	-
Балльная оценка по верифицированной шкале RHS	-	$50,7 \pm 2,6$	-	$40,0 \pm 1,7^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между соответствующими показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

Таблица 4 Заключительные результаты терапии у детей со СМА II и III типов (n=95)

Характеристика уровня функциональных возможностей	Основная группа (n=65)		Группа сравнения (n=30)	
	II (n=40) p ₀	III (n=25) p ₂	II (n=14) p ₁	III (n=16) p ₃
Балльная оценка по верифицированной шкале RHS	18,3±1,5	42,3±1,8	10,8±1,4*	28,7±2,2*

Примечание: * p<0,05 – статистически значимые различия между соответствующими показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

ка и в других структурных организациях с проявлением патологического эффекта в мотосенсорных волокнах периферических нервов, миогенном звене моторной интеграции. Изучая предыдущие рекомендации, посвященные стандартам лечения СМА у детей, прослеживаются определённые противоречия между публикациями, освещающими междисциплинарные подходы к курации пациентов со СМА и выводами международных дельфийских консилиумов [3, 19, 20, 23]. Сопутствующее поражение нейро-мышечного аппарата, с одной стороны, имеет весомое значение в процессе формирования терапевтической стратегии [7, 9, 11], но, с другой стороны, наличие подобных нарушений у небольшого числа пациентов со СМА интерпретируется в контексте незначимых признаков заболевания, не требующих заострения внимания со стороны врача [6, 8, 16, 17]. Вместе с тем, несмотря на малочисленность публикаций и отсутствие консенсуса со стороны экспертов в данном направлении, 25-летний опыт курации пациентов со СМА в условиях специализированного центра (РКЦН) позволил нам определить и сформировать базисную

основу оперативного контроля течения СМА; внедрить систему клинического мониторинга с отслеживанием траектории прогрессирования; разработать методику электромиографической идентификации поражения моторной интеграции в контексте усмотрения ранних проявлений сопутствующих симптомов заболевания с последующим выходом на дифференцированное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход к оценке лечения СМА, как с клинических позиций, так и с применением дополнительных методов исследования, включая электромиографию, визуализирующий и лабораторный методы, на различных этапах заболевания эффективно способствует дифференцированному фазисному подбору терапии, направленной на замедление патологического процесса, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Побединская АИ, Буянова ГВ, Масленникова НВ, Смирнов ДС. Спинальные мышечные атрофии детского возраста. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;2:79-82.
2. Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I-IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;3:27-31.
3. Kruitwagen-Van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):805-11.
4. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):107.
5. Шаймурзин МР. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики. *Международный неврологический журнал*. 2019;4:98-105.
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e451.
7. Соколова МГ, Александров НЮ, Лобзин СВ. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Вестник СЗГМУ*. 2013;5(4):108-14.
8. Droege M, Sproule D, Arjunji R, Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Dabbous O. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2019;4:1-10.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
10. Долгова ИН, Карпов СМ, Минаева ОА. Наследственные факторы мышечной гипотонии у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;4:609-11.

REFERENCES

1. Pobedinskaya AI, Buyanova GV, Maslennikova NV, Smirnov DS. Spinal'nye myshechnye atrofii detskogo vozrasta [Spinal muscular atrophy of childhood]. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015;2:79-82.
2. Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I-IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki [Proximal spinal muscular atrophy of types I-IV: features of molecular genetic diagnosis.]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;3:27-31.
3. Kruitwagen-Van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):805-11.
4. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):107.
5. Shaymurzin MR. Spinal'nye myshechnye atrofii u detey: epidemiologiya, fenotipicheskie osobennosti i sovremennye vozmozhnosti ranney kliniko-instrumental'noy diagnostiki [Spinal muscular atrophy in children: epidemiology, phenotypic features and modern capabilities of early clinical and instrumental diagnostics.]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2019;4:98-105.
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e451.
7. Sokolova MG, Aleksandrov NYU, Lobzin SV. Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detey: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya [Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles]. *Vestnik SZGMU*. 2013;5(4):108-14.
8. Droege M, Sproule D, Arjunji R, Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Dabbous O. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2019;4:1-10.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
10. Dolgova IN, Karpov SM, Minaeva OA. Nasledstvennyye faktory myshechnoy gipotonii u detey [Hereditary factors of muscle hypotension in children.]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;4:609-11.

11. Srivastava G, Srivastava P. Spinal muscular dystrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities. *Int J Neurosci.* 2019;4:1-16.
12. Dubowitz V. Spinal muscular atrophy revisited. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(6):413-4.
13. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
14. Шаймурзин МР, Яхьяева ЗИ. Диагностические возможности ранней идентификации спинальных амиотрофий и перспективы выявления маркеров прогрессии заболевания у детей. *Вестник медицинского института.* 2018;1:40-50.
15. Van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis, a heterogeneous disorder. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9658.
16. Saffari A, Weiler M, Hoffmann GF, Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):809-16.
17. Pulst SM. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):781-6.
18. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-64.
19. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):347-56.
20. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
21. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54(5):850-5.
22. Kim HY, Kim H, Baik W. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem Cells.* 2014;32(10):24-31.
23. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1555-61.
24. Орешков АБ, Абдулрахим М. Ортоотерапия и клиническое ортезирование пациентов со спинальными мышечными атрофиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;4:223-4.
11. Srivastava G, Srivastava P. Spinal muscular dystrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities. *Int J Neurosci.* 2019;4:1-16.
12. Dubowitz V. Spinal muscular atrophy revisited. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(6):413-4.
13. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
14. Shaymurzin MR, Yakhyaeva ZI. Diagnosticheskie vozmozhnosti ranney identifikatsii spinal'nykh amiotrofii i perspektivy vyavleniya markyurov progrediensii zabolevaniya u detey [Diagnostic possibilities of early identification of spinal amyotrophy and prospects for identifying markers of disease progression in children]. *Vestnik meditsinskogo instituta.* 2018;1:40-50.
15. Van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis, a heterogeneous disorder. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9658.
16. Saffari A, Weiler M, Hoffmann GF, Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):809-16.
17. Pulst SM. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):781-6.
18. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-64.
19. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):347-56.
20. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
21. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54(5):850-5.
22. Kim HY, Kim H, Baik W. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem Cells.* 2014;32(10):24-31.
23. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1555-61.
24. Oreshkov AB, Abdurakhim M. Ortooterapiya i klinicheskoe ortezirovanie pacientov so spinal'nymi myshechnymi atrofiyami [Orthotherapy and clinical orthosis of patients with spinal muscular atrophy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015;4:223-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаймурзин Марк Рафисович, кандидат медицинских наук, заведующий поликлинико-диагностическим отделением, Республиканский клинический центр нейрореабилитации
ORCID ID: 0000-0003-3770-6851
Author ID: 1040319

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получил.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шаймурзин Марк Рафисович
кандидат медицинских наук, заведующий поликлинико-диагностическим отделением, Республиканский клинический центр нейрореабилитации

83062, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 80а
Тел.: +380 (713) 360673
E-mail: mark04031980@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Shaymurzin Mark Rafisovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department, Republican Clinical Center for Neurorehabilitation
ORCID ID: 0000-0003-3770-6851
Author ID: 1040319

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
The author 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:

Shaymurzin Mark Rafisovich
Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department, Republican Clinical Center for Neurorehabilitation

83062, Donetsk People's Republic, Donetsk, Il'ich Ave, 80a
Tel.: +380 (713) 360673
E-mail: mark04031980@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМР
Сбор материала: ШМР
Статистическая обработка данных: ШМР
Анализ полученных данных: ШМР
Подготовка текста: ШМР
Редактирование: ШМР
Общая ответственность: ШМР

Поступила 22.06.2019
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMR
Data collection: ShMR
Statistical analysis: ShMR
Analysis and interpretation: ShMR
Writing the article: ShMR
Critical revision of the article: ShMR
Overall responsibility: ShMR

Submitted 22.06.2019
Accepted 26.09.2019

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДОСТУПНОСТИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СЕЛЬСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

А.Г. ГАИБОВ¹, Н.Т. МИРЗОАЛИ², Х.К. КАРИМЗОДА³, Р.А. ТУРСУНОВ¹

¹ Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины, Душанбе, Республика Таджикистан

² Институт последилового образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Национальная лаборатория общественного здравоохранения, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: научно обосновать некоторые вопросы доступности и повышения качества первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) сельскому населению Республики Таджикистан.

Материал и методы: изучены отраслевые программы, проанализированы нормативно-правовые документы в сфере здравоохранения и социальной защиты населения, отчёты международных экспертов, касающиеся инфраструктуры, кадрового обеспечения, взаимоотношения населения с лечебно-профилактическими учреждениями сельской местности. Использованы информационно-аналитический, социологический, ретроспективный и экспертный методы исследования.

Результаты: представлена трёхуровневая система оказания медицинских услуг населению сельской местности. Укомплектованность сельских центров здоровья специалистами с высшим медицинским образованием за последние годы повысилась на 10%, а средними медицинскими работниками – на 20%. Среди основных проблем охраны здоровья сельские жители выделяют: длительные сроки ожидания приезда врача «узкого» профиля (40%), низкую квалификацию врачей (25%), слабую оснащённость современным медоборудованием (50%), высокую стоимость услуг (50%), а также отсутствие лекарственных препаратов, безответственность и халатность медработников.

Заключение: необходимо улучшить материально-техническое обеспечение учреждений ПМСП, проводить качественный мониторинг и оценку работы этих учреждений по всей стране и направить последующие усилия для повышения доступности как амбулаторной, так и стационарной помощи, оказываемой ими сельскому населению.

Ключевые слова: сельское здравоохранение, медицинская помощь, медицинские кадры, здоровье населения, качество помощи.

Для цитирования: Гаиров АГ, Мирзоали НТ, Каримзода ХК, Турсунов РА. Некоторые вопросы доступности и повышения качества медицинской помощи сельскому населению Республики Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):415-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-415-419>.

SOME ISSUES OF ACCESSIBILITY AND QUALITY OF MEDICAL CARE FOR THE RURAL POPULATION OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

A.G. GAIBOV¹, N.T. MIRZOALI², KH.K. KARIMZODA³, R.A. TURSUNOV¹

¹ Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ National Laboratory of Public Healthcare, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Scientifically substantiate some of the issues of accessibility and quality of primary health care (PHC) to the rural population in Tajikistan.

Methods: Industry programs, regulatory documents in the field of healthcare and social protection of the population, reports of international experts, related infrastructure, staffing, population relationship with rural health care facilities were analyzed. Information-analytical, sociological, retrospective and expert research methods were used.

Results: Presented the three-level system of providing health services to the population of rural areas. The staffing of rural health centers with physicians has increased by 10% in recent years and by 20% for paramedical personnel. The main health problems of rural residents are: long waits for the arrival of a specialty doctor (40%), low qualifications of doctors (25%), poor provision with modern medical equipment (50%), high cost of services (50%), as well as lack of medicines, irresponsibility and negligence of health workers.

Conclusions: The logistics of PHC institutions need to be improved, quality monitoring and evaluation of these institutions across the country should be carried out, and direct follow-up efforts to improve their availability of both outpatient and inpatient care for rural populations.

Keywords: Rural healthcare, medical care, medical staff, public health, the quality of care.

For citation: Gaibov AG, Mirzoali NT, Karimzoda KhK, Tursunov RA. Nekotorye voprosy dostupnosti i povysheniya kachestva meditsinskoj pomoshchi sel'skomu naseleniyu Respubliki Tadjikistan [Some issues of accessibility and quality of medical care for the rural population of the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avicenna [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):415-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-415-419>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач системы отечественного здравоохранения является организация первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению, основанной на стратегии семейной медицины, которая представлена разными уровнями

оказания медицинской помощи и призвана удовлетворить потребности населения [1, 2]. Предоставление медицинской помощи в селе основано на административно-территориальном принципе и включает, в том числе, и разумное перераспределение кадрового потенциала, создание позитивного взаимоотношения медицинского персонала с пациентами, а также и другие

факторы, оказывающие определённое влияние на достаточную выполняемость административных функций органами управления здравоохранением [3-6].

Не укладывающаяся в различные отраслевые нормативы плотность населения в местах проживания сельских жителей существенно влияет на эффективность работы учреждений ПМСП. К тому же, сложный рельеф местности, недостаточное финансирование, дефицит санитарного транспорта при большом радиусе обслуживания, не позволяют медицинскому персоналу проводить адекватную работу с населением непосредственно в местах проживания, тем более в условиях, при которых большинство учреждений не имеет телефонной связи с окружающим миром. В связи с этими причинами возникают большие сложности в обеспечении надлежащего медицинского обслуживания сельского населения [6, 7].

В отличие от городских лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) больших городов, сельские ЛПУ испытывают острую нехватку семейных врачей и средних медработников, призванных оказывать квалифицированную медицинскую помощь, повышать санитарную культуру населения [8-10]. Кроме того, следует отметить, что уровень знаний определённой части семейных врачей и средних медработников села недостаточен для своевременного и полномасштабного выполнения своих непосредственных обязанностей [11-13].

В то же время, по оценкам некоторых независимых международных экспертов, вовлечённость в профилактические мероприятия сельского населения не превышает 60%, вследствие чего возникают трудности в реализации целей «Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на 2010-2020 гг.» и ряда других нормативно-правовых актов, в соответствии с которыми в последние годы изменились как материально-техническая база учреждений ПМСП, так и обеспеченность кадрами и система финансирования [1, 2].

При этих обстоятельствах и созрела необходимость в поиске методологии определения и представления должного объёма и качества доступных населению услуг на основании принимаемых управленческих решений [14-17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно обосновать некоторые вопросы доступности и повышения качества медицинской помощи сельскому населению Республики Таджикистан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выявления основных факторов, непосредственно влияющих на качество оказания медицинской помощи сельскому населению, в 2018 году был проведён социологический опрос населения. При помощи методики случайных чисел с учётом административно-территориального устройства республики было

отобрано для исследования и опрошено 400 человек, получивших медицинские услуги в учреждениях Хатлонской и Согдийской областей, Горно-Бадахшанской автономной области и районов республиканского подчинения. В ходе исследования были также использованы данные обзора Национальной программы по развитию семейной медицины в Таджикистане и отчёты международных экспертов о состоянии ЛПУ, расположенных в сельской местности. Для оценки показателей воспроизводства населения и медицинских учреждений использованы данные Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан.

Для анализа была создана база данных и подвергнута статистической обработке при помощи программы Microsoft Office Excel. Для оценки количественных показателей использован описательный анализ с вычислением относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для функционирующих в республике сельских ЛПУ характерна низкая эффективность работы в сфере проводимых ими мероприятий и ограниченность доступа к оказываемой медицинской помощи. Так, обращаемость сельских жителей в медицинские учреждения ниже, чем горожан более, чем на 25%, причём в прямой зависимости этот показатель находится от расстояния между ЛПУ и местом их проживания.

Начиная с 2012 года, координация предоставления медицинских услуг на районном уровне возложена на местные органы управления, то есть хукуматы. В этой связи, произошла трансформация учреждений ПМСП, в том числе и на сельском уровне, где основными поставщиками медицинских услуг теперь являются дома здоровья (ДЗ) и сельские центры здоровья (СЦЗ).

В основном, сотрудники ДЗ представлены фельдшерами, акушерками или семейными медсёстрами. В СЦЗ медицинская помощь предоставляется семейными врачами. Стационарная помощь населению оказывается сельскими номерными больницами. Кроме того, имеются специалисты узкого профиля, работающие на уровне ПМСП в тех же СЦЗ и сельских номерных больницах. На районном уровне первичная медицинская помощь на уровне ПМСП предоставляется районными центрами здоровья (РЦЗ) и пунктами здоровья при РЦЗ.

При этом оснащённость современной лечебно-диагностической аппаратурой ДЗ/СЦЗ значительно хуже, чем в городах, к тому же квалификация персонала ниже среднего республиканского уровня. Следует отметить, что за годы реформирования сектора здравоохранения произошла заметная децентрализация амбулаторной помощи и, наоборот, выраженная централизация стационарной помощи. Соответственно, отмечается нехватка кадрового ресурса СЦЗ, ДЗ и сельских номерных больниц. Тенденция развития амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений ПМСП в сельских регионах Таджикистана отражена в табл. 1.

Таблица 1 Количество учреждений ПМСП на сельском/районном уровне Таджикистана в динамике (2000-2018 гг.)*

Наименование учреждений	Годы			
	2000	2010	2015	2018
Учреждения ПМСП	354	355	474	490
Число стационарных коек**	40464	38167	39032	40409
Дома здоровья	1676	1701	1711	1711
Сельские центры здоровья	721	735	947	973
Районные/городские центры здоровья	56	55	54	53

Примечания: * – данные Государственного комитета статистики РТ; ** – без коек в дневных стационарах

Таблица 2 Основные тенденции воспроизводства населения в Таджикистане за 2000-2018 г.г.*

Демографические показатели	2000	На 1000 нас.	2010	На 1000 нас.	2015	На 1000 нас.	2018	На 1000 нас.
Рождаемость	167246	27,0	239805	31,7	237551	28,1	224057	25,4
Общая смертность	29387	4,7	33343	4,4	33563	4,0	32027	3,6
Естественный прирост	137859	22,3	206462	27,3	203988	24,1	192030	21,7

Примечание: * – данные Государственного комитета статистики РТ

Как видно из табл. 1, в 2018 году первичную медико-санитарную помощь сельским жителям оказывали 1711 ДЗ и 973 СЦЗ. Указанные объекты входят в качестве структурных подразделений 53 районных/городских центров здоровья. Следует отметить, что за последние годы укомплектованность СЦЗ специалистами с высшим медицинским образованием повысилась на 10%, а средними медицинскими работниками – на 20%. Прежде всего, это связано с поддержкой международных партнёров и проведением мероприятий по повышению мотивации медицинских работников занимать вакантные места в учреждениях ПМСП.

В стране всё ещё остаётся очень высоким уровень показателей рождаемости, материнской и детской смертности. Это, по всей видимости, происходит вследствие неэффективного выполнения программ по профилактике заболеваемости, планированию семьи и регулированию рождаемости. Кроме того, не во всех родовспомогательных учреждениях республики специалисты в полной мере владеют методами реанимации новорождённых [18]. Показатели воспроизводства населения в РТ отражены в табл. 2.

Следует также отметить, что более 30% населения лишено доступа к услугам ПМСП, включая обеспечение контрацептивными средствами. При этом рост численности населения обеспечивается, в основном, за счёт естественного прироста сельского населения с низким уровнем жизни и бедностью, которые, согласно критериям ООН, характеризуются годовым доходом менее 800 долларов США на 1 человека при средней месячной зарплате в стране не более 150 долларов США.

На наш взгляд, необходим качественный мониторинг с оценкой работы по всей стране и последующие усилия для принятия соответствующих мер по улучшению сложившейся медико-социальной ситуации.

Данные социологического опроса выявили основные факторы, непосредственно влияющие на качество оказания меди-

цинской помощи сельскому населению: длительные сроки ожидания приезда врача «узкого» профиля – в 40% случаев, низкая квалификация врачей – в 25% случаев, слабая оснащённость СЦЗ современным медоборудованием – в 50% случаев, высокая стоимость услуг – в 50,0% случаев, а также отсутствие лекарственных препаратов, безответственность и халатность медработников в отношениях с пациентами.

Между тем, более 70% населения, обращающегося за медицинской помощью, начинает и заканчивает обследование и лечение на уровне учреждений ПМСП, в которых решается большинство медико-социальных проблем. Поэтому от поставщиков медицинских услуг на уровне ПМСП во многом зависит эффективность и качество деятельности всей системы здравоохранения.

Не следует забывать и того, что отсутствие мотивации в работе, жилья и низкая заработная плата медицинских работников способствуют оттоку их из села. Эта проблема обсуждается и в работах других авторов [19, 20]. Нехватка специалистов узкого профиля и отсутствие современного лечебно-диагностического оборудования вынуждает сельчан обращаться в отдалённые областные и республиканские медицинские учреждения. При этом, жители дальних сёл, ввиду отдалённости медицинских учреждений, тратят значительные средства, чтобы добраться до них. Кроме того, следует учитывать, что только половина учреждений ПМСП в сёлах обеспечена транспортом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо улучшить материально-техническое обеспечение учреждений ПМСП, проводить качественный мониторинг и оценку работы этих учреждений по всей стране и направить последующие усилия для повышения доступности как амбулаторной, так и стационарной помощи, оказываемой ими сельскому населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Evaluation of the structure and provision of primary care in Tajikistan. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2014:12.
2. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Обзор Национальной программы по развитию семейной медицины в Таджикистане на 2011-2015. 2016:66.
3. Бондаренко ЛВ. Развитие сельских территорий России: оценки, мнения, ожидания. Социологические исследования. 2016;3:76-82.

REFERENCES

1. WHO. Evaluation of the structure and provision of primary care in Tajikistan. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2014:12.
2. ВОЗ. Evropeyskoe regional'noe byuro. Obzor Natsional'noy programmy po razvitiyu semeynoy meditsiny v Tadjikistane na 2011-2015 [WHO. Regional Office for Europe. Review of the National Family Medicine Development Program in Tajikistan for 2011-2015]. 2016:66.
3. Bondarenko LV. Razvitie sel'skikh territoriy Rossii: otsenki, mneniya, ozhidaniya [The development of rural areas of Russia: estimates, opinions, expectations]. Sotsiologicheskie issledovaniya. 2016;3:76-82.

4. Юргель НВ, Хубиева МЮ. Вопросы повышения качества и доступности медицинской помощи сельскому населению. *Вестник Росздравнадзора*. 2008;2:39-42.
5. Белова НИ. Сельское здравоохранение: состояние, тенденции и проблемы. *Социологические исследования*. 2017;3:98-105.
6. Коробкова ОК. Проблемы совершенствования оказания медицинских услуг в сельской местности регионов Российской Федерации. *Актуальные проблемы экономики и права*. 2015;1:179-86.
7. Гусева НК, Дюютова МВ, Соколов ВА, Соколова ИА. Современные проблемы организации медицинской помощи сельскому населению. *Медицинский альманах*. 2015;3:11-5.
8. Стародубов ВИ, Новиков ГА, Щепин ОП. *Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 624 с.
9. Козырева ПМ, Смирнов АИ. Проблемы медицинского обслуживания в сельской местности. *Гуманитарий Юга России*. 2018;4:33-9.
10. Килимова ЛВ, Белкина ВА. Региональный рынок медицинских услуг: социологический анализ. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Общественные науки*. 2017;3(11):69-75.
11. Оборин МС. Проблемы и тенденции развития медицинских услуг на потребительском рынке. *Вестник ЗабГУ*. 2019;5:26-33.
12. Песенникова ЕВ, Гриднев ОВ, Кучиц СС. Медицинские услуги или медицинская помощь – актуальный вопрос для государственных учреждений здравоохранения. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(4):156-64.
13. Сергеева НМ. Особенности бизнес-планирования в здравоохранении. *Иннов: электронный научный журнал*. 2018;3:8.
14. Лощаков АМ, Пахолков АВ. Факторы, определяющие потребность населения сельского района в профилактической работе. *Успехи современной науки и образования*. 2016;2(6):125-8.
15. Зуев ВИ, Чевтаева НГ, Шипиловская ОА. Организация медицинской помощи на селе: социологический анализ. *Научный вестник Уральской государственной службы*. 2009;4(9):12-25.
16. Шипиловская ОА. Проблемы развития сельской медицины: социологический анализ. *Вестник Поволжской академии государственной службы им. П. А. Столыпина*. 2008;2:182-7.
17. Рожкова ЕВ. Качество медицинской услуги и его оценка. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;65(3):5.
18. Додкхоев ДС, Касымова М, Турсунов РА. Влияние новых технологий на исходы рождаемости в Согдийской области. *Вестник Авиценны*. 2016;2:125-30.
19. Тимофеев ДА, Еругина МВ, Кром ИЛ, Цвигайло МА. Управление профессиональной мотивацией персонала медицинской организации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(1):50-3. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-50-53>.
20. Гайдаров ГМ, Макаров СВ, Алексеева НЮ, Маевская ИВ. Комплексная оценка трудовой миграции выпускников медицинского вуза как важный фактор формирования кадрового потенциала региональной системы здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(1):63-7. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-63-67>.
4. Yurgel NV, Khubieva MYu. Voprosy povysheniya kachestva i dostupnosti meditsinskoj pomoshchi sel'skomu naseleniyu [Issues of improving the quality and availability of medical care to the rural population]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2008;2:39-42.
5. Belova NI. Sel'skoe zdravookhraneniye: sostoyaniye, tendentsii i problemy [Rural health: status, trends and problems]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2017;3:98-105.
6. Korobkova OK. Problemy sovershenstvovaniya okazaniya meditsinskikh uslug v sel'skoy mestnosti regionov Rossiyskoy Federatsii [Problems of improving the provision of medical services in rural areas of the regions of the Russian Federation]. *Aktual'nye problemy ekonomiki i prava*. 2015;1:179-86.
7. Guseva NK, Doyutova MV, Sokolov VA, Sokolova IA. Sovremennyye problemy organizatsii meditsinskoj pomoshchi sel'skomu naseleniyu [Modern problems of organizing medical care for the rural population]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2015;3:11-5.
8. Starodubov VI, Novikov GA, Shchepin OP. *Obshchestvennoye zdorov'ye i zdavookhraneniye. Natsional'noye rukovodstvo [Public health and health care. National guide]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. 624 p.
9. Kozyreva PM, Smirnov AI. Problemy meditsinskogo obsluzhivaniya v sel'skoy mestnosti [Problems of medical care in rural areas]. *Gumanitariy Yuga Rossii*. 2018;4:33-9.
10. Kilimova LV, Belkina VA. Regional'nyy rynek meditsinskikh uslug: sotsiologicheskiy analiz [Regional market of medical services: a sociological analysis]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Obshchestvennyye nauki*. 2017;3(11):69-75.
11. Oborin MS. Problemy i tendentsii razvitiya meditsinskikh uslug na potrebitel'skom rynke [Problems and trends in the development of medical services in the consumer market]. *Vestnik ZabGU*. 2019;5:26-33.
12. Pesennikova EV, Gridnev OV, Kuchits SS. Meditsinskie uslugi ili meditsinskaya pomoshch' – aktual'nyy vopros dlya gosudarstvennykh uchrezhdeniy zdavookhraneniya [Medical services or medical care is a pressing issue for public health institutions]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2017;4(4):156-64.
13. Sergeeva NM. Osobennosti biznes-planirovaniya v zdavookhraneni [Features of business planning in health care]. *Innov: elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2018;3:8.
14. Loshchakov AM, Pakholkov AV. Faktory, opredelyayushchie potrebnost' naseleniya sel'skogo rayona v profilakticheskoy rabote [Factors determining the needs of the rural population in preventive work]. *Uspexi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;2(6):125-8.
15. Zuev VI, Chevtayeva NG, Shipilovskaya OA. Organizatsiya meditsinskoj pomoshchi na sele: sotsiologicheskiy analiz [The organization of medical care in rural areas: a sociological analysis]. *Nauchnyy vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy sluzhby*. 2009;4(9):12-25.
16. Shipilovskaya OA. Problemy razvitiya sel'skoy meditsiny: sotsiologicheskiy analiz [Problems of development of rural medicine: a sociological analysis]. *Vestnik Povolzhskoy akademii gosudarstvennoy sluzhby im. P. A. Stolypina*. 2008;2:182-7.
17. Rozhkova EV. Kachestvo meditsinskoj uslugi i ego otsenka [The quality of medical services and its evaluation]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019;65(3):5.
18. Dodkhoev JS, Kasymova M, Tursunov RA. Vliyaniye novykh tekhnologiy na iskhody rozhdaemosti v Sogdiyskoy oblasti [The impact of new technologies on fertility outcomes in the Sughd region]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2016;2:125-30.
19. Timofeev DA, Erugina MV, Krom IL, Tsvigaylo MA. Upravleniye professional'noy motivatsiyey personala meditsinskoj organizatsii [The management of professional motivation of medical organization personnel]. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(1):50-3. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-50-53>.
20. Gaydarov GM, Makarov SV, Alekseeva NYu, Maevskaya IV. Kompleksnaya otsenka trudovoy migratsii vypusknikov meditsinskogo vuza kak vazhnyy faktor formirovaniya kadrovogo potentsiala regional'noy sistemy zdavookhraneniya [The complex evaluation of labor migration of graduates of medical university as an important factor of formation of personnel potential of regional health care system]. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(1):63-7. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-63-67>.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаиров Амонлло Гаирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом профилактики неинфекционных заболеваний, Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины
ORCID ID: 0000-0002-2765-0885

Мирзоали Назрулло Талбакод, соискатель, Институт последилоного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0001-6982-6335

Каримзода Холмахмад Карим, директор, Национальная лаборатория общественного здравоохранения
ORCID ID: 0000-0002-9146-5799

Турсунов Рустам Абдусаматович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины
ORCID ID: 0000-0002-5518-6258

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:

Гаиров Амонлло Гаирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом профилактики неинфекционных заболеваний, Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Шевченко, 61
Тел.: +992 (935) 930702
E-mail: s_amon@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГАГ, ТРА
Сбор материала: МНТ, КХК
Статистическая обработка данных: ГАГ
Анализ полученных данных: ГАГ, МНТ
Подготовка текста: ГАГ, КХК
Редактирование: ГАГ
Общая ответственность: ГАГ

Поступила 13.06.2019
Принята в печать 26.09.2019

 AUTHOR INFORMATION

Gaibov Amonullo Gaibovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Noninfectious Diseases Prevention Department, Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-2765-0885

Mirzoali Nazrullo Talbakzod, Applicant, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0001-6982-6335

Karimzoda Kholmakhmad Karim, Director, National Laboratory of Public Healthcare
ORCID ID: 0000-0002-9146-5799

Tursunov Rustam Abdusamadovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Researer, Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5518-6258

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Gaibov Amonullo Gaibovich
Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Noninfectious Diseases Prevention Department, Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Tajikistan

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Shevchenko Street, 61
Tel.: +992 (935) 930702
E-mail: s_amon@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GAG, TRA
Data collection: MNT, KKhK
Statistical analysis: GAG
Analysis and interpretation: GAG, MNT
Writing the article: GAG, KKhK
Critical revision of the article: GAG
Overall responsibility: GAG

Submitted 13.06.2019
Accepted 26.09.2019

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО С ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е.О. РОДИОНОВ^{1,2}, С.В. МИЛЛЕР¹, Л.А. ЕФТЕЕВ¹, С.А. ТУЗИКОВ^{1,2}, М.М. ЦЫГАНОВ³, И.В. ДЕРЮШЕВА³, Н.В. ЛИТВЯКОВ^{3,4}, В.А. МАРКОВИЧ¹, У.Б. УРМОНОВ⁵

¹ Отделение торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

² Кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Лаборатория онковирологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

⁴ Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

⁵ Отделение абдоминальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Цель: изучить отдалённые результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) с использованием предоперационной химиотерапии, радикального хирургического вмешательства и персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов монорезистентности в опухоли.

Материал и методы: проанализированы четырёхлетние результаты лечения 72 больных НМРЛ II-III стадии. Всем больным проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии (винорелбин/карбоплатин) и хирургическое лечение. В основной группе (n=35) проведена персонализированная адъювантная химиотерапия на основании уровней экспрессии генов ABCC5, RRM1, TYMS, TOP1, TOP2α, TUBB3, BRCA1 и ERCC1. В группе контроля (n=37) проведено 3 курса адъювантной химиотерапии (винорелбин/карбоплатин).

Результаты: в основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 14 из 35, а в контрольной группе – у 21 из 37 больных. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в основной группе составила 60,0% (95% ДИ: 43,6-74,5), в группе контроля – 43,2% (95% ДИ: 28,7-59,1); Log-Rank test $\chi^2=3,071$, p=0,080; ОР=1,808 (95% ДИ: 0,918-3,561). Медиана БРВ в контрольной группе составила 27 месяцев (95% ДИ: 5,7-48,3). Общая выживаемость в основной группе составила 77,1% (95% ДИ: 61,0-87,9), в контрольной группе – 54,1% (95% ДИ: 38,4-69,0); Log-Rank test $\chi^2=2,813$, p=0,094; ОР=2,024 (95% ДИ: 0,870-4,709).

Заключение: разработанный способ персонализированного назначения адъювантной химиотерапии больным НМРЛ на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли позволяет улучшить показатели безрецидивной общей выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, гены монорезистентности, персонализированная химиотерапия.

Для цитирования: Родионов ЕО, Миллер СВ, Ефтеев ЛА, Тузиков СА, Цыганов ММ, Дерюшева ИВ, Литвяков НВ, Маркович ВА, Урмонов УБ. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):420-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425>.

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PERSONALIZED PRESCRIPTION OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

E.O. RODIONOV^{1,2}, S.V. MILLER¹, L.A. EFTEEV¹, S.A. TUZIKOV^{1,2}, M.M. TSYGANOV³, I.V. DERYUSHEVA³, N.V. LITVYAKOV^{3,4}, V.A. MARKOVICH¹, U.B. URMONOV⁵

¹ Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

⁴ Institute of Biology, Ecology, Soil Science, Agriculture and Forestry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Objective: To study the long-term results of the combined treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) using pre-surgery chemotherapy, radical surgery and personalized adjuvant chemotherapy based on the level of monoresistance genes.

Methods: Four-year results of treatment of 72 patients of NSCLC II-III stage were analyzed. All patients underwent 2 courses of neoadjuvant chemotherapy (vinorelbine/carboplatin) and surgical treatment. Personalized adjuvant chemotherapy based on the levels of expression of monoresistance genes ABCC5, RRM1, TYMS, TOP1, TOP2α, TUBB3, BRCA1, and ERCC1 was performed in the main group (n=35). Three courses of adjuvant chemotherapy (vinorelbine/carboplatin) were performed in the control group (n=37).

Results: In the main group the progression of the disease was observed in 14 out of 35, and in the control group – in 21 out of 37 patients. Relapse-free survival (RFS) in the main group was 60.0% (95% CI: 43.6-74.5), in the control group – 43.2% (95% CI: 28.7-59.1); Log-Rank test $\chi^2=3,071$, p=0,080; RR=1,808 (95% CI: 0.918-3.561). The median RFS in the control group was 27 months (95% CI: 5.7-48.3). The overall survival rate in the main group was 77.1% (95% CI: 61.0-87.9), in the control group – 54.1% (95% CI: 38.4-69.0); Log-Rank test $\chi^2=2,813$, p=0.094; RR=2,024 (95% CI: 0,870-4,709).

Conclusions: The developed method of personalized prescribing adjuvant chemotherapy to patients with NSCLC based on the molecular genetic characteristics of the tumor improves relapse-free and overall survival.

Keywords: Non-small cell lung cancer, monoresistance genes, personalized chemotherapy.

For citation: Rodionov EO, Miller SV, Efteev LA, Tuzikov SA, Tsyganov MM, Deryusheva IV, Litvyakov NV, Markovich VA, Urmonov UB. Kombinirovannoe lechenie bol'nykh nemelkokletochnym rakom lyogkogo s personalizirovannym naznacheniem ad'yuvantnoy khimioterapii [Combined treatment of patients with non-small cell lung cancer with personalized prescription of adjuvant chemotherapy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):420-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425>.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве развитых стран мира рак лёгкого является одной из важнейших социально-экономических и медицинских проблем, в связи с лидирующей его позицией по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований [1, 2]. По данным МАИР ежегодно в мире регистрируется более 1,8 млн заболевших раком лёгкого, и в 2020 г., в связи с увеличением продолжительности жизни, прогнозируется рост числа заболевших до 2,5 млн [3, 4].

Основным методом лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) остаётся хирургический. Несмотря на постоянное совершенствование оперативных технологий, заметной тенденции к улучшению выживаемости больных не наблюдается [5].

В связи с наличием системных микрометастазов на момент постановки диагноза, у многих пациентов достаточно часто возникает прогрессирование заболевания, в большинстве случаев проявляющееся отдалённым метастазированием [6]. Таким образом, перед клиницистами возникает проблема выбора лечебного алгоритма. Химиотерапия является важной стратегией для улучшения общей выживаемости больных НМРЛ [7, 8]. Сочетание неoadъювантной и адъювантной химиотерапии при НМРЛ является одним из рациональных вариантов комбинированного лечения; при этом предоперационные режимы имеют ряд преимуществ: повреждение опухолевых клеток, санация регионарных лимфатических путей для предупреждения лимфогенного и гематогенного метастазирования [7].

Несмотря на доказанную эффективность химиотерапии, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Так, проведённые мета-анализы показали улучшение пятилетней выживаемости на 5% (с 40% до 45%) для пациентов с резектабельным НМРЛ при назначении неoadъювантной химиотерапии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,96, $p=0,007$) [9], а преимущества адъювантной химиотерапии в увеличении выживаемости составили всего 4% (95% ДИ 3-6) через пять лет (от 60% до 64%; ОР 0,86, 95% ДИ 0,81-0,92, $p<0,0001$) [10].

Исходя из этого, основным направлением в современной онкологии является понимание молекулярно-биологических изменений в опухоли, поиск их ассоциаций с эффективностью терапии и прогнозом заболевания.

Особое внимание многих исследователей привлекает возможность определения чувствительности опухоли к определённым

химioterепаратам. При НМРЛ основными генами химиочувствительности являются TUBB3, BRCA1, RRM1, TOP1, TOP2 α , TYMS, ABCC5 и ERCC1, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиотерапевтическим препаратам [11-14]. В этой связи, перспективным и актуальным является поиск новых предикторных факторов, основанных на экспрессии генов химиорезистентности, поскольку их уровень патофизиологически связан с ответом на химиотерапевтический препарат посредством участия в трансмембранном транспорте, метаболизме лекарств в клетках опухоли, а также в механизмах реализации апоптоза и репарации [14].

Цель исследования

Изучить отдалённые результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака лёгкого с использованием неoadъювантной химиотерапии, радикального хирургического лечения и персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании оценки уровней экспрессии генов монорезистентности в опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы четырёхлетние результаты лечения 72 пациентов с НМРЛ II-III стадий за период с 2010 по 2017 г.г., которые находились на лечении отделении торакальной онкологии онкологической клиники Томского НИМЦ. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией, а также с разрешения локального этического комитета НИИ онкологии; все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Всем больным проводилось два курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин с последующим хирургическим лечением. Далее больные были распределены на две группы. В основную группу было включено 35 пациентов, которым проведено три курса персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов ABCC5, BRCA1, TOP1, TOP2 α , TUBB3, RRM1, ERCC1 и TYMS в виде карбоплатин-содержащих дублетов со следующими химиотерапевтическими препаратами: гемцитабин, винорелбин, паклитаксел и доксорубин. В контрольную группу вошли 37 пациентов, которым адъювантная химиотерапия проводилась по той же схеме, что и в неoadъювантном режиме. Сравнение основных клинико-патологических характеристик двух групп представлено в табл.

Таблица Сравнение клинико-патологических характеристик основной и контрольной групп

Показатель		Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=37	Уровень p
	Мужчины, n (%)	31 (88,6%)	32 (86,5%)	1,000*
	Женщины, n (%)	4 (11,4%)	5 (13,5%)	
	Возраст, лет	58,4 \pm 6,5	57,1 \pm 6,0	0,249**
Стадия	IIA	2 (5,7%)	3 (8,1%)	0,232***
	IIB	5 (14,3%)	9 (24,3%)	
	IIIA	25 (71,4%)	21 (56,8%)	
	IIIB	3 (8,6%)	4 (10,8%)	
Локализация	Центральный	22 (62,9%)	19 (51,4%)	0,324***
	Периферический	13 (37,1%)	18 (48,6%)	
	Плоскоклеточный	28 (80,0%)	23 (62,2%)	
Гистологическая форма	Аденокарцинома	6 (17,1%)	12 (32,4%)	0,250***
	Крупноклеточный	1 (2,9%)	2 (5,4%)	

Примечание: * – уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию Фишера; ** – уровень статистической значимости по U-критерию Манна-Уитни; *** – уровень статистической значимости различий по критерию χ^2 Пирсона

Уровень экспрессии генов монорезистентности в операционном материале был оценён с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia).

Критерии RECIST 1.1 были использованы для оценки объективного ответа опухоли на предоперационную химиотерапию. Послеоперационные осложнения были оценены в соответствии с классификацией TMM (Thoracic Morbidity and Mortality System). Нежелательные явления в процессе периоперационной химиотерапии оценивались с помощью критериев CTCAE, версия 4.03.

Статистический анализ проведён методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM Corp., USA). Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); а для качественных величин – относительные доли (P, %) и среднюю абсолютную ошибку ($\pm mp$ (%)), а также доверительные интервалы P (%) 95% ДИ (L; H). Сравнение групп больных по полу, возрасту, клинко-анатомическим формам, стадиям заболевания, морфологическому строению опухолей проводилось с помощью таблиц сопряжённости (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера) и U-критерию Манна-Уитни. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Майера. Сравнение достоверности различий между группами производилось с помощью Log-Rank test. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения 2 курсов неоадьювантной химиотерапии в обеих группах согласно RECIST 1.1 наиболее распространённым эффектом явилась стабилизация процесса (48 больных – 66,7%; 95% ДИ: 55,2-76,5). У 22 больных (30,6%; 95% ДИ: 21,1-42,0) наблюдалась частичная регрессия (ЧР), и лишь у 2 больных (2,8%; 95% ДИ: 0,8-9,6) – полная регрессия (ПР) опухоли лёгкого. Прогрессирования заболевания выявлено не было. Отличия больных в сравниваемых группах оказались на уровне тенденции в сторону большего количества ЧР в основной группе (15 против 7) ($p=0,0556$).

Операции в объёме пневмонэктомии выполнены 27 (37,5%; 95% ДИ: 27,2-49,1) больным: 8 (22,9%) в исследуемой группе и 19 (51,4%) в группе контроля. Вмешательства в объёме билобэктомий выполнены 6 (17,1%) пациентам основной и 1 пациенту (2,7%) контрольной групп; лобэктомии – 21 (60,0%) больному основной и 17 (45,9%) пациентам контрольной групп. Отличия по объёмам операций в группах больных оказались статистически значимыми ($p=0,0166$), что связано с большим количеством частичных регрессий после неоадьювантной химиотерапии и операций с бронхоангиопластическим компонентом в основной группе по сравнению с группой контроля.

Послеоперационные осложнения развились у 21 пациента (всего 24 осложнения) обеих групп (21,7%). Различие в количестве осложнений – статистически незначимо ($\chi^2=0,018$, $p=1,000$). Наиболее часто встречались так называемые осложнения II степени – в 20/24 случаях (83,3%), которые были купированы с помощью лекарственной терапии. Наиболее встречаемым была фибрилляция предсердий – 9/24 (37,5%). У пяти больных (22,7%) развилась пневмония оставшейся доли лёгкого. Со стороны послеоперационной раны в 2/24 (8,3%) случаях отмечено нагное-

ние. Послеоперационная анемия, требующая проведения гемотрансфузии, наблюдалась также в 2/24 случаях.

Послеоперационные осложнения III степени наблюдались у 4 больных. Свернувшийся гемоторакс выявлен у 1 больного в контрольной группе, успешно санирован внутривидеальным введением фибринолитиков. У 2/24 пациентов (8,3%) с развившейся эмпиемой плевры проводилась активная консервативная терапия и дренирование плевральной полости, в результате которой явления воспаления были купированы. У 1 пациента (4,2%) основной группы диагностирована несостоятельность шва культи главного бронха на первые сутки, вследствие чего потребовалась реторакотомия и ушивание культи главного бронха с выздоровлением в дальнейшем. Послеоперационной летальности в обеих группах не было.

Осложнения в процессе проводимой периоперационной химиотерапии в обеих группах носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым осложнением являлась гематологическая токсичность (30,5±7,7%), выраженность которой соответствовала I-II степени согласно критериям CTC-NCI. Лейкопения I-II степени наблюдалась у 11% пациентов, нейтропения I-II степени – у 5,5%, анемия лёгкой степени – у 5,5%, тромбоцитопения I-II степени – у 5,5%. Фебрильных нейтропений отмечено не было.

Несколько реже наблюдались гастроинтестинальные осложнения. Так, тошнота и рвота отмечались в 11,1±5,2% случаев и были I-II степени выраженности. Гепатотоксичность I-II степени отмечена у 8,3±4,6% пациентов. Нефротоксичность выявлена также в 8,3±4,6% случаев. Алопеция составила 11,1±5,2%. Статистически значимых отличий по количеству осложнений при проведении периоперационной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 48 мес. В основной группе прогрессирование онкологического заболевания наблюдалось у 14/35 (40%) больных (95% ДИ: 25,5-56,4), а в группе контроля – у 21/37 (56,8%) (95% ДИ: 40,9-71,3).

Средняя длительность безрецидивного периода составила в основной группе 33,3 месяцев (95% ДИ: 27,8-38,9), в контрольной группе – 25,2 месяцев (95% ДИ: 19,1-31,3). Различия в исследуемых группах находятся на уровне тенденции: $U=487$, $p=0,066$.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) в основной группе составила 60,0% (95% ДИ: 43,6-74,5), в группе контроля – 43,2% (95% ДИ: 28,7-59,1). Медиана БРВ в контрольной группе составила 27 месяцев (95% ДИ: 5,7-48,3); различия на уровне тенденции: Log-Rank test $\chi^2=3,071$, $p=0,080$; $OR=1,808$ (95% ДИ: 0,918-3,561).

В основной группе летальность составила 22,9% (8/35; 95% ДИ: 12,1-39,0), в контрольной группе – 46,0% (17/37; 95% ДИ: 31,0-61,6). Общая выживаемость в основной группе составила 77,1% (95% ДИ: 61,0-87,9), в контрольной группе – 54,1% (95% ДИ: 38,4-69,0), медиана не достигнута. Различия на уровне тенденции: Log-Rank test $\chi^2=2,813$, $p=0,094$; $OR=2,024$ (95% ДИ: 0,870-4,709) (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелательные явления, возникающие при проведении периоперационной персонализированной химиотерапии, умеренно выражены, легко корректируются назначением медикаментозной терапии и не оказывают особого влияния на течение послеоперационного периода. Разработанный алгоритм персонализированного назначения адьювантной химиотерапии больным немелкоклеточным раком лёгкого на основании моле-

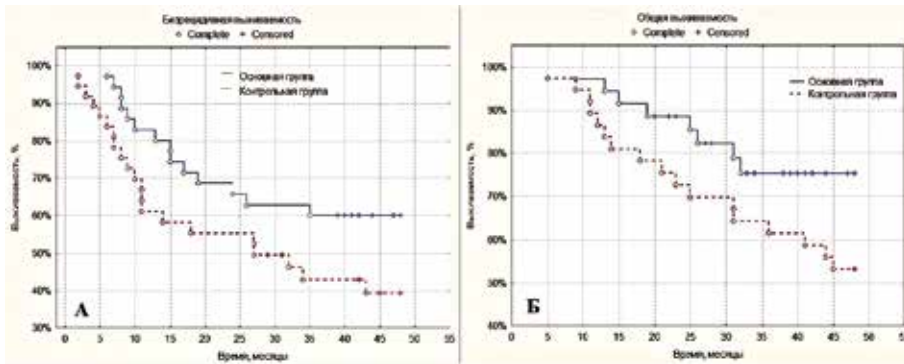


Рис. Безрецидивная (А) и общая (Б) выживаемость больных в исследуемых группах по методу Каплана-Майера

кулярно-генетических характеристик опухоли позволяет преодолеть механизмы резистентности и улучшить отдалённые результаты проводимого комбинированного лечения с повышением

показателей безрецидивной выживаемости на 16,8% и общей выживаемости на 23,0% в сравнении с группой с эмпирическим назначением химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Чойнзонев ЕЛ, Жуйкова ЛД, Ананина ОА, Полищук ТВ, Пикалова ЛВ. Выживаемость больных раком лёгкого на территории Томской области (2004-2013 г.г.). *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):5-10. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10>.
- Зуков РА, Модестов АА, Сафонцев ИП, Слепов ЕВ, Наркевич АН. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака лёгкого. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017;25(6):332-5. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2017-25-6-332-335>.
- Чойнзонев ЕЛ, Писарева ЛФ, Жуйкова ЛД, Ананина ОА, Одицова ИН. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005-2016 г.г.). *Вопросы онкологии*. 2018;64(6):732-8.
- GLOBOCAN. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/pie/> Accessed April 15, 2019.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
- Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 2):S217-S223. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.34>.
- Юмов ЕЛ, Миллер СВ, Литвяков НВ, Полищук ТВ, Тузииков СА, Черемисина ОВ, и др. Химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространённого немелкоклеточного рака лёгкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2014;2:9-13.
- Pirker R, Filipits M. Adjuvant therapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.016>.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60059-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60059-1).
- Huang ZL, Cao X, Luo RZ, Chen YF, Zhu LC, Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A pro-
- Choyznzonov EL, Zhuykova LD, Ananina AO, Polishchuk TV, Pikalova LV. Vyzhivaemost' bol'nykh rakom lyogkogo na territorii Tomskoy oblasti (2004-2013) [Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004-2013)]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017;16(4):5-10. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10>.
- Zukov RA, Modestov AA, Safontsev IP, Slepov EV, Narkevich AN. Otsenka mediko-demograficheskikh i ekonomicheskikh poter' regiona, obuslovlennykh smertnost'yu ot raka lyogkogo [The evaluation of medical demographic and economic losses of the region conditioned by mortality of lung cancer]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2017;25(6):332-5. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2017-25-6-332-335>.
- Choyznzonov EL, Pisareva LF, Zhuykova LD, Ananina OA, Odintsova IN. Zabol'evaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami organov dykhaniya v Tomskoy oblasti (2005-2016) [Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005-2016)]. *Voprosy onkologii*. 2018;64(6):732-8.
- GLOBOCAN. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/pie/> Accessed April 15, 2019.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
- Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 2):S217-S223. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.34>.
- Yumov EL, Miller SV, Litvyakov NV, Polishchuk TV, Tuzikov SA, Cheremisina OV, i dr. Khimioterapiya v kombinirovannom lechenii mestnorasprostranionogo nemelkokletochnogo raka lyogkogo [Chemotherapy in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2014;2:9-13.
- Pirker R, Filipits M. Adjuvant therapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.016>.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60059-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60059-1).
- Huang ZL, Cao X, Luo RZ, Chen YF, Zhu LC, Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A pro-

- prospective study. *Oncol Lett.* 2015;11(1):299-305. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3894>.
12. Kim ES. Chemotherapy resistance in lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:189-209. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_10.
13. Olausson KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2004-16. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw321>.
14. Цыганов ММ, Родионов ЕО, Дерюшева ИВ, Миллер СВ, Ибрагимова МК, Писарева ЛФ, и др. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком лёгкого после предоперационной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2017;63(1):122-7.
15. Tsyganov MM, Rodionov EO, Deryusheva IV, Miller SV, Ibragimova MK, Pisareva LF, et al. Otsenka prognosticheskoy znachimosti ekspressii genov monorezistentnosti v opukhohi bol'nykh nemelkokletochnym rakom lyogkogo posle predoperatsionnoy khimioterapii [Prognostic significance of monoresistance gene expression in tumors of patients with non-small cell lung cancer after preoperative chemotherapy]. *Voprosy onkologii.* 2017;63(1):122-7.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет
SCOPUS: 57189622130
Researcher ID: B-7280-2017
ORCID ID: 0000-0003-4980-8986
Author ID: 805452
SPIN-код: 7650-2129
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 56525429400
Researcher ID: C-8970-2012
ORCID ID: 0000-0002-5365-9840
SPIN-код: 6510-9849
Author ID: 558789
E-mail: miller_sv@sibmail.com

Ефтеев Леонид Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0002-9054-0742
SPIN-код: 3474-4654
E-mail: efteyco@rambler.ru

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет
SCOPUS: 6507842873
Researcher ID: D-1176-2012
ORCID ID: 0000-0002-0884-1838
Author ID: 455003
SPIN-код: 5662-6431
E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 55366377400
Researcher ID: A-7212-2014
ORCID ID: 0000-0001-7419-4512
SPIN-код: 1253-0240
E-mail: TsyganovMM@yandex.ru

И AUTHOR INFORMATION

Rodionov Evgeniy Olegovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University
SCOPUS: 57189622130
Researcher ID: B-7280-2017
ORCID ID: 0000-0003-4980-8986
Author ID: 805452
SPIN: 7650-2129
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Miller Sergey Viktorovich, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
SCOPUS: 56525429400
Researcher ID: C-8970-2012
ORCID ID: 0000-0002-5365-9840
SPIN: 6510-9849
Author ID: 558789
E-mail: miller_sv@sibmail.com

Efteev Leonid Aleksandrovich, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0002-9054-0742
SPIN: 3474-4654
E-mail: efteyco@rambler.ru

Tuzikov Sergey Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University
SCOPUS: 6507842873
Researcher ID: D-1176-2012
ORCID ID: 0000-0002-0884-1838
Author ID: 455003
SPIN: 5662-6431
E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Tsyganov Matvey Mikhaylovich, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences
SCOPUS: 55366377400
Researcher ID: A-7212-2014
ORCID ID: 0000-0001-7419-4512
SPIN: 1253-0240
E-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 57194535404
Researcher ID: Q-5607-2017
ORCID ID: 0000-0002-9568-3371
SPIN-код: 5560-6131
E-mail: Irkin_097@mail.ru

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет
SCOPUS: 6506850698
Researcher ID: C-3263-2012
ORCID ID: 0000-0002-0714-8927
SPIN-код: 2546-0181
E-mail: nvlitv72@yandex.ru

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0002-7599-1211
SPIN-код: 2954-8330
Author ID: 968514
E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Урмонов Умиджон Бутабекович, аспирант отделения абдоминальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0003-2804-4227
SPIN-код: 7150-7291
E-mail: Urmonovub@oncology.tomsk.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Исследования выполнены при грантовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Участники молодёжного научно-инновационного конкурса (УМНИК)» (договор (соглашение) № 11783 ГУ/2017 от 3 июля 2017 г.).

Конфликт интересов: отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Родионов Евгений Олегович
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет

634009, Российская Федерация, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Тел.: +7 (952) 8894663
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РЕО, МСВ, ТСА, ЛНВ
Сбор материала: ЕЛА, ЦММ, ДИВ, МВА, УУБ
Статистическая обработка данных: ЦММ, МВА, УУБ
Анализ полученных данных: МСВ, ЕЛА, ЦММ, ДИВ, МВА, УУБ
Подготовка текста: РЕО
Редактирование: МСВ, ЕЛА, ТСА, ЛНВ
Общая ответственность: РЕО

Поступила 08.05.2019
Принята в печать 26.09.2019

Deryusheva Irina Valeryevna, Junior Researcher, Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Scopus: 57194535404
Researcher ID: q-5607-2017
ORCID ID: 0000-0002-9568-3371
SPIN: 5560-6131
E-mail: Irkin_097@mail.ru

Litvyakov Nikolay Vasilyevich, Doctor of Biological Sciences, Head of the Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of Russia Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University
SCOPUS: 6506850698
Researcher ID: C-3263-2012
ORCID ID: 0000-0002-0714-8927
SPIN: 2546-0181
E-mail: nvlitv72@yandex.ru

Markovich Vitaliy Aleksandrovich, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0002-7599-1211
SPIN: 2954-8330
Author ID: 968514
E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Urmonov Umidzhon Butabekovich, Postgraduate Student, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0003-2804-4227
SPIN: 7150-7291
E-mail: Urmonovub@oncology.tomsk.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
The research was carried out with the grant support of the Foundation for the Advancement of Small Businesses in Science and Technology within the framework of the Youth Science and Innovation Competition program (contract (agreement) № 11783 SI/2017 of July 3, 2017).

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Rodionov Evgeniy Olegovich
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University

634009, Russian Federation, Tomsk, lane Kooperativniy, 5
Tel.: +7 (952) 8894663
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: REO, MSV, TSA, LNV
Data collection: ЕЛА, ТММ, ДИВ, МВА, УУБ
Statistical analysis: ТММ, МВА, УУБ
Analysis and interpretation: MSV, ЕЛА, ТММ, ДИВ, МВА, УУБ
Writing the article: РЕО
Critical revision of the article: MSV, ЕЛА, ТСА, ЛНВ
Overall responsibility: РЕО

Submitted 08.05.2019
Accepted 26.09.2019

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА И ЛЕФЛУНОМИДА У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЩАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, ОСНОВАННОГО НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ «TREAT TO TARGET»

С.Б. БЕКМУРОДЗОДА, К.О. ШАРИФОВ, М.М. МАДЖОНОВА, Ё.У. САИДОВ, Х.Р. МАХМУДОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить и оценить в сравнительном аспекте эффективность метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), имеющих индикаторы неблагоприятного прогноза, в рамках стратегии «Treat to target – T2T».

Материал и методы: проведены мониторинг и сравнительная оценка эффективности терапии современных базисных противовоспалительных препаратов у 104 пациентов с активным РА, которые в зависимости от характера проводимой терапии были рандомизированы и распределены на три группы: I (n=34) – группа методжекта (МТЖ), II (n=36) – группа МТ и III (n=34) – группа ЛЕФ.

Результаты: на фоне терапии МТЖ, МТ и ЛЕФ у обследованных пациентов наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) снижение как клинико-лабораторных показателей активности РА, так и уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа – ФНО α , интерлейкин-6 – ИЛ-6), положительные результаты которых наиболее ярко были представлены у больных группы МТЖ. К моменту завершения исследования (через 12 месяцев) у большинства пациентов достигнута конечная цель терапии – состояние низкой активности заболевания/ремиссии – и этот показатель по I, II и III группам составил 78,2%, 73,1% и 44% соответственно.

Заключение: результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительном профиле эффективности/переносимости МТЖ, МТ и ЛЕФ в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии T2T.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, методжект, метотрексат, лефлуномид, лечение, стратегия «Treat to target».

Для цитирования: Бекмуродзода СБ, Шарифов КО, Маджонова ММ, Саидов ЁУ, Махмудов ХР. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии «Treat to target». *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):426-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-426-431>.

COMPARATIVE ANALYSIS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE AND LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE CONDITIONS OF CAREFUL CONTROL BASED ON PRINCIPLES OF «TREAT TO TARGET» STRATEGY

S.B. BEKMURODZODA, K.O. SHARIFOV, M.M. MADZHONOVA, YO.U. SAIDOV, KH.R. MAKHMUDOV

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study and evaluate in a comparative aspect the effectiveness of methotrexate (MT) and leflunomide (LEF) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) who have indicators of adverse «Treat to target – T2T» strategy.

Methods: Monitoring and comparative evaluation of the effectiveness of therapy of modern basic anti-inflammatory drugs in 104 patients with active RA, which, depending on the character of the therapy was randomized and divided into three groups: I (n=34) – Methotrexate group (MTJ), II (n=36) – MT group and III (n=34) – LEF group.

Results: Against the background of the therapy of MTJ, MT and LEF, the patients surveyed showed a statistically significant decrease in both clinical-laboratory activity indicators of RA and the level of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha – TNF α , interleukin-6 – IL-6), the positive results of which were most vividly represented in patients of the MTJ group. By the time the study is completed (after 12 months), most patients have achieved the ultimate goal of therapy – a state of low disease activity/remission – and this figure, for I, II and III groups consisted of 78.2%, 73.1% and 44% respectively.

Conclusions: The results of the study show a satisfactory performance/tolerability profile of MTJ, MT and LEF in an intensive mode in conditions of close scrutiny based on T2T strategy.

Keywords: Rheumatoid arthritis, methotrexate, leflunomide, treatment, T2T strategy.

For citation: Bekmurodzoda SB, Sharifov KO, Madzhonova MM, Saidov YoU, Makhmudov KhR. Sravnitel'nyy analiz i otsenka effektivnosti primeneniya metotreksata i leflunomida u bol'nykh aktivnym revmatoidnym artritom v usloviyakh tshchatel'nogo kontrolya, osnovannogo na printsipakh strategii «Treat to target» [Comparative analysis and evaluation of the effectiveness of methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis in the conditions of careful control based on principles of «Treat to target» strategy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):426-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-426-431>.

ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии одним из важнейших и общепризнанных принципов фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), основанной на стратегии T2T, является раннее

эффективное и более агрессивное лечение заболевания с широким применением современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего – инъекционной формы метотрексата (МТ) – методжекта (МТЖ) – и лефлуномида (ЛЕФ),

а также различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1-4].

Стратегия «Лечение до достижения цели» (Т2Т), основанная на достижениях научного прогресса и многочисленных результатах лечения больных с РА, получила широкое распространение в медицинской практике по всему миру [5-8]. В этой связи, активное внедрение в практическую ревматологию рекомендаций стратегии Т2Т является актуальной задачей. Однако на сегодняшний день в литературе можно встретить единичные данные о применении основных принципов и рекомендации новой стратегии в клинической практике [9-11]. Несмотря на указанный факт, большинство учёных отмечает большую значимость применения стратегии Т2Т и необходимость её полного изучения с проведением сравнительного анализа с классическими способами лечения пациентов с РА [6, 9, 10, 12].

В контексте имплементации основных принципов стратегии Т2Т в практическую ревматологию большинство исследователей рассматривает МТ и ЛЕФ в качестве препаратов «первого ряда», и данное утверждение нашло своё отражение в рекомендациях American College of Rheumatology (ACR), European League Against Rheumatism (EULAR) и Ассоциации ревматологов РФ [4, 13]. Наряду с этим, некоторые аспекты лечения пациентов с РА по данной стратегии, в частности, отличительные особенности при использовании МТ и ЛЕФ, остаются не до конца решёнными и, по-прежнему, являются объектом интенсивного изучения современных исследователей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сравнительно оценить эффективность МТ и ЛЕФ у пациентов с активным РА, имеющих индикаторы неблагоприятного прогноза, в рамках стратегии Т2Т.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 104 больных с достоверным активным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.; n=25) и развёрнутым РА (по критериям ACR, 1987; n=79). Все пациенты были рандомизированы и распределены на 3 группы:

- I группа (n=34) – пациенты, которым в виде первого базисного противовоспалительного препарата подкожно применялся методжент (МТЖ, MEDAC, Германия) при начальной дозировке 10 мг еженедельно с интенсивным повышением дозировки до 20-25 мг в неделю;
- II группа (n=36) – пациенты, у которых метотрексат назначался перорально при начальной дозировке 7,5 мг

в неделю с аналогичным повышением дозировки до 20-25 мг в неделю;

- III группа (n=34) – больные, у которых первым базисным противовоспалительным препаратом являлся генерик ЛЕФ – багеда (Турция), который назначался по традиционной схеме: по 100 мг в день в течение 3 суток, после чего дозировку повышали до 20 мг в день.

Клиническая характеристика больных с РА и данные их иммунологического исследования приведены в табл. 1.

Среди пациентов с ревматоидным артритом преобладали женщины с положительными результатами серологического исследования на ревмофакторы (РФ) и по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Следует отметить, что у данных пациентов ещё до начала лечения наблюдалась умеренная либо повышенная интенсивность ревматоидного артрита, соответствующего по рентгенологическим данным II и III стадиям, II функциональному классу (ФК), при этом отмечалось умеренное нарушение жизнедеятельности. Исследуемые группы были сопоставимы по всем клинико-лабораторным и инструментальным характеристикам заболевания.

В рамках протокола данного исследования, помимо стандартных клинико-лабораторных методов, с целью иммунологического мониторинга, проводилось изучение следующих биомаркёров:

- уровня РФ и АЦЦП;
- содержания провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) интерлейкина-6 (ИЛ-6);
- концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- параметров гуморального (концентрация IgA, IgM, IgG) и клеточного (CD4⁺, CD8⁺) иммунитета.

Клинико-лабораторные показатели (число болезненных и воспалённых суставов (ЧБС, ЧВС), СОЭ, СРБ) активности РА и иммунологические параметры крови анализировались и оценивались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем – на фоне проводимой терапии каждые 3 месяца (через 3, 6 и 12 месяцев). Основными инструментами с целью мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии являлись: индекс Disease Activity Score (DAS28) и современные упрощённые индексы активности РА – Clinical Disease Activity Index (CDAI) и Simple Disease Activity Index (SDAI) [14, 15].

Через 3 месяца от момента начала терапии все пациенты были распределены на две группы в зависимости от результатов лечения. В первую группу были отнесены пациенты с положительными результатами терапии препаратами МТЖ, МТ и ЛЕФ; при этом, лечение продолжалось дальше. Во вторую группу во-

Таблица 1 Клинические показатели у больных с РА до начала лечения, (Me [25q; 75q])

Показатель	I (n=34)	II (n=36)	III (n=34)
Мужчины, n (%)	5 (14,7)	6 (16,6)	7 (20,5)
Женщины, n (%)	29 (85,3)	30 (83,4)	27 (79,5)
Возраст, годы	56,4 [24; 66]	52,5 [22; 63]	52,2 [22; 58]
ФК (I/II/III/IV), %	4,1/18,3/9,3/1,6	3,9/19,8/10,1/1,7	3,8/17,5/8,3/1,5
IgM РФ+, n (%)	29 (85,3)	27 (74,8)	30 (88,2)
АЦЦП+, n (%)	33 (91,4)	31 (85,9)	29 (85,3)
DAS28, баллы	5,7 [4,2; 7,1]	5,1 [3,9; 6,4]	5,5 [4,4; 5,8]
SDAI, баллы	30,6 [16,8; 42,3]	29,8 [17,4; 40,2]	29,4 [14,6; 38,9]
CDAI, баллы	26,8 [14,7; 36,4]	24,2 [13,6; 35,8]	24,6 [15,1; 34,6]
Степень активности РА (II/III), n (%)	14 (41,2)/20 (58,8)	12 (33,4)/24 (66,6)	15 (44,1)/19 (55,9)

Таблица 2 Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных I группы (Ме [25q; 75q], n=34)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
ФНО-α, пг/мл	5,3 [4,7; 5,8]	2,6 [2,4; 3,4]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,6 [6,1; 7,5]	2,1 [2,0; 2,5]	<0,001
CD4 ⁺ , %	248,4 [232,3; 254,3]	204,6 [198,6; 220,6]	<0,001
CD8 ⁺ , %	162,4 [148,2; 166,8]	124,2 [118,8; 134,3]	<0,001
Ig A, мг/%	1525,6 [1488,3; 1538,7]	1404,3 [1394,5; 1430,2]	<0,001
Ig M, мг/%	45,8 [39,2; 48,6]	28,7 [26,4; 38,4]	<0,001
Ig G, мг/%	28,5 [22,4; 29,2]	18,6 [16,5; 22,4]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между исходными данными и спустя 12 месяцев (по Т-критерию Вилкоксона)

шли больные с отрицательными результатами проводимой терапии, в этом случае в схему лечения добавлялся второй БПВП – плаквенил в дозе 0,2 г в сутки.

Наряду с приёмом БПВП, все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты в общепринятых терапевтических дозах, а определённая часть больных (17,3%) – глюкокортикоиды в дозе >10 мг/сутки в пересчёте на преднизолон. В первые 1,5-2 недели все обследованные пациенты проходили полный курс обучения в рамках школы здоровья «Ревматоидный артрит».

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. По причине отличия распределения от нормального, полученные данные были описаны в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха [25q; 75q]. Для оценки статистической значимости различий показателей между двумя зависимыми группами использовали Т-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что в первые 3 месяца терапии все три исследуемые схемы с применением МТЖ, МТ и ЛЕФ у пациентов I, II и III групп демонстрировали статистически значимое (p<0,05-0,001) снижение общепринятых клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА (ЧБС, ЧВС, СОЭ и СРБ). Полученная положительная динамика вышеперечисленных показателей активности РА сохранялась в течение всего последующего периода наблюдения. В момент завершения исследования (через 12 месяцев) положительные сдвиги изучаемых показателей активности РА наиболее ярко были представлены у пациентов I группы (МТЖ) по сравнению с больными

II (МТ) и III (ЛЕФ) групп, что согласуется с данными современных исследователей [9, 10, 16].

С учётом ключевой роли таких провоспалительных цитокинов, как ФНОα и ИЛ-6 в патогенезе РА, в процессе активной контролируемой терапии пациентов I группы нам особенно важным представлялось изучить и оценить влияние МТЖ на уровни указанных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) и ряд показателей гуморального и клеточного иммунитета (IgA, IgM, IgG, CD4⁺, CD8⁺) (табл. 2).

Исходно у обследованных больных уровни как ФНО-α и ИЛ-6, так и всех изучаемых параметров гуморального и клеточного иммунитета статистически значимо (p<0,05-0,001) превышали нормальные значения.

В момент завершения исследования (через 12 месяцев) на фоне монотерапии МТЖ и у части пациентов (n=16) в сочетании с плаквенилом было установлено статистически значимое (p<0,05-0,001) снижение уровня практически всех изучаемых иммунологических параметров. Полученные результаты и данные литературы показывают, что МТЖ, наряду с собственной противовоспалительной активностью [9, 11, 17], о чём свидетельствует достоверное снижение клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА в первые 3 месяцев терапии, демонстрирует и достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность [11, 17, 18].

Следующими объектами анализа и оценки у пациентов I, II и III групп являлись оценка динамики общей активности РА на фоне проводимой терапии по индексам SDAI, CDAI и DAS28. Результаты анализа и оценки динамики общей активности РА по указанным индексам на фоне активной противовоспалительной терапии показали, что в момент завершения исследования (через 12 месяцев) у подавляющего большинства пациентов во всех трёх группах значение индексов SDAI (73,8%, 68,3% и 61,8% соответственно), CDAI (78,2%, 72,6% и 63,7% соответственно) и DAS28 (78,2%, 73,1% и 44,2% соответственно), было эквивалент-

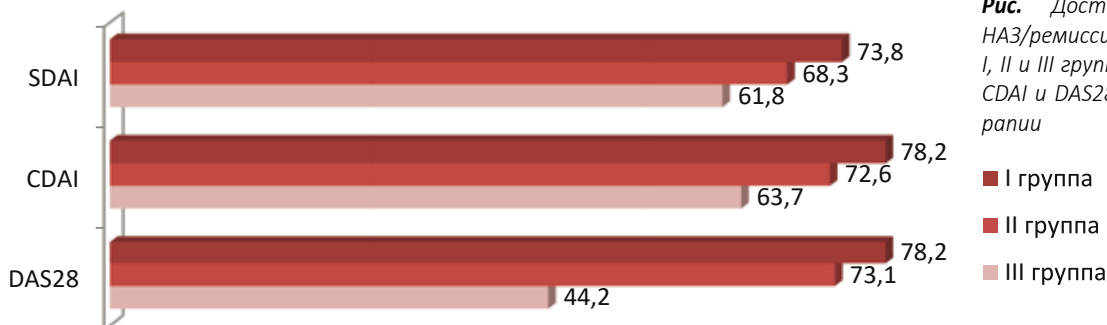


Рис. Достижение состояния НАЗ/ремиссия (%) у пациентов I, II и III групп по индексам SDAI, CDAI и DAS28 к 12 месяцам терапии

но состоянию низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии (рис.).

Итоговые результаты настоящего исследования и данные литературы [4, 9, 10, 12, 16] показывают, что суммарная частота достижения состояния ремиссии в момент завершения исследования была значительно выше у пациентов I группы (47,1%) по сравнению с пациентами II (36,6%) и III (26,5%) групп.

У пациентов I, II и III групп на фоне комбинированной терапии МТЖ, МТ и ЛЕФ в сочетании с плаквенилом к 12 месяцам терапии нами было зарегистрировано заметное увеличение количества больных, достигших состояния НАЗ – 32,3%, 30,5% и 26,4% соответственно. Подобные результаты ранее получены и другими исследователями [6, 10, 16]. В связи с малодоступностью ГИБП пациентам с активным РА дополнительное применение

второго БВП (плаквенила) является своего рода альтернативным способом лечения рефрактерных форм заболевания, что согласуется с данными других исследований [5, 9, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты указывают на достаточную эффективность препаратов МТЖ, МТ и ЛЕФ, их хорошую переносимость при интенсивном режиме использования в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии Т2Т, что у большинства пациентов способствовало достижению конечной цели стратегии Т2Т – состояния НАЗ/ремиссия. При этом, пациенты принимавшие МТЖ, особенно в ранних стадиях РА, имеют более высокие шансы достигнуть конечной цели стратегии Т2Т.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>.
2. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
4. Чичасова НВ. Оценка эффективности и переносимости Лефлуномида (Элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):466-73. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>
5. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2015;9(1):84-92. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>.
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом. *Медицинский совет*. 2017;17:92-100. Available from: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-92-100>.
7. Wabe N, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee A, et al. Characterising deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0562-0>.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):775-82. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>.
10. Махмудов ХР, Саидов ЕУ. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита. *Вестник Авиценны*. 2015;4:126-32.
11. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Насонов Е.Л. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):254-62. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-254-62>.

REFERENCES

1. Nasonov EL. Problemy immunopatologii revmatoidnogo artrita: evolyutsiya bolezni [Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-94. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>.
2. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
4. Chichasova NV. Otsenka effektivnosti i perenosimosti Leflunomida (Elafra) u bol'nykh revmatoidnym artritom po dannym otkrytogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (Elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to the data of an open-label multicenter study]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):466-73. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>.
5. Karateev DE. Ostrye voprosy strategii lecheniya revmatoidnogo artrita [Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 9(1): 84-92. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>.
6. Karateev DE, Luchikhina EL. Sovremennye principy vedenie bol'nykh s revmatoidnym artritom [Modern principles of management of patients with rheumatoid arthritis]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;17:92-100. Available from: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-92-100>.
7. Wabe N, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee A, et al. Characterising deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0562-0>.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):775-82. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GI, Lukina GV, Kanonirova MA, i dr. Primenenie podkozhnoy formy metotreksata dlya lecheniya bol'nykh aktivnym revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: the REMARKA trial]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>.
10. Makhmudov KhR, Saidov YoU. Strategiya «Lechenie do dostizheniya tseli» v terapii revmatoidnogo artrita [Strategy "Treat to target" in the therapy of rheumatoid arthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;4:126-32.
11. Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. Dinamika urovney tsitokinov na fone terapii metotreksatom i adalimumabom u patsientov s rannim revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARKA study)].

12. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ, и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):164-70. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>.
13. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):138-50. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>.
14. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*. 2014;8(2):4-9.
15. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):623-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2559-5>.
16. Федоренко ЕВ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):162-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-33. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
18. Махмудов ХР, Саидов ЕУ, Зубайдов РН. Оценка эффективности применения Метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «treat to target» в реальной клинической практике. *Вестник Авиценны*. 2015;3:77-82.
19. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):254-62. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-254-62>.
20. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, Gorbunova YuN, Markelova EI, et al. Dinamika lipidnykh parametrov krovi u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom na fone protivorevmaticheskoy terapii, provodimoy po printsipu «Lechenie do dostizheniya tseli» (po dannym 18-mesyachnogo nablyudeniya) [Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):164-70. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>.
21. Nasonov EL. Rekomendatsii EULAR po diagnostike i lecheniyu rannego artrita: 2016 [The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(2):138-50. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>.
22. Olyunin YuA. Otsenka aktivnosti zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: rekomendatsii i praktika [Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014;8(2):4-9.
23. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):623-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2559-5>.
24. Fedorenko EV, Lukina GV, Sigidin YaA, Luchikhina EL, Karateev DE. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' sovremennykh metodov terapii rannego revmatoidnogo artrita [Comparative efficiency and tolerability of current therapies for early rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):162-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>.
25. Nasonov EL. Metotreksat pri revmatoidnom artrite – 2015: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-33. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
26. Makhmudov KhR, Saidov YoU, Zubaydov RN. Otsenka effektivnosti primeneniya Metotrexata u bol'nykh s revmatoidnym artritom v svete implementatsii strategii "treat to target" v real'noy klinicheskoy praktike [Evaluation of methotrexate use for patients with rheumatoid arthritis during implementation of "Treat to Target" strategy in real clinical practice]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:77-82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бекмуродзода Султон Бегмурод, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Author ID: 1041134
SPIN-код: 9530-8549
E-mail: bekmurods@mail.ru

Шарифов Кувватали Орифович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Маджонова Махваш Мирзоалиевна, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Саидов Ёр Умарович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Author ID: 844625
SPIN-код: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Махмудов Хайём Рузиевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Author ID: 720314
SPIN-код: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

AUTHOR INFORMATION

Bekmurodzoda Sul-ton Begmurod, Applicant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
Author ID: 1041134
SPIN: 9530-8549
E-mail: bekmurods@mail.ru

Sharifov Kuvvatoli Orifovich, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

Madjhonova Makhvash Mirzoalievna, Applicant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

Saidov Yor Umarovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
Author ID: 844625
SPIN: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Makhmudov Khayom Ruziboevich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
Author ID: 720314
SPIN: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

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

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

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

Саидов Ёр Умарович

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

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

Тел.: +992 (918) 694819

E-mail: erumarovich@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БСБ, СЁУ

Сбор материала: ШКО, МММ, МХР

Статистическая обработка данных: ШКО, МММ

Анализ полученных данных: БСБ, СЁУ, МХР

Подготовка текста: БСБ, МХР

Редактирование: СЁУ

Общая ответственность: СЁУ

Поступила

02.05.2019

Принята в печать

26.09.2019

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:**

Saidov Yor Umarovich

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

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

Tel.: +992 (918) 694819

E-mail: erumarovich@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BSB, SYoU

Data collection: ShKO, MMM, MKhR

Statistical analysis: ShKO, MMM

Analysis and interpretation: BSB, SYoU, MKhR

Writing the article: BSB, MKhR

Critical revision of the article: SYoU

Overall responsibility: SYoU

Submitted

02.05.2019

Accepted

26.09.2019

RELATIONSHIP BETWEEN ANEMIA AND HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.I. FEYSKHANOVA¹, E.V. SUKHORUKOVA², A.I. AKHMETZYANOVA¹

¹ Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Department of Rheumatology, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Objective: To determine the impact of anemia on the structural-geometrical condition of the heart in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: 154 patients with RA were included in the study: 37 patients with anemia (1st group) and 117 – without systemic manifestations of RA (2nd group). All patients underwent echocardiography.

Results: Both groups were comparable in age, sex, ratio of seropositive and seronegative patients. A comparative analysis of both groups revealed that in 1st group DAS28 was higher than in 2nd group ($p < 0.05$). The left ventricular myocardial mass index was higher in 1st group than in the 2nd group ($p < 0.05$). The same applies to the left ventricular end-diastolic diameter: in patients with anemia, it was more than in patients without it ($p < 0.05$). Our results suggest that patients with anemia often have a violation of diastolic myocardial function, which is accompanied by an increase in myocardial mass. The correlation analysis in both groups revealed a direct relationship between age and left ventricular mass index ($r = 0.62$, $p < 0.0005$), inverse relationship between age and E/a parameter of mitral valve ($r = -0.71$, $p < 0.00001$). In addition, in 1st group we revealed the inverse relationship between DAS28 and E/a parameter of tricuspid valve ($r = -0.43$, $p < 0.05$).

Conclusions: Thus, regardless of the presence of anemia, the patients with RA observed dependence of structural and functional changes in the heart of age: a violation of diastolic function of the left ventricle, an increase of the left ventricular myocardial mass index. However, in patients with anemia, an increase in the activity of the disease is accompanied by diastolic dysfunction of the right ventricle that requires correction in patient management process.

Keywords: Rheumatoid arthritis, anemia, echocardiography, diastolic dysfunction.

For citation: Feyskhanova LI, Sukhorukova EV, Akhmetzyanova AI. Relationship between anemia and heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):432-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-432-435>.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АНЕМИЕЙ И ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л.И. ФЕЙСХАНОВА¹, Е.В. СУХОРУКОВА², А.И. АХМЕТЗЯНОВА¹

¹ Кафедра госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Отделение ревматологии, Республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Цель: определить влияние анемии на структурно-геометрическое состояние сердца у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы: в исследование были включены 154 пациента с РА: 37 больных с анемией (I группа) и 117 – без системных проявлений РА (II группа). Все пациентам проведена эхокардиография.

Результаты: обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, соотношению серопозитивных и серонегативных пациентов. Сравнительный анализ обеих групп показал, что в I группе индекс DAS28 был выше, чем во II группе ($p < 0,05$). Индекс массы миокарда левого желудочка был выше в I группе по сравнению со II ($p < 0,05$). То же касалось и конечного диастолического размера левого желудочка: у пациентов с анемией он оказался больше, чем у пациентов без неё ($p < 0,05$). Наши результаты показали, что у пациентов с анемией часто наблюдается нарушение диастолической функции миокарда, которое сопровождается увеличением массы миокарда. Корреляционный анализ в обеих группах выявил прямую связь между возрастом и индексом массы левого желудочка ($r = 0,62$, $p < 0,0005$), обратную связь между возрастом и показателем E/a митрального клапана ($r = -0,71$, $p < 0,00001$). Кроме того, в I группе мы выявили обратную зависимость между DAS28 и параметром E/a трикуспидального клапана ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

Заключение: таким образом, независимо от наличия анемии, у пациентов с РА наблюдается зависимость структурных и функциональных изменений сердца от возраста: нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Однако у пациентов с анемией увеличение активности заболевания сопровождается диастолической дисфункцией правого желудочка, что требует коррекции в тактике ведения пациента.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, эхокардиография, диастолическая дисфункция.

Для цитирования: Feyskhanova LI, Sukhorukova EV, Akhmetzyanova AI. Relationship between anemia and heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):432-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-432-435>

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease characterized by damage of musculoskeletal system, and this disease is often accompanied by various systemic, extra-articular manifestations (EAM). Presence of EAM of RA occurs in more severe disease [1]. EAM of RA can occur at any age after onset [2]. And also, EAM of RA are still a major mortality risk factor for patients [3]. One of these

manifestations is anemia. It is important to know hemoglobin level, because using this we can predict disease activity in RA patients which can guide us for proper management to prevent further disease progression [4].

The most common pathogenetic variant of anemia is anemia of chronic diseases, which can be considered as a systemic manifestation of RA, because it is a consequence of inflammatory process. The anemia of chronic disease (ACD) refers to the impaired

production of erythrocytes associated with chronic inflammatory status, including autoimmune diseases [5, 6]. The actions of several pro- and anti-inflammatory cytokines and hormones produce the suppression of erythropoiesis [7]. This problem is topical, because anemia can independently impact on morbidity and mortality in patients with conditions associated with ACD as well as affecting quality of life [8].

The second most common variant is iron deficiency anemia, which is widely spread in the world, regardless of the main disease. Aplastic anemia as a result of depression of blood formation when patient uses cytostatic therapy and megaloblastic anemia as a result of vitamin B12 deficiency and/or folic acid deficiency are less common [9].

It is known that patients with RA have a higher risk of coronary heart disease and sudden cardiac death [10-12]. Chronic inflammation plays a pivotal role in this increased risk [11]. Some authors associate it with the heart failure (HF), however, the real reason of myocardial dysfunction leading to HF in RA described in a few publications [13-15]. RA is associated with increased LV mass [3]. The nature of impairments in left ventricular (LV) function is complex, pathologic LV remodeling in patients with RA may contribute to impaired LV filling, resulting in the subsequent progression of myocardial dysfunction and the ultimate development of HF [11].

The relevance of the study is that in the literature there is a few information regarding the effects of anemia [17, 18] and rheumatoid arthritis [11, 19] on structural-geometric condition of the myocardium, but there is no data about effects of anemia and RA together on the structural-geometric remodeling of myocardium.

The aim of our research was to determine the effect of anemia on the structural-geometric condition of the heart in patients with rheumatoid arthritis.

MATERIALS AND METHODS

154 patients suffering from RA involved in our research. 37 people were diagnosed with mild or moderate anemia (1st group), and 117 people did not have systemic manifestations of RA (2nd group). The diagnostic criterion for anemia was a decrease of hemoglobin concentration in the blood to less than 130 g/l in men and less than 120 g/l in women.

Inclusion criteria were:

- Patients have 1st degree of arterial hypertension, lasting less than 1 year, or they have not arterial hypertension.
- In the history-cases there are no data on the presence of diseases that could lead to anemia.
- Patients have not coronary artery disease, heart valve defects and other diseases that could lead to structural-

geometric remodeling of the myocardium except anemia and rheumatoid arthritis in their history-cases.

- The group of patients with anemia included only persons with 1st degree of anemia (Hb \geq 91 g/l).
- Patients have not extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis except anemia.
- Patients with certain duration of rheumatoid arthritis from 5 to 6 years.

RA activity was assessed by the disease activity index DAS28. In addition to routine laboratory tests, all patients had blood test to determine the level of circulating immune complexes (CIC) and anti-MCV (antibodies to modified citrullinated vimentin) in serum, as well as echocardiography.

It is known that RA is characterized by presence of antibodies, including rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) and anti-MCV. The specificity of the analysis for anti-MCV is about 98%. In RA, it is comparable to the specificity of ACCP test (specificity is about 92-98%) and much higher than specificity of rheumatoid factor (specificity of 70%). Due to this advantage, this analysis was included in the diagnostic criteria of RA in 2010 [17].

Using the echocardiography, we performed standard examinations of the left ventricular mass index (LVMI), the relative wall thickness of the left ventricle (RWT), the Simpson ejection fraction (EF), left ventricular end-diastolic diameter (LVED), E/a parameters of mitral and tricuspid valves, where E/a is the ratio of the speeds of early and late filling of the ventricles.

Statistical analysis was performed with "Statistica 10.0 for Windows". Taking into account differences of the data distribution from the normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U test, and also Spearman's rank correlation and Fisher's exact test were used to compare the parameters of the studied groups. Differences were considered significant at a value of $p < 0.05$. Descriptive characteristics are given as medians, 25 and 75 percentiles.

RESULTS AND DISCUSSION

Characteristics of patients are presented in Table 1. Both groups were comparable in terms of age, sex, ratio of seropositive and seronegative patients. However, in comparing the percentage of people with different radiological stages of the disease, it turned out that patients with 3-4 stages ($p < 0.05$) predominate in the 1st group.

In the comparative analysis of both groups, it was found that in the 1st group level of disease activity, determined by DAS28, was higher than in the 2nd group ($p < 0.05$). According to the results of echocardiography, the LVMI was higher in the 1st group than in the group without systemic manifestations of RA ($p < 0.05$). The same applies to the LVED: in patients with anemia, it was higher than in patients without it ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 1 Characteristics of the groups of patients with anemia and without systemic manifestations of RA

Patients with RA	With anemia	Without systemic manifestations
Age (years)	54 [45; 62]	54 [47; 59]
Gender, female/male (%)	91.9/8.1	81.2/18.8
Seropositivity +/- (%)	81.8/18.2	77.8/22.2
X-ray stages of RA (%)		
1	0	0
2	16.2	33.4
3	37.8	33.3
4	46.0	33.3

Table 2 Levels of DAS28 index, CIC, anti-MCV and parameters of echocardiography in patients with anemia and without systemic manifestations of RA

Patients with RA	With anemia	Without systemic manifestations
DAS28	5.88 [5.12; 6.5]*	5.4 [4.84; 5.71]*
CIC	121 [93; 257]	167.5 [109.5; 196]
anti-MCV	3561.9 [359.3; 7000]	671.4 [167.3; 6000]
LVMI	105 [90; 122]*	89.4 [79; 107.2]*
RWT	0.37 [0.35; 0.41]	0.37 [0.34; 0.43]
E/a parameter of mitral valve	1.085 [0.75; 1.25]	0.87 [0.72; 1.25]
E/a parameter of tricuspid valve	1.31[1.17; 1.41]	1.21 [1.03; 1.36]
LVED	4.8 [4.4; 5.15]*	4.5 [4.2; 4.85]*
EF	66 [62; 68]	66 [63; 68]

* – p<0.05

Our results evidence that anemia is more common in patients with late (third to fourth) X-ray stages of RA and is accompanied by increase in the activity of the main disease. According to the results of echocardiography, it is important to notice that in patients with anemia a violation of the diastolic function of the myocardium, which is accompanied by an increase in myocardial mass, is more often.

In correlation analysis in the 1st group we found a direct correlation between age and the LVMI ($r=0.62$, $p<0.0005$), between age and the LVED ($r=0.37$, $p<0.05$). We also found a negative correlation between age and E/a parameter of mitral valve ($r=-0.71$, $p<0.00001$), between DAS28 index and E/a parameter of tricuspid valve ($r=-0.43$, $p<0.05$), between anti-MCV level and the E/a parameter of mitral valve ($r=-0.9$, $p<0.05$).

In the group of patients without systemic manifestations, we found a direct correlation between age and LVMI ($r=0.46$, $p<0.0001$), between age and relative wall thickness ($r=0.43$, $p<0.0005$), and also the negative correlation between age and E/a parameters of the mitral and tricuspid valves ($r=-0.55$, $p<0.00001$; $r=-0.27$, $p<0.05$ respectively).

The results of the correlation analysis indicated that, regardless of the anemia presence in patients with RA, the structural-geometric changes of the heart depend on age: LVMI is increased, and the diastolic function of the left ventricle is impaired. At the same time, in patients with anemia, increase of the activity of RA entails a worsening in the diastolic function of the right ventricle, and increase of anti-MCV level correlates with diastolic dysfunction of the left ventricle.

In many studies, it has been found that anemia take part in remodeling of the left part of the heart [20, 21], the same results have researches on RA [22-24]. However, in our research, we found that combination of anemia and RA leads to remodeling of the right part of the heart, which has big practical importance in clinical management of patients.

We conclude that increase of the disease activity in patients with RA and anemia evidenced a tendency to worsen diastolic myocardial dysfunction, what is more not only of the left ventricle, but also of the right ventricle. Thereby, in this group of patients it is advisable to control the activity of the disease more strictly, using the whole arsenal of modern medicaments, and the frequency of echocardiography to monitor myocardium condition.

REFERENCES

- Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. *Med Int Mex*. 2016;32(6):607-11.
- Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *A Journal of Clinical Medicine*. 2010;5(4):286-91.
- Bonfiglioli KR, Carriço H, Mota L, Vargas-Santos AB, Albuquerque C, Giorgi R, et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis in a large cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:301.
- Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. Hematological parameters and disease activity in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(1):EC01-EC04.
- Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *American Society of Hematology*. 2015;1:14-8.
- Poggiali E, De Amicis MM, Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25:12-7.
- Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26:1-9.
- Cullis J. Anaemia of chronic disease. *Clinical Medicine*. 2013;13(2):193-6.
- Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger P, Finckh A. Anaemia may add information to standardized disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691-6.
- Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*. 2018;8:5867. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24323-0>.
- Myasoedova E, Davis JM III, Crowson CS, Roger VL, Karon BL, Borgeson DD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(7):1713-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.37949>.
- Erhayiem B, Bissell L-A, McDiarmid AK, Swoboda PP, Kidambi A, Ripley DP, et al. Abnormal left ventricular geometry is prevalent in asymptomatic patients with established rheumatoid arthritis compared with those with early disease and healthy controls. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1):297.
- Kobayashi H, Hirano M, Yoneyama K, Nakajima Y. Left ventricular morphology and function in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms, using a cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1): 378.
- Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, Post W, Blumenthal RS, Bluemke D, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis,

- as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(4):940-51. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.27349>.
15. Khalid U, Egeberg A, Ahlehoff O, Lane D, Gislason GH, Lip GYH, Hansen PR. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e007227. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007227>.
 16. Kuna AT. Mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):66-73.
 17. Kopylov FY, Shekochikhin DY. Anemia in cardiology practice. *Difficult Patient*. 2011;9(4):16-22.
 18. Murkamilov IT, Ayipova DA, Ibragimov AA, Usupbaev DA, Kaliev R. Effects of renal anemia on heart restructuring processes in chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):74-8.
 19. Polyakova SA, Ruskin TA. Structural and functional state of the left ventricular myocardium in women of reproductive age with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2013;1:41-6.
 20. Goncharova EV, Govorin AV, Chistyakova MV. Features of the formation of anemic cardiomyopathy in patients with chronic iron deficiency anemia in the Zabaikal region. *Far-Eastern Medical Journal*. 2014;1:10-4.
 21. Vertkin AL, Khovasova NO, Laryushkina ED, Shamaeva KI. Patient with anemia at outpatient admission. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):67-77.
 22. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Left ventricular hypertrophy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(3):29.
 23. Jukova NV. The prevalence of concomitant diseases among in-patients on the subject of rheumatic gout. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2010;2:19-21.
 24. Arshin EV, Tuev AV, Shchekotov VV. Left ventricular remodeling and diastolic function in patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;3:32-7.

AUTHOR INFORMATION

Feyskhanova Lyutsiya Iskhakovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-7830-5283

Sukhorukova Elena Vasilievna, Doctor, Department of Rheumatology, Republican Clinical Hospital

ORCID ID: 0000-0001-6274-4636

Akhmetzyanova Aygul Ildarovna, student of Kazan State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2724-5115

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Feyskhanova Lyutsiya Iskhakovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University

420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str, 49

Tel.: +7 (917) 2752166

E-mail: ljuts@rambler.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: FLI

Data collection: SEV, AAI

Statistical analysis: SEV

Analysis and interpretation: FLI, SEV

Writing the article: FLI, AAI

Critical revision of the article: FLI, AAI

Overall responsibility: FLI

Submitted

06.03.2019

Accepted

26.09.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фейсханова Люция Исхаковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0001-7830-5283

Сухорукова Елена Васильевна, врач ревматологического отделения, Республиканская клиническая больница

ORCID ID: 0000-0001-6274-4636

Ахметзянова Айгуль Илдаровна, студентка, Казанский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-2724-5115

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:

Фейсханова Люция Исхаковна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бултерова, 49

Тел.: +7 (917) 2752166

E-mail: ljuts@rambler.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ФЛИ

Сбор материала: SEV, AAI

Статистическая обработка данных: SEV

Анализ полученных данных: ФЛИ, SEV

Подготовка текста: ФЛИ, AAI

Редактирование: ФЛИ, AAI

Общая ответственность: ФЛИ

Поступила

06.03.2019

Принята в печать

26.09.2019

БЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ – ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д.Р. РАДЖАБОВ¹, Д.Д. СУЛТАНОВ¹, Ф.М. МАХМАДАЛИЗОДА²

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

² Городской медицинский центр № 2 им. академика К.Т. Таджиева, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: оценка эффективности консервативного лечения больных в остром периоде тромбоза глубоких вен (ТГВ) изучением течения посттромботической болезни (ПТБ) в ближайшем и отдалённом сроках наблюдения.

Материал и методы: проанализированы результаты обследования и лечения 105 больных с ТГВ нижних конечностей за период с 2015 по 2018 годы. Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В первую (основную) группу вошли 40 больных, которым проводилось лечение по разработанной нами новой схеме лечения. В этой группе больные обследовались и лечились стационарно у ангиохирурга в условиях сосудистого отделения РНЦССХ. Во вторую (контрольную) группу были включены 65 больных, которые получали лечение в амбулаторных условиях или в других лечебно-профилактических учреждениях без участия специалиста.

Результаты: в основной группе больных наблюдалась стойкая гипокоагуляция в пределах допустимого уровня, отмечалось уменьшение отёка и напряжения конечности, уменьшился болевой синдром, устранился вторичный спазм периферических артерий. Кроме того, в данной группе были отмечены более ранние (до 3 месяцев) признаки реканализации тромбированных сегментов глубоких вен нижних конечностей. К концу второго года реканализация различной степени отмечалась у 86,4% (против 61% в контрольной группе), что способствовало более лёгкому течению ПТБ. Во многом именно степень реканализации определяла тяжесть течения ПТБ. В контрольной группе в остром периоде ТГВ не получили лечение вообще – 13 больных, амбулаторное лечение у разных специалистов прошли 27, остальные 25 лечились стационарно в общехирургических или других отделениях. Терапию, которую получали больные контрольной группы без надлежащего контроля свертывающей системы крови и в последующем без проведения реабилитационных мер можно расценить как неоптимальное ведение больных. Обследование, проведённое а отдалённые сроки при первичном обращении к сосудистому хирургу, показало худшие результаты по сравнению с основной группой. Так, у 39% пациентов сохранилась окклюзия тромбированного венозного сегмента, что было значительно выше средних показателей. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в этой группе отмечалось замедление реканализации глубоких вен нижних конечностей, очевидно, по причине малоэффективности полученного лечения в остром периоде, что и способствовало более тяжёлому течению ПТБ.

Заключение: благоприятное и относительно лёгкое течение ПТБ отмечено в основной группе, тогда как в контрольной группе преобладали больные с тяжёлым течением. При этом окклюзионные формы отмечались у 39% больных контрольной и у 13,6% больных в основной группе.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, посттромботическая болезнь, хроническая венозная недостаточность, тромбозомболия лёгочной артерии, дуплексное сканирование.

Для цитирования: Раджабов ДР, Султанов ДД, Махмадализода ФМ. Благоприятное течение посттромботической болезни – показатель эффективности лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):436-42. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-436-442>.

FAVORABLE CLINICAL COURSE OF POSTTHROMBOTIC SYNDROME – THE INDICATOR OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS

D.R. RADZHABOV¹, D.D. SULTANOV¹, F.M. MAKHMADALIZODA²

¹ Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² City Medical Center № 2 named after academician K.T. Tadzhiyev, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Evaluation of the effectiveness of conservative treatment of patients in the acute period of deep vein thrombosis (DVT) by exploring the course of the postthrombotic syndrome (PTS) in the short and long term observation.

Methods: Analyzed the results of the examination and treatment of 105 patients with DVT of lower limbs between the period of 2015 and 2018. Patients were divided into two groups. The first (main) group included 40 patients who were treated under the new treatment regimen developed by us. In this group, patients were examined and treated inpatient by an angiologist in the conditions of the Vascular Surgery Department. The second (control) group included 65 patients who received treatment in outpatient settings or other prevention facilities without the involvement of a specialist.

Results: In the main group, there was persistent hypocoagulation within the acceptable level, there was a decrease in swelling and tension of the limb, decreased pain syndrome, eliminated secondary spasm of peripheral arteries. In addition, earlier (up to 3 months) signs of rechanneling of the blood-plated segments of the deep veins of the lower limbs were observed in this group. By the end of the second year, recanalization of varying degrees was in 86.4% (against 61% in the control group), which contributed to the easier flow of PTS. In many ways, it was the degree of recanalization that determined the severity of the PTD. In the control group in the acute period of DVT did not receive treatment at all – 13 patients, outpatient treatment in different specialists were 27, the remaining 25 were treated in the non-specialized hospital of other divisions. The therapy that was given by patients of the control group without proper control of the clotting system of blood and subsequently without rehabilitation measures can be regarded as not optimal management of patients. The examination conducted in the long term with the initial treatment of a vascular surgeon showed worse results compared to the main group. Thus, 39% of patients retained occlusion of the thrombosed venous segment, that was significantly above the average. This fact indicates that this group has seen a slowdown in the rechanneling of the deep veins of the lower limbs, apparently due to the inefficiency of the obtained acute treatment, which contributed to the more severe current of PTS.

Conclusions: The favorable and relatively mild clinical course of PTS was observed in the main group, whereas the control group was dominated by patients with severe currents. At the same time, occlusive forms were observed in 39% of patients in the control and in 13.6% of patients in the main group.

Keywords: Deep vein thrombosis, postthrombotic syndrome, chronic venous insufficiency, pulmonary artery thromboembolism, duplex scan.

For citation: Radzhabov DR, Sultanov DD, Makhmalalozoda FM. Blagopriyatnoe techenie posttromboticheskoy bolezni – pokazatel' effektivnosti lecheniya ostrogo tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostey [Favorable clinical course of postthrombotic syndrome – the indicator of the effectiveness of treatment of deep vein thrombosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):436-42. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-436-442>.

ВВЕДЕНИЕ

Как показывают многолетние наблюдения, проблема тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в Республике Таджикистан на сегодняшний день является одной из актуальнейших для ангиохирургов, так как она имеет неуклонно растущую тенденцию [1, 2]. Исследованиями показано, что ТГВ в структуре сосудистых заболеваний, с которыми госпитализируются пациенты в сосудистое отделение, занимает одно из ведущих мест [3, 4]. Важно отметить, что не все больные с ТГВ из отдалённых регионов республики получают в остром периоде квалифицированное лечение у специалиста. Изучение анамнеза пациентов с посттромботической болезнью (ПТБ) при их обращении в Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ) показало, что в остром периоде больные лечились либо амбулаторно, либо стационарно в разных лечебных отделениях без участия специалиста. Реабилитационную терапию после выписки из стационара пациенты вообще не получали. Среди данной категории больных, как указывают и другие авторы [5, 6], преобладали обтурационные формы ПТБ с тяжёлым осложнённым течением.

Позднее обращение больных с ТГВ нижних конечностей, несвоевременное и неполноценное лечение способствуют увеличению частоты одного из наиболее опасных для жизни больного осложнений – тромбозу лёгочной артерии (ТЭЛА). По данным ряда авторов, при качественной терапии частота ТЭЛА встречается лишь в 3,33% случаев [7-9]. Ежегодно в США фиксируется примерно 300000 смертей, связанных с ТЭЛА [10-12].

Тяжесть течения ПТБ зависит от качества и полноценности проведённой терапии в остром периоде [13, 14]. По статистическим данным, после перенесённого ТГВ у пациентов в 20-25% случаев наступает хроническая окклюзия магистральных вен, что приводит к развитию тяжёлой формы ХВН [15].

По данным сосудистого отделения РНЦССХ (2007), обтурационная форма ПТБ составляла 38% [1], что является весьма высоким показателем и зачастую обусловлено неполноценным, т.е., неоптимальным лечением в остром периоде ТГВ в разных стационарах врачами, недостаточно знакомыми со спецификой лечения подобных заболеваний. Немалое число больных с окклюзионными формами ПТБ не получали лечение вообще, а в лучшем случае – амбулаторное без участия специалиста. В прак-

тике сосудистого отделения РНЦССХ был разработан комплекс лечебных мероприятий, т.е. оптимизация лечения острого ТГВ [2], и были получены хорошие результаты. Эффективное консервативное лечение острого тромбоза обеспечивает благоприятное течение ПТБ и это мнение в литературе разделяет много авторов [16-19]. Усовершенствование способа консервативного лечения ТГВ и изучение ближайших и отдалённых результатов, оценка течения ПТБ явились целью настоящего исследования на промежуточном этапе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности консервативного лечения больных с острым ТГВ путём изучения течения ПТБ в ближайшем и отдалённом сроках наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обследования и лечения 40 стационарных больных с острым ТГВ и 65 амбулаторных пациентов с ПТБ нижних конечностей за период с 2015 по 2018 г.г. Возраст больных колебался от 18 до 70 лет, средний возраст составил 40±11,4 лет. Женщин было 59 (56,2%), мужчин – 46 (43,8%). Сведения о возрасте пациентов представлены в табл. 1. Предрасполагающими факторами развития ТГВ в обеих группах являлись: оперативные вмешательства на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и полости малого таза – у 27 (25,71%); послеродовый период и перенесённое кесарево сечение – у 23 (21,9%); химиотерапия по поводу онкологических заболеваний – у 17 (16,19%); травмы, потребовавшие иммобилизации конечности – у 11 (10,47%); гормонотерапия (заместительная и контрацептивная) – у 8 (7,61%); тромбофилия – у 4 (3,8%) и в 15 (14,28%) случаях причина не была установлена. Следует отметить, что у пациентов имелись различные сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (17%), сахарный диабет (12%), онкопатология (16%), ожирение (7%), анемии различного генеза (9%) (табл. 2).

Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В первой (основной) группе 40 больных обследовались и лечились стационарно в сосудистом отделении РНЦССХ. Они получали лечение по разработанной нами новой схеме,

Таблица 1 Возрастная структура больных (n=105)

Группы больных	Возраст больных					
	До 20 лет	20-30 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	Старше 60 лет
Основная, n=40	2	3	6	9	11	9
Контрольная, n=65	1	5	11	13	17	18
Всего, n=105	3	8	17	22	28	27

Таблица 2 Факторы риска и причины ТГВ в обеих группах (n=105)

Факторы риска и причины развития ТГВ	Основная группа	Контрольная группа	Всего
Мужчины	17	28	45
Женщины	23	37	60
Операции на органах брюшной полости, забрюшинного пространства	10	17	27
Послеродовой период и состояние после кесарева сечения	9	14	23
Химиотерапия по поводу онкологических заболеваний	6	11	17
Иммобилизация конечности по поводу травмы	4	7	11
Гормонотерапия	3	5	8
Тромбофилия	3	1	4
Причина не установлена	5	10	15
Итого	40	65	105

которая включала: постельный режим, когда диагностировался флотирующий тромб; при других видах – вначале полупостельный режим с ограничением, а далее с постепенным увеличением физической нагрузки; возвышенное положение и эластическое бинтование (компрессионный трикотаж II класса) больной конечности.

Для диагностики ТГВ использовался ультразвуковой сканер «Mindray DC-7» (China). Диагноз ТГВ подтверждался результатами цветového дуплексного сканирования (ЦДС), задача которого заключалась в выявлении тромба в просвете вены, уточнении его протяженности, локализации и характера (флотирующий, окклюзионный, пристеночный), для выбора дальнейшей тактики лечения. Кроме того, в процессе наблюдения, после острого периода тромбоза, осуществлялся динамический контроль над процессом реканализации. При этом фиксировались время появления первых признаков реканализации, её степень на различных тромбированных сегментах глубоких вен нижних конечностей, развитие коллатеральных путей оттока и наличие рефлюкса в реканализованных сегментах магистральных вен.

Медикаментозная терапия имела свои особенности: внутривенно вводился раствор латрена (состав: пентоксифилин 0,5 мг и другие вспомогательные вещества – натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, натрия лактат, вода для инъекций) в течение 5-6 дней; клексан назначался по 40 мг подкожно 2 раза в сутки в течение 6-7 суток в комбинации с антикоагулянтом непрямого действия варфарином (в низкой дозе – в среднем 2,5 мг в зависимости от массы тела 1 раз в сутки в течение 6 месяцев). Также назначались противовоспалительные средства и флеботоники: диклофенак натрия 3,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки, 5 дней и флебодиа 600 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки натошак в течение 30 дней. Местное лечение в виде компрессов с гепариновой мазью или гелем лиотон-1000 было обязательным на весь период нахождения больного в стационаре.

Кроме того, мы использовали паравазальное введение лекарственной смеси по проекции тромбированного сегмента

глубоких вен, в трёх заранее намеченных точках под контролем дуплексного сканирования. Указанная смесь состояла из: 30 мл 0,5% раствора новокаина; 8 мл гидрокортизона; 4 мл раствора лидазы; 5000 ЕД гепарина. За основу этой смеси взята ранее известная смесь Аскерханова.

Показаниями к применению данного способа явились: наличие паравазального инфильтрата в области тромбированных вен, болевой синдром в результате вовлечения в воспалительный процесс нервного ствола, артериальный спазм вследствие раздражения хеморецепторов артериальной стенки. Данный способ применялся с целью уменьшения воспалительного процесса, рассасывания инфильтрата, улучшения местного кровообращения, профилактики развития грубых рубцовых процессов вокруг воспалённой вены, устранения болевого синдрома и артериального спазма. Противопоказанием являлась непереносимость к лекарственным препаратам.

Динамические наблюдения больных проводились в течение 3 лет, как в остром, так и в реабилитационном периодах. Пациенты активно вызывались и обследовались через 1 месяц, и далее – через 3, 6, 12 месяцев. В последующем больные посещали нас 2 раза в год для контрольного осмотра и назначения очередного курса консервативной терапии.

Во вторую (контрольную) группу были включены 65 больных, которые получили лечение в амбулаторных условиях или в других лечебно-профилактических учреждениях. Выяснено, что терапия включала инфузии антиагрегантов и монотерапию гепарином. Реабилитационное лечение им не проводилось. Эти больные при посещении ангиологического кабинета РНЦССХ обследовались методом дуплексного сканирования, при котором оценивались степень реканализации, наличие рефлюкса, состояние клапанного аппарата, а также проводилась клиническая оценка состояния пациентов по сравнению с больными основной группы.

Обследование больных с ТГВ нижних конечностей включало: сбор клиничко-анамнестических данных, исследование свёртывающей системы крови в процессе лечения и в реабилитационном периоде, ЭКГ, ЭхоКГ, R-графию грудной клетки.

Таблица 3 Характер тромба в магистральных венах, основная группа

Характер тромба	Количество больных	
	Абс.	%
Окклюзионный	33	82,5
Пристеночный	4	10
Флотирующий	3	7,5
Всего	40	100

Свертывающая система крови (ССК) изучалась с целью оценки эффективности сочетанной антикоагулянтной терапии в основной группе больных, которые лечились в РНЦССХ. Нами изучены следующие показатели коагулограммы: АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО, ТВ, фибриноген, коагиновое время (анализатор показателей гемостаза Милилаб-701); РФМК – ручным фенонализатором; ПДФ – ручным протамин сульфатным методом; количество и агрегация тромбоцитов (микроскоп Leica ATC 2000); гематокрит, ВСК по Ли-Уайту и ретракция сгустка – ручным пробирочным методом. Контроль ССК осуществляли в динамике (при поступлении, на 3-4 день в ходе лечения и при выписке).

Статистический анализ проведён методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения ($\pm m$) для абсолютных величин и относительные доли (P, %) для качественных величин. Парные сравнения между группами для независимых выборок проводили по U-критерию Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения эффективности прямой и непрямой антикоагулянтной терапии исследовались показатели АЧТВ и МНО, которые являются наиболее объективными тестами. Тест АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время – является самым информативным тестом для оценки эффективности прямой антикоагулянтной терапии и характеризует изменение активности внутренних факторов свертывающей системы крови. Уровень АЧТВ при поступлении больных острым ТГВ был на низком уровне (16-21 с), что указывало на гиперкоагуляцию (в норме – 25-35 с). В процессе лечения АЧТВ повышалось до 47 с (повышение на 30%) и сохранялось стабильно до выписки из стационара. МНО (международное нормализованное отношение) – это отношение протромбинового времени (ПВ) пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы. При первичном обследовании МНО у больных основной группы колебалось в пределах 0,71-1,15 у.е. (в норме – 1). После получения терапии, перед выпиской, эта цифра доходила в среднем до 2,15±0,3 у.е. (повышение свыше 30%). За период лечения была достигнута стойкая гипокоагуляция, колебания этих показателей были незначительными.

Следует отметить, что выбиралась средняя разовая доза клексана – 40 мг, и по результатам динамики АЧТВ в процессе лечения установлено, что при такой дозе достигалась безопасная гипокоагуляция. Эффективная гипокоагуляция при сочетании применения антикоагулянтов была получена и другими авторами, причём отмечается нерегулируемость свертывающей системы и низкая эффективность при назначении стандартного гепарина [20]. Это утверждение справедливо при монотерапии

гепарином. При проведении антикоагулянтной терапии комбинацией прямых и непрямых антикоагулянтов и одновременном назначении диклофенака геморрагических осложнений у наших пациентов не было, хотя этого опасаются некоторые авторы [21, 22]. Терапия, направленная на профилактику гастроудоденальных осложнений, назначались только у больных, имевших язвенный анамнез.

Первичное дуплексное сканирование показало тромбоз различных сегментов глубоких вен у всех пациентов основной группы: подвздошно-бедренного (9), подвздошно-бедренного и подколенного (17), подколенно-берцового (8), и тотальный тромбоз диагностирован у 6 больных. Тромбированная вена на дуплексном сканировании выглядела следующим образом: в просвете – гипозоногенный тромб, стенки вены не утолщены, кровоток отсутствует, при компрессии вена не спадается. Почти у всех больных устье большой подкожной вены было тромбировано, глубокая бедренная вена была проходима, и в первые дни отмечалась обеднённая сеть коллатеральных вен в паховой области. У 11 больных проксимальный конец тромба доходил до устья общей подвздошной вены; у 29 пациентов выявлен тромбоз наружной подвздошной вены, при этом внутренняя и общая подвздошные вены оставались проходимыми. Нередко, особенно у тучных пациентов, визуализация проксимального конца тромба представляла определённые трудности. По характеру тромба в 33 наблюдениях был выявлен окклюзионный тип, у 3 пациентов – флотирующий тромб и у 4 больных – пристеночный тромб (табл. 3). Особая опасность флотирующих тромбов отмечается другими авторами [23].

У 2 (6,6%) больных основной группы до поступления в стационар были отмечены эпизоды ТЭЛА. У 2 больных пристеночный тромб продолжался в нижнюю полую вену.

УЗДГ показала достоверное снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) в берцовых артериях, и это было очевидным особенно при выраженном болевом синдроме (табл. 4).

Снижение кровотока в дистальных сегментах артерий конечности обусловлено спазмом в ответ на нейрогенные боли в результате периваскулярной инфильтрации и раздражения стенки магистральных артерий. После проведения процедуры паравазального введения лекарственной смеси спазм артерий устраняется, и кровоток вскоре нормализуется. Снижение артериальной перфузии тканей на фоне венозной гипертензии хотя прямо и не влияет на течение ТГВ, тем не менее, по нашему мнению, может способствовать расширению зоны тромбоза в тканевых венозных коллекторах.

У больных основной группы признаки реканализации тромбированных вен по данным ЦДС при выписке отсутствовали. Отмечалось лишь расширение коллатеральных венозных сосудов в паховой области. В большинстве случаев отток крови из глубокой бедренной вены осуществлялся в большую подкожную вену и далее – в нижнюю эпигастральную вену. Так как в раннем периоде изначально реканализация бедренной вены

Таблица 4 Результаты УЗДГ артерий нижних конечностей у больных основной группы (n=40) до лечения (M±m)

Артерии нижних конечностей	ЛСК, больная конечность, см/сек	ЛСК, здоровая конечность, см/сек	p
Общая бедренная	57,2±3,8	56,4±4,3	>0,05
Подколенная	28,3±2,4	31,1±3,2	>0,05
Задняя большеберцовая	22,4±1,7	32,3±1,4	<0,001
Передняя большеберцовая	17,6±1,8	26,7±1,7	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между здоровой и больной конечностями

была отмечена в области устья глубокой бедренной и большой подкожной вен, и при этом кровь из глубокой бедренной вены прямо направлялась в большую подкожную вену, и, кроме того, наблюдалась стойкая гипокоагуляция в пределах допустимого уровня, то отмечалось уменьшение отёка и напряжения конечности, уменьшился болевой синдром, устранился вторичный спазм периферических артерий. При дуплексном сканировании имели место улучшение коллатерального венозного оттока и усиление артериального кровотока в спазмированных сосудах.

При повторных обращениях у пациентов основной группы были отмечены более ранние (до 3 месяцев) признаки реканализации тромбированных сегментов глубоких вен нижних конечностей, а к концу 2 года реканализация различной степени имела у 86,4%, тогда как в контрольной группе – у 61% больных. Лучшая реканализация способствовала более лёгкому течению ПТВ, так как во многом степень реканализации определяла тяжесть течения ХВН.

Больные контрольной группы первично обращались через разные сроки после острого периода ТГВ. При обследовании у большинства больных диагностировались тяжёлые формы ПТВ. Им назначалась консервативная терапия. При декомпенсированных формах ХВН (С3-С6 классы) ставились показания к хирургическому лечению. В этой группе отмечалось замедление процесса реканализации и восстановления проходимости глубоких вен нижних конечностей. У 39% больных сохранилась окклюзия тромбированного венозного сегмента, что способствовало более тяжёлому течению болезни: не регрессировали отёк, тяжесть в ногах, парестезия, изменения трофики кожи, гиперпигментация, индурация. У 11 больных при обращении имела трофическая язва. Эти находки свидетельствуют о неполноценном лечении больных в остром периоде ТГВ нижних конечностей. Степень реканализации, как показатель эффективности лечения в остром периоде ТГВ, отмечена и другими авторами [5, 22].

При повторных обращениях пациентов как основной, так и контрольной групп в разные сроки от 3 до 36 месяцев после острого периода ТГВ, мы оценивали динамику реканализации магистральных вен, а также степень выраженности клинических симптомов по шкале Villalta (показатель заболевания, специфичный для ПТС). Баллы выставаются за пять симптомов (боль, судороги, тяжесть, парестезия, зуд) и шесть клинических признаков (отёк, уплотнение кожи, гиперпигментация, покраснение, венозная эктазия, боль при сдавливании икры). Баллы начисляются за каждый из этих 11 дескрипторов в зависимости от выраженности, варьируя от 0 при их отсутствии до 3 при их максимальной выраженности. Кроме того, если имеется венозная язва, то состояние классифицируется как тяжёлое, независимо от наличия или отсутствия других признаков или симптомов. Большим выставлялся диагноз ПТС, если показатель Villalta был ≥ 5 или имела венозная язва. По результатам оценки шкалой Villalta у больных основной группы баллы варьировали от 5 до 15, а в контрольной группе они были более 12, кроме того, у 11 пациентов этой группы имели место трофические язвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при одновременном применении клексана и варфарина в низкой (2,5 мг) дозе по предложенной нами схеме достигалась стойкая гипокоагуляция в пределах допустимого и безопасного уровня. На ЦДС отмечалось улучшение коллатерального венозного оттока, повышение артериального кровотока в результате устранения спазма артерий, более ранние признаки реканализации глубоких вен нижних конечностей в процессе динамического наблюдения. Благоприятное течение ПТВ отмечено в основной группе, тогда как в контрольной группе преобладали больные с тяжёлым течением и окклюзионные формы, которые составили 39% против 13,6% в основной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Султанов ДД, Азизов АА, Авгонов УМ. Некоторые вопросы патогенеза хронической венозной недостаточности при посттромботической болезни. *Вестник Авиценны*. 2010;1:134-43.
2. Султанов ДД, Тоиров МГ, Курбанова МО. Процесс реканализации в раннем периоде после перенесённого острого ТГВ нижних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2008;1:18-20.
3. Усов СА, Ровенских ДН, Сартаков ГГ. Структура факторов риска острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Бюллетень ВСЦН СО РАМН*. 2012;4:106-7.
4. Лебедев АК, Кузнецова ОЮ. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. *Российский семейный врач*. 2015;3:5-16.
5. Кузнецов МР, Сапелкин СВ. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза. *Флебология*. 2016;3:82-7.
6. Султанов ДД, Азизов АА, Камолов АН. Методы оперативных вмешательств при посттромботической болезни голени. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;17(2):89-94.
7. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical

REFERENCES

1. Sultanov DD, Azizov AA, Avgonov UM. Nekotorye voprosy patogeneza khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti pri posttromboticheskoy bolezni [Some issues of the pathogenesis of chronic venous insufficiency in post-thrombotic disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2010;1:134-43.
2. Sultanov DD, Toirov MG, Kurbanova MO. Protseess rekandalizatsii v rannem periode posle perenesyonnogo ostrogo TGV nizhnikh konechnostey [The process of recanalization in the early period after suffering acute DVT of the lower extremities]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2008;1:18-20.
3. Usov SA, Rovenskikh DN, Sartakov GG. Struktura faktorov riska ostrogo tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostey [The structure of risk factors for acute deep vein thrombosis of the lower extremities]. *Byulleten' VSTSN SO RAMN*. 2012;4:106-7.
4. Lebedev AK, Kuznetsova OYu. Tromboz glubokikh ven nizhnikh konechnostey [Deep vein thrombosis of the lower extremities]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2015;3:5-16.
5. Kuznetsov MR, Sapelkin SV. Rekandalizatsiya glubokikh ven nizhnikh konechnostey kak pokazatel' effektivnosti lecheniya ostrogo venoznogo tromboza [Recanalization of deep veins of the lower extremities as an indicator of the effectiveness of treatment of acute venous thrombosis]. *Flebologiya*. 2016;3:82-7.
6. Sultanov DD, Azizov AA, Kamolov AN. Metody operativnykh vmeshatel'stv pri posttromboticheskoy bolezni goleni. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011;17(2):89-94.
7. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Prac-

- Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):351-418. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2299>.
8. Carey WD. (ed.) *Current clinical medicine*. Elsevier; 2008. 1440 p.
 9. Holzhauer S, Goldenberg NA, Junker R, Manner D, Nowak-öttl U, Heller C, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood*. 2012;120:1510-5.
 10. Гиляров МЮ, Константинова ЕВ. Каким образом новые подходы к терапии тромбозов лёгочной артерии влияют на исходы заболевания? *Медицинский совет*. 2017;7:48-55.
 11. Бернштейн ЛЛ. Тромбоз лёгочной артерии: принципы диагностики, антитромботическая терапия и профилактика. *Кардиология и ангиология*. 2013;43(3):34-44.
 12. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). JCS Joint Working Group. *Circ J*. 2011;75(5):1258-81.
 13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Investigators oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
 14. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(2):197-210.
 15. Arcelus JI, Domenech P, Fernández-Capitan MDC, Guijarro R, Jiménez D, Jiménez S, et al. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences: a practical approach. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(4):297-308.
 16. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):7-47. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.141253>.
 17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):195-226. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
 18. Rich K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options. *J Vasc Nurs Jun*. 2015;33(2):47-53.
 19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Ericsson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>.
 20. Султанов ДД, Гаиров АД, Тоиров МГ. Антикоагулянтная терапия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2):11-6.
 21. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135(5):888-96.
 22. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшеничников АС, Агапов АБ. Ультразвуковая динамика лизиса головки тромба как объективный критерий эффективности антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах. *Хирургия*. 2016;2:61-5.
 23. Zhu T, Martinez I, Emmerich I. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):298-310.
 8. Carey WD. (ed.) *Current clinical medicine*. Elsevier; 2008. 1440 p.
 9. Holzhauer S, Goldenberg NA, Junker R, Manner D, Nowak-öttl U, Heller C, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood*. 2012;120:1510-5.
 10. Gilyarov MYu, Konstantinova YuV. Kakim obrazom novye podkhody k terapii tromboembolii lyogochnoy arterii vliyayut na iskhody zabozevaniya? [How do new approaches to the treatment of pulmonary embolism affect the outcome of the disease?]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;7:48-55.
 11. Bernshteyn LL. Tromboemboliya lyogochnoy arterii: printsipy diagnostiki, antitromboticheskaya terapiya i profilaktika [Pulmonary embolism: principles of diagnosis, antithrombotic therapy and prevention]. *Kardiologiya i angiologiya*. 2013;43(3):34-44.
 12. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). JCS Joint Working Group. *Circ J*. 2011;75(5):1258-81.
 13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Investigators oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
 14. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(2):197-210.
 15. Arcelus JI, Domenech P, Fernández-Capitan MDC, Guijarro R, Jiménez D, Jiménez S, et al. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences: a practical approach. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(4):297-308.
 16. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):7-47. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.141253>.
 17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):195-226. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
 18. Rich K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options. *J Vasc Nurs Jun*. 2015;33(2):47-53.
 19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Ericsson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>.
 20. Sultanov DD, Gaibov AD, Toirov MG. Antikoagulyantnaya terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostey [Anticoagulant therapy in complex treatment DVT]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2013;19(2):11-6.
 21. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135(5):888-96.
 22. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Agapov AB. Ul'trazvukovaya dinamika lizisa golovki tromba kak ob'ektivnyy kriteriy effektivnosti antikoagulyantnoy terapii pri vnoznykh trombozakh [Ultrasonic dynamics of thrombus head lysis as an objective criterion of the effectiveness of anticoagulant therapy in venous thrombosis]. *Khirurgiya*. 2016;2:61-5.
 23. Zhu T, Martinez I, Emmerich I. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):298-310.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабов Дориюш Раджабович, очный аспирант кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-0933-486X
E-mail: doriyush.rachabov.91@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

Radzhabov Doriyush Radzhabovich, Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-0933-486X
E-mail: doriyush.rachabov.91@gmail.com

Султанов Джавли Давронович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-7935-7763
E-mail: sultanov57@maik.ru

Махмадализода Файзиддин Махмадали, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Городской медицинский центр № 2 имени академика К.Т. Таджиева
ORCID ID: 0000-0001-5954-9522
SPIN-код: 7517-0607
Author ID: 916-624
E-mail: dr.fayzidin@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 получили.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Раджабов Дориюш Раджабович

очный аспирант кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (988) 755888
E-mail: doriyush.rachabov.91@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РДР, СДД
Сбор материала: МФМ
Статистическая обработка данных: МФМ
Анализ полученных данных: РДР, СДД
Подготовка текста: МФМ
Редактирование: СДД
Общая ответственность: РДР, СДД

Поступила 22.12.2018
Принята в печать 26.09.2019

Sultanov Dzhavli Davronovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7935-7763
E-mail: sultanov57@maik.ru

Makhmadalozoda Fayziddin Makhmadali, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of Medical Work, City Medical Center № 2 named after academician K.T. Tadjhiev
ORCID ID: 0000-0001-5954-9522
SPIN: 7517-0607
Author ID: 916-624
E-mail: dr.fayzidin@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Radzhabov Doriyush Radzhabovich

Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (988) 755888
E-mail: doriyush.rachabov.91@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RDR, SDD
Data collection: MFM
Statistical analysis: MFM
Analysis and interpretation: RDR, SDD
Writing the article: MFM
Critical revision of the article: SDD
Overall responsibility: RDR, SDD

Submitted 22.12.2018
Accepted 26.09.2019

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ПАРОДОНТА И ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ЭНДОДОНТИЧЕСКИ ЛЕЧЕННОГО ЗУБА У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОДОНТО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Г.Г. АШУРОВ¹, Ш.Д. МУХИДИНОВ¹, Ш.О. ТАГАЕВА², А.А. ИСМОИЛОВ¹, С.М. КАРИМОВ¹

¹ Кафедра терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра терапевтической стоматологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучение клинико-рентгенологических показателей поражения пародонта и периапикальных тканей у пациентов с сочетанной эндо-дннто-пародонтальной патологией.

Материал и методы: представлены результаты эндоканального лечения 65 зубов, имеющих 82 очага периапикальной деструкции в виде резорбции костных структур, расширения периодонтальной щели и воспаления маргинально-альвеолярной десны, у 78 пациентов с сочетанной эндо-дннто-пародонтальной патологией в возрасте от 20 до 50 лет и старше. В зависимости от диаметра периапикальной резорбции, тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта и полученного лечения пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 45 пациентов, у которых обнаружены очаги периапикальной деструкции диаметром от 1 до 3 мм, и диагностировано лёгкое течение эндо-дннто-пародонтальной патологии сочетанного характера; II группа – 19 пациентов с очагами костной резорбции периапикального расположения диаметром от 3 до 5 мм и наличием сочетанной эндо-дннто-пародонтальной патологии средней степени тяжести. Пациентам этих групп, наряду с адекватным эндо-дннто-днтическим лечением, были назначены кальцийсодержащие препараты, была реализована профессиональная гигиена полости рта и использовались компоненты с антимикробным и антиоксидантным действием. В III группу вошли 14 больных с очагами периапикальной деструкции диаметром от 1 до 5 мм, наличием пародонтальной патологии различной степени тяжести. Этим пациентам проведено адекватное эндо-дннто-днтическое лечение в изолированном виде.

Результаты: статистически значимое уменьшение размеров очагов околоверхушечной резорбции у пациентов I группы имело место через 12 месяцев после эндо-дннто-днтического лечения. При полноценном эндо-дннто-днтическом лечении площадь очага деструкции в периапикальных тканях уменьшилась в 4,8 раза, а восстановление костной ткани в форме сокращения площади резорбтивного очага имело место в 60,0±3,5% случаев. Значимо снижались и пародонтологические показатели индекса, что свидетельствует об уменьшении воспалительных явлений в тканях пародонта.

Заключение: после качественного эндо-дннто-днтического лечения обнаружены статистически значимые уменьшение диаметра очага резорбции и увеличение скорости периапикальных репаративных процессов. В течение 12 месяцев наблюдения полное восстановление костной ткани в периапикальной области при очагах деструкции от 1 до 2 мм отмечено в 67,3% случаев, при диаметре очагов 3-4 мм – в 37,6% наблюдений, а при размерах очагов 5 мм – в 25,3% случаев.

Ключевые слова: эндо-днт, пароднт, резорбция, периапикальный очаг, эндо-дннто-пароднтальная патология, эндо-дннто-днтическое лечение.

Для цитирования: Ашуров ГГ, Мухидинов ШД, Тагаева ШО, Исмоилов АА, Каримов СМ. Клинико-рентгенологические показатели поражения пародонта и периапикальных тканей эндо-дннто-днтически леченного зуба у пациентов с эндо-дннто-парадонтальными осложнениями. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):443-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-443-449>.

CLINICAL AND X-RAY INDICES OF PERIODONTAL AND PERIAPICAL TISSUES OF ENDONTAL HEALED TOOTH IN PATIENTS WITH ENDODONTO-PERIODONTAL COMPLICATIONS

G.G. ASHUROV¹, SH.D. MUKHIDINOV¹, SH.O. TAGAEVA², A.A. ISMOILOV¹, S.M. KARIMOV¹

¹ Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Therapeutic Dentistry, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Explore the clinical and X-ray indicators of periodontal and periapical tissue lesions in patients with combined endodontic-periodontal pathology.

Methods: The results of endocanal treatment of 65 teeth with 82 foci of periapical destruction in the form of bone resorption, periodontal slit expansion, and inflammation of marginal-alveolar gum are presented in 78 patients with combined endodontic-periodontal pathology between the ages of 20 and 50 years and older. Depending on the diameter of the periapical resorption and the severity of the inflammatory process in periodontal tissues, the patients were divided into three groups: the group I – 45 patients who were found to be foci of periapical destruction with a diameter of 1 to 3 mm, and diagnosed a mild course of endodontic-periodontal pathology of a combined nature; II group – 19 patients with bone hotspots resorptions of periapical arrangement with a diameter of 3 to 5 mm and the presence of combined endodontic-periodontal pathology of moderate severity. Patients of group I and II received a combination of complete endodontic treatment with antioxidants, calcium containing and antimicrobial drugs as well as professional oral hygiene. 14 patients with foci of periapical destruction with a diameter of 1 to 5 mm and the presence of periodontal pathology of different severity of stages included into group III. These patients received complete endodontic treatment only.

Results: A reliable decrease in the size of the foci near the upper grade of resorption in patients of the first group occurred 12 months after endodontic treatment. With full endodontic treatment, the area of the focal point of destruction in the periapical tissues decreased by 4.8 times, and the restoration of bone tissue in the form of a reduction in the area of resorption 60.0±3.5% of cases. Periodontological index was significantly reduced, which indicates a decrease in inflammatory phenomena in periodontal tissues.

Conclusions: After high-quality endodontic treatment, a reliable decrease in the diameter of the resorption focus and an increase in the rate of periapical reparative processes were found. During the 12 months of observation, the complete restoration of bone tissue in the periapical area with focal points of destruction from 1 to 2 mm was noted in 67.3% of cases, in the diameter of the foci 3-4 mm – in 37.6% of observations, and in the case of 5 mm – in 25.3% of cases.

Keywords: Endodontic, periodontic, resorption, periapical focus, endodontic-periodontal pathology, endodontic treatment.

For citation: Ashurov GG, Mukhidinov ShD, Tagaeva ShO, Ismoilov AA, Karimov SM. Kliniko-rentgenologicheskie pokazateli porazheniya parodonta i periapikal'nykh tkaney endodonticheski lechennogo zuba u patsientov s endodonto-paradontal'nymi oslozhnieniyami [Clinical and X-ray indices of periodontal and periapical tissues of endodontically healed tooth in patients with endodonto-periodontal complications]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):443-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-443-449>.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования посвящены этиопатогенетическим, диагностическим и лечебным аспектам поражений эндодонтического и пародонтального характера [1-5]. Тем не менее, на сегодня эндодонто-пародонтальная патология считается значимой медико-социальной проблемой, характеризующейся широкой вариабельностью [6-8]. Ближайшие и отдалённые результаты внутриканально-пародонтального лечения в большинстве случаев зависят от механической обработки и герметизации корневых каналов и активной реализации профессиональных принципов гигиены органов и тканей полости рта [9-12], причём наибольшее значение имеет уровень пломбировки корневых каналов до анатомической верхушки [13-15].

По сведениям ряда авторов, гендерный и возрастной факторы не оказывают влияние на скорость репарации околоверхушечной резорбции. При проведении качественного внутриканально-пародонтального лечения авторы рассчитывают на усиление репаративных процессов в очагах околоверхушечной резорбции и исчезновение воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях [16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинко-рентгенологических показателей поражения пародонта и периапикальных тканей у больных с сочетанной патологией эндодонто-пародонтального характера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 78 пациентов с сочетанной патологией эндодонта и пародонта в возрасте от 20 до 50 лет и старше пролечено 65 зубов, имеющих 82 очага околоверхушечной деструкции в виде расширения периодонтальной щели и резорбции костных структур. Среди обследованных лиц мы активно реализовали основополагающие принципы профессиональной гигиены полости рта. Обследованному контингенту эндоинструментами Hendstream File, K-File, K-Remer мы проводили механическую и химическую обработку корневых каналов по коронально-апикальному и апикально-корональному методу с кислотосодержащим лубрикантом и внутриканальным промыванием 1,25% раствором гипохлорита натрия. Каждый корневой канал зуба в отдельности на этапе окончательной медикаментозной обработки струйно обрабатывали раствором гипохлорита натрия в объёме 10 мл с использованием внутриканального ирригатора. Корневые каналы пломбировали гуттаперчей с использованием метода латеральной конденсации, применяя эндометазон в качестве силера.

Используя основные и дополнительные методы исследования, у пациентов мы зафиксировали воспалительно-деструк-

тивные изменения в структурных единицах тканей пародонта и околоверхушечную резорбцию; просвет корневого канала на всем протяжении заполняла корневая пломба, которая визуализировалась на уровне верхушечного отверстия.

В зависимости от диаметра резорбции околоверхушечной зоны, тяжести воспалительного процесса в пародонтальных тканях и полученного лечения пациенты были разделены на 3 группы: первая группа – 45 пациентов, у которых диагностировано лёгкое течение внутриканально-пародонтальной патологии сочетанного характера с очагами околоверхушечной резорбции диаметром от 1 до 3 мм; вторая группа – 19 больных с наличием сочетанной эндодонто-пародонтальной патологии средней степени тяжести и очагами костной резорбции околоверхушечного пространства диаметром от 3 до 5 мм; третья группа – 14 пациентов с очагами периапикальной деструкции диаметром от 1 до 5 мм, наличием пародонтальной патологии различной степени тяжести, которые в отличие от больных I и II групп, на фоне адекватного эндодонтического лечения не принимали кальцийсодержащие препараты, среди них не была реализована профессиональная гигиена полости рта, и не использовались компоненты с антимикробным и антиоксидантным действием.

При лёгком течении сочетанной эндодонто-пародонтальной патологии в области эндодонтически леченного зуба визуально определялось незначительное нарушение зубодесневого прикрепления и наличие зубодесневого кармана глубиной до 3 мм. При конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) выявлены незначительные изменения в костной ткани межальвеолярных перегородок. На томограммах в некоторых случаях наблюдалось нарушение целостности наружной и внутренней пластинки челюстей, она локально не обнаруживалась в латеральных участках эндодонтически леченных зубов, также визуализировалось истончение замыкательной пластинки кортикального слоя челюстей.

При сочетанной эндодонто-пародонтальной патологии средней степени тяжести в области эндодонтически леченных зубов выявлены зубодесневые карманы глубиной 3-5 мм. Патологическая подвижность зубов достигала I степени. На КЛКТ имела место своеобразная рентгенологическая семиотика: убыль апроксимальных участков альвеолярных отростков эндодонтически леченных зубов, нарушение целостности замыкательной пластинки кортикального слоя в латеральных отделах костной альвеолы соответствующих зубов, уменьшение апроксимальных участков костной альвеолы на 1/3-1/4 длины корней эндодонтически леченных зубов.

При внутрикорневой проблеме в сочетании с пародонтальной патологией тяжёлой формы в области леченного зуба образовывались пародонтальные карманы глубиной более 5 мм. Патологическая подвижность зубов достигала II, реже III степе-

ни. На КЛКТ отмечена характерная рентгеновская 3D-КТ-семиотика: снижение высоты межзубных перегородок I (1/3) степени, в некоторых группах эндодонтически леченных зубов – II (1/2) степени, снижение краевых отделов альвеолярных отростков до 1/2-2/3 длины корней вокруг эндодонтически леченных зубов, наблюдалось снижение челюстных костей как по высоте, так и по толщине отростков.

В I группе пациентов проводилось эндодонтическое лечение 32 зубов с 38 очагами околоверхушечного расширения и деструкции, во II группе эндодонтическое лечение осуществлялось в 15 зубах с 18 участками периапикальной резорбции. 14 больным III группы адекватное эндодонтическое лечение проведено на 18 зубах с 26 очагами периапикальной деструкции диаметром от 1 до 5 мм, наличием пародонтальной патологии различной степени тяжести. Однако, как указывалось ранее, следует отметить, что пациенты этой группы не принимали кальцийсодержащие препараты, среди них не была реализована профессиональная гигиена полости рта, и не использовались компоненты с антимикробным и антиоксидантным действием.

В течение 1 месяца пациенты первой группы 2 раза в сутки принимали кальцецин аванс в суточной дозе 1000 мг, среди них также реализовались основополагающие принципы профессиональной гигиены полости рта. С целью повышения эффективности консервативного лечения пародонтальной патологии вокруг эндодонтически леченных зубов в комплексную терапию включали гель «Гиалудент № 2», содержащий гиалуроновую кислоту, а также ингредиенты с противомикробным и антиоксидантным действием. Пациентам II группы назначался кальцийсодержащий препарат в вышеуказанной дозе, но на срок до 3 месяцев, кроме того были реализованы упомянутые выше лечебно-профилактические алгоритмы.

Пациентам I и II групп ежедневно (10 сеансов) на десневые сосочки и в зубодесневые карманы каждого внутриканально леченного зуба с применением специальной насадки вводили гель «Гиалудент № 2», содержащий натриевую соль гиалуроновой кислоты, метронидазол и хлоргексидин. После нанесения препарата в течение 20 минут пародонтальный участок изолировали слоем стерильного марлевого лоскута.

Диаметр участка околоверхушечного остеопороза оценивался рентгенологически в различные сроки наблюдения (до, через 6 месяцев и 1 год после внутриканального лечения). Кроме того, до и спустя 10 и 20 дней после комплексного пародонтологического лечения осматривали слизистую оболочку, оценивали состояние пародонтальных структур в зоне воспалительно-деструктивного процесса с применением РМА и РI индексов, а также состояние гигиены полости рта по индексам ИГР-У (упрощенный индекс гигиены полости рта), РНР (индекс эффективности гигиены полости рта) и СРITN (индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта).

Полученные результаты обработаны с помощью программы «Statistica 6.0». Вычислялись средние показатели (M) и ошибка среднего значения ($\pm m$) для абсолютных величин и доли (P, %) – для относительных величин. Дисперсионный анализ для независимых групп проводился с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Нулевая гипотеза опровергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты динамического наблюдения за тремя группами пациентов, показали, что при схожести исходных пародонто-

логических показателей и вариабельности размеров околоверхушечной резорбции, стопроцентное исчезновение воспаления в структурных единицах тканей пародонта и существенное уменьшение очагов периапикальной деструкции спустя 6 и 12 месяцев отмечалось в основном в I и II группах. В III группе после проведения качественного эндодонтического лечения также отмечалось уменьшение очагов деструкции, но с меньшей значимостью.

При проведении первичного обследования больных с патологией эндодонта в сочетании с воспалительными изменениями в тканях пародонта было обнаружено, что в 100% случаев они предъявляли жалобы на индуцированное кровотечение краевого пародонта при чистке зубов и жевании грубой или жесткой пищи и галиометрические изменения. При визуальном осмотре конфигурация лица была в пределах нормы, кожные покровы челюстно-лицевой зоны были без патологических изменений, в челюстных костях лицевой зоны патология мягкотканых структур отсутствовала. Пальпаторно челюстно-лицевые регионарные лимфатические узлы имели мягко-эластическую консистенцию, они не были увеличены в объеме и спаяны с окружающими тканями и были безболезненными. Открывание рта было в полном объеме.

Объективно визуализировались диффузные неминерализованные и минерализованные зубные отложения. На губной и апроксимальных поверхностях зубов регистрировались супра- и субгингивальные отложения. В участке с эндоканально-пародонтальной патологией при осмотре краевой пародонт неплотно прилегал к шейке зубов, был отечен и цианотичен. Повсеместно верхушки межзубных сосочков и контуры зубодесневого желобка были сглажены. При зондировании с использованием градуированного пародонтального зонда обнаружено нарушение целостности зубодесневого прикрепления, одновременно регистрировались кровоточивость и болезненность, а также обнаружены патологические зубодесневые карманы.

При индексной оценке исходного состояния пародонта обследованных пациентов I группы получены следующие данные: РМА – 19,7 \pm 1,60%; РI – 1,65 \pm 0,46 баллов; ИГР-У – 1,79 \pm 0,28 баллов; РНР – 1,57 \pm 0,20 баллов; СРITN – 94,5% (4,81 \pm 0,09 сегмента). Диаметр очага околоверхушечной резорбции в среднем составил 2,9 \pm 0,2 мм. Значения исследуемых индексов у пациентов II группы были 22,3 \pm 1,15%; 2,04 \pm 0,21; 2,35 \pm 0,21 и 1,69 \pm 0,18 соответственно. В III группе эти показатели соответствовали значениям 18,5 \pm 1,60%; 1,59 \pm 0,37; 1,63 \pm 0,25 и 1,55 \pm 0,19. Диаметры очага периапикальной деструкции во II и III группах в среднем составили 4,8 \pm 0,6 мм и 2,66 \pm 0,3 мм соответственно.

У пациентов I группы величина папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса со значением менее 30%, соответствующая легкой степени воспаления краевого пародонта, зарегистрирована в 46,7% случаев (21 больной). У 31,1% обследованных (14 пациентов) величина вышеупомянутого индекса варьировала от 31 до 60%, что соответствовало средней степени тяжести воспалительного процесса. Тяжелая степень клинического течения гингивального воспаления со значением папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса свыше 61% нами обнаружена у 10 обследованных I группы с сочетанной эндодонто-пародонтальной патологией (22,2%). Среди больных II группы указанные градации тяжести воспалительного процесса по индексу РМА распределились соответственно 15,8% (3 человека), 31,6% (6 человек) и 52,6% (10 человек). И, наконец, в III группе эти параметры соответствовали 50,0% (7 человек), 35,7% (5 человек) и 14,3% (2 человека).

В I группе (45 человек) исходное значение пародонтального индекса (PI), соответствующее лёгкой форме пародонтальной патологии ($PI=0,93\pm0,27\%$), было выявлено у 19 (42,2%) обследованных. Средняя степень эндоканальной патологии в сочетании с выраженными деструктивными изменениями пародонтальных структур ($PI=1,89\pm0,21\%$), подтверждёнными рентгенологически, наблюдалась в 24 (53,3%) случаях, т.е. в более половины наблюдений сочетанных внутриканальных и пародонтальных изменений. У 2 (4,5%) обследованных был зарегистрирован тяжёлый пародонтит ($PI=2,41\pm0,26\%$), сопровождавшийся образованием глубоких (5,8 мм) патологических зубодесневых карманов и резко выраженной резорбцией межзубной перегородки.

Совсем иная картина наблюдалась во II группе (19 человек) при изучении индекса PI: лёгкая форма пародонтального воспаления была обнаружена у 6 (31,6%) обследованных, средняя форма – у 13 (68,4%). Следует отметить, что в этой группе тяжёлая форма воспалительных явлений в структурных единицах тканей пародонта выявлена не была, что объясняется наличием максимального количества исключённых пародонтальных сегментов.

При изучении исходной величины индекса CPITN выяснилось, что среди пациентов всех трёх групп нуждаемость в лечении заболеваний пародонта в среднем составила 94,5%. Интенсивные показатели данного индекса (число поражённых пародонтальных секстантов на одного человека) были равны $4,81\pm0,09$ единицам. Среди обследованных лиц кровоточивость десневого желобка составила 25,4%, что соответствует низкому значению градации по стандартной шкале. Интенсивность кровоточивости десневого желобка составила $1,12\pm0,08$ секстанта, что также соответствует низкой градации.

У пациентов с эндоканальным поражением в сочетании с пародонтальной патологией значение суб- и супрагингивальных зубных отложений по индексу нуждаемости в лечении (CPITN) составило 53,7%, что считается высоким уровнем распространённости зубных отложений. По нашим материалам, общая интенсивность сегментарного поражения пародонтальных структур зубными отложениями составила $2,11\pm0,09$ сегмента, что можно определить по стандартной шкале как средний уровень интенсивности суб- и супрагингивального зубного камня. Распространённость зубодесневых пародонтальных карманов глубиной менее 5 мм была в пределах 15,4%, а интенсивность данного признака на одного обследованного составила $1,58\pm0,02$ сегмента. Среди обследованных лиц значение исключённого пародонтального сегмента в среднем составило $0,81\pm0,12$ единиц. У лиц с внутриканальным поражением в сочетании с пародонтальной патологией зубы с интактными пародонтальными сегментами составили 5,5% ($0,38\pm0,09$ сегментов).

У пациентов с сочетанной патологией эндодонтопародонтального характера лёгкой степени изначальное значение распространённости индекса нуждаемости в лечении пародонтальных структур в среднем составило 90,7%, а сегментарная интенсивность данного индекса – $4,90\pm0,21$ единиц. У пациентов этой группы удельный вес кровоточивости зубодесневой борозды составил 22,7%, что считается низким значением градации распространённости, тогда как среднее значение интенсивности кровоточивости по стандартной шкале составила $1,36\pm0,08$ сегмента. В этой группе обследованных лиц суб- и супрагингивальные минерализованные отложения имели средний уровень распространённости и интенсивности (соответственно 28,2% и $1,69\pm0,06$ пародонтального сегмента). Зубодесневые пародонтальные карманы глубиной до 3 мм были обнаруже-

ны в 21,5% случаев, и их интенсивность была равна $1,29\pm0,06$ сегментам. Среди обследованного контингента интенсивность отсутствующих пародонтальных секстантов составила 18,3% из шести обследованных сегментов ($1,10\pm0,08$ единиц). Согласно полученным данным, пародонтальные сегменты с интактным пародонтом составили 9,3% из шести обследованных секстантов ($0,56\pm0,01$ сегмента).

У больных с внутриканальной патологией в сочетании с пародонтальным поражением средней степени тяжести распространённость патологических признаков пародонтальных структур по индексу нуждаемости в их лечении составила 98,7% с интенсивностью $5,54\pm0,40$ сегмента. В этой же группе кровоточивость десневого желобка составила 19,3%, а интенсивность этого пародонтального признака составила $1,16\pm0,04$ сегмента, что характеризуется как средний уровень градации. Суб- и супрагингивальные минерализованные отложения зафиксированы у 28,8% пациентов, что говорит о среднем уровне распространённости вышеупомянутых пародонтальных признаков поражения. Сегментарное распределение зубного камня у больных этой группы нами выявлено в $1,73\pm0,07$ секстанте, что также говорит о среднем уровне градации данного патологического признака. Распространённость патологических зубодесневых карманов глубиной до 5 мм составила 23,9%, интенсивность данного патологического признака равнялась $1,43\pm0,07$. Распространённость и интенсивность исключённых пародонтальных секстантов соответствовали 20,3% и $1,22\pm0,18$ сегмента. Интактные пародонтальные секстанты составили соответственно 7,7% и $0,46\pm0,04$ сегмента.

При эндодонто-пародонтальной патологии тяжёлой степени распространённость воспалительных заболеваний пародонта по индексу CPITN составила 100%, а интенсивность – $6,0\pm0,18$ сегмента. Пародонтальные сегменты с явлениями кровоточивости были зафиксированы в 38,3% случаев, что соответствует низкому уровню градации по стандартной шкале. У больных с тяжёлой степенью пародонтальной патологии распространённость суб- и супрагингивальных минерализованных отложений в среднем составила 32,3% при интенсивности $1,94\pm0,13$ секстанта и, следовательно, уровень интенсивности данного патологического признака также надо признать высоким. В этой группе больных исключённых пародонтальных секстантов оказалось больше, чем в остальных группах – 21,7% из шести обследованных сегментов ($1,30\pm0,06$ единиц). У обследованных пациентов этой группы патологические зубодесневые карманы глубиной более 5 мм были обнаружены в 7,7% случаев при их интенсивности $0,46\pm0,02$ сегмента.

На основании полученных результатов можно резюмировать, что у больных с эндодонтопародонтальной патологией в сочетании с пародонтальным поражением такие важнейшие патологические признаки, как распространённость и интенсивность имеют большую выраженность, и эти пациенты требуют адекватной стоматологической помощи, включая планомерное и непрерывное диспансерное наблюдение. Именно по этой причине среди обследованного контингента больных был реализован алгоритм лечебно-профилактического воздействия, вследствие чего нами достигнуты нижеследующие результаты.

Через 6 месяцев после реализации комплекса лечебных мероприятий эндодонтического характера у пациентов III группы диаметр очага околоверхушечной резорбции уменьшился до $2,3\pm0,2$ мм против исходного значения $2,7\pm0,2$ мм. Обнаружено, что после проведённого эндодонтического лечения площадь очага резорбции в периапикальных тканях спустя 6 месяцев

уменьшилась всего лишь в 1,2 раза. Следовательно, убыль очага околоверхушечной резорбции составила $14,8 \pm 1,3\%$.

Через 12 месяцев после адекватного эндодонтического лечения в этой группе выявлен более удовлетворительный рентгенологический результат. Так, диаметр очага периапикальной деструкции спустя 12 месяцев уменьшился в 1,9 раза по отношению к исходному диаметру ($2,7 \pm 0,2$ мм), доходя до $1,4 \pm 0,2$ мм. Произведённые расчёты показали, что через 12 месяцев наблюдения убыль очага околоверхушечной резорбции в среднем составила $39,1 \pm 2,3\%$ относительно исходного диаметра очага и $48,2 \pm 3,4\%$ по отношению размера очага спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения. Напротив, в отношении патологических признаков пародонтологического характера не были достигнуты позитивные сдвиги. Это можно объяснить тем, что среди этой группы пациентов не были реализованы основополагающие принципы профессиональной гигиены полости рта, не назначены внутрь кальцецин адванс и не проведено комплексное лечение патологии пародонта с использованием геля «Гиалудент № 2».

Как свидетельствуют полученные данные, у пациентов I группы существенное уменьшение размеров очагов деструкции отмечалось как спустя 6, так и 12 месяцев после эндодонтического лечения, и различия в зависимости от временного фактора были значимыми. Так, диаметр очага околоверхушечной резорбции спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения в среднем уменьшился в 1,9 раза, доходя до значения $1,5 \pm 0,3$ мм против исходного значения ($2,9 \pm 0,2$ мм). Анализ убыли площади очага резорбции выявил высокий показатель ($48,3 \pm 2,6\%$).

Ещё большее уменьшение размеров очагов околоверхушечной резорбции у пациентов I группы имело место через 12 месяцев после эндодонтического лечения. Полученные данные показали, что за этот период наблюдения диаметр очага деструкции достоверно снизился до значения $0,6 \pm 0,2$ мм против исходного значения рентгенологической картины ($2,9 \pm 0,2$ мм). Следует отметить, что при проведении качественной внутриканальной obturации площадь очага околоверхушечной резорбции уменьшилась в 4,8 раза, и восстановление костной ткани в форме убыли площади очага наблюдалось в $60,0 \pm 3,5\%$ случаев.

У пациентов II группы значительное уменьшение размеров околоверхушечной резорбции отмечалось как спустя 6 месяцев ($1,9 \pm 0,2$ мм), так и 12 месяцев ($0,3 \pm 0,1$ мм) после проведённого нами эндодонтического лечения. Как свидетельствуют полученные результаты в динамическом аспекте, редукция диаметра показателя очага периапикальной резорбции через 6 месяцев после эндодонтического лечения составила $60,4 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$), спустя 12 месяцев значение исследуемого показателя составило $93,8 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$) в сравнении с исходной величиной диаметра околоверхушечной деструкции ($4,8 \pm 0,6$ мм). При сопоставительной оценке упомянутого показателя в сроки наблюдения от 6 до 12 месяцев убыль очага резорбции составила $84,2 \pm 3,1\%$. Различия показателя редукции диаметра очага деструкции во всех сроках наблюдения были статистически значимыми ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Во всех группах пациентов через 6 и 12 месяцев после эндодонтического лечения отмечалось уменьшение размеров периапикальной деструкции. Однако динамические показатели площади очага деструкции в III группе пациентов были статистически незначимыми в сравнении с I и II группами.

В III группе пациентов площадь очага околоверхушечной резорбции через 6 и 12 месяцев после эндодонтического лечения равнялась соответственно $2,3 \pm 0,2$ мм и $1,4 \pm 0,2$ мм по

сравнению с исходной величиной ($2,7 \pm 0,2$ мм), и убыль очага деструкции соответствовала $14,8 \pm 1,3\%$ и $39,1 \pm 2,3\%$. В I группе значение исследуемых показателей составило соответственно $1,5 \pm 0,3$ мм и $0,6 \pm 0,2$ мм ($2,9 \pm 0,2$ мм) при значении убыли площади очага периапикальной деструкции $48,3 \pm 2,6\%$ и $60,0 \pm 3,5\%$. Статистически значимые позитивные рентгенологические признаки спустя 6 месяцев после полноценного эндодонтического лечения нами обнаружены у пациентов II группы: по сравнению с первоначальным показателем ($4,8 \pm 0,6$ мм) диаметр очага околоверхушечной резорбции корня зуба уменьшился в 2,5 раза, восстановление костной ткани наблюдалось в $66,3 \pm 3,4\%$ случаев. Через 12 месяцев после соответствующего лечения площадь очага деструкции уменьшилась в 16 раз, а восстановление очага резорбции наблюдалось в $93,8 \pm 4,2\%$ случаев.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что у больных, не принимавших кальцийсодержащие препараты, диаметр очага периапикальной деструкции через год после реализации комплекса лечебно-профилактических мероприятий уменьшился на $39,1 \pm 2,3\%$. Вместе с тем, в группе пациентов принимавших кальцецин адванс в течение 1 месяца (I группа) диаметр периапикального очага уменьшился на $60,0 \pm 3,5\%$, а в группе лиц, которым препарат назначался на срок до 3 месяцев (II группа), – на $93,8 \pm 4,2\%$ от первоначального размера.

В ходе динамического наблюдения нами выявлена определённая закономерность: обнаружены статистически значимое уменьшение диаметра очага резорбции и увеличение скорости репаративных процессов в периапикальных тканях после качественного эндодонтического лечения. Так, по истечении года полное восстановление костной ткани в околоверхушечной зоне с диаметром деструкции от 1 до 2 мм отмечено в $67,3\%$ случаев, при диаметре резорбтивных очагов 3-4 мм – в $37,6\%$ случаев, а при размерах очагов 5 мм – в $25,3\%$ случаев.

В результате динамического наблюдения за пародонтологическими признаками у пациентов с сочетанным поражением пародонта и околоверхушечных тканей в зависимости от реализации комплекса лечебно-профилактических мероприятий стоматологического характера с применением антимикробных и антиоксидантных средств были получены следующие результаты. У пациентов I и II групп уже через 10 дней после активной реализации лечебно-превентивного воздействия наблюдалось исчезновение кровоточивости десневого края при механической чистке зубов, а также неприятного запаха изо рта. Однако при визуализации тканей краевого пародонта зубов с эндодонтической проблемой в сочетании с пародонтальным поражением было зафиксировано наличие сохраняющегося цианоза и отёка межзубных сосочков и маргинальной десны. У пациентов первой и второй групп спустя 10 дней после активной реализации комплексного лечения внутриканального и пародонтологического характера значение исследуемых индексов (PI, ИГР-У, РНР) были статистически значимо ниже исходного уровня, что свидетельствует об уменьшении воспалительно-дистрофического процесса в тканях пародонта.

В вышеупомянутых группах больных спустя 20 дней после реализованного лечения при визуализации не было зафиксировано прогрессирования воспалительного процесса в тканях пародонта. В частности, десна имела бледно-розовую окраску, плотно прилегала к эмалево-дентинной границе, в ней отсутствовали болевые ощущения и отёчность. Величина индексных показателей статистически значимо уменьшалась не только относительно исходных значений, но и значимо отличалась от значений, полученных на 10 день обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что при сочетанном поражении пародонта и околоверхушечных тканей у пациентов с эндодонто-пародонтальной патологией использование каль-

цийсодержащих препаратов в рекомендуемых дозах (от 1 до 3 месяцев по 1000 мг/сутки) и применение антимикробных и антиоксидантных средств существенно влияет на скорость репарации как костной ткани в периапикальных очагах деструкции, так и околозубных тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbot P. Endodontic management of combined endodontic/periodontal lesions. *J N Z Soc Periodontol.* 2013;83:15-28.
2. Zehnder M, Paque F, Gold S. Para-endo lesion; atologie, diagnostik und therapievorschläge – eine literaturübersicht. *Endodontie.* 2014;13:133-46.
3. Gunter S. Endo perio lesions: background and case reports. *Dental IQ: Intern Endodont J.* 2015;2:66-73.
4. Harrington GW, Steiner DR. *Periodontal-endodontic considerations.* 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Co; 2012. p. 466-84.
5. Meng HX. Periodontic-endodontic lesions. *Ann Periodontol.* 2009;4:84-90.
6. Галева ЗР. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта. *Эндодонтия today.* 2012;2:3-7.
7. Belk CE., Gutmann JL. Perspective, controversies and directives on pulpal-periodontal relationship. *J Canad Dent Assoc.* 2009;56:1013-7.
8. Eriksen HM. Endodontology-epidemiological-considerations. *Endod Dent Traumatol.* 2013;7:189-95.
9. Максимова ОП. Две стороны эндодонтии. *Клиническая стоматология.* 2012;1:32-4.
10. Guldener PH. The relationship between periodontal and pulpal disease. *Inter Endod J.* 2008;18:41-54.
11. Kerns DG, Cohen S, Hargreaves KM. *Endodontic and periodontal interrelationships. Cohen's pathways of the pulp.* 10th ed. St. Louis, USA: Mosby Elsevier; 2011. 187 p.
12. Rotstein I, Simon JH. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *J Periodontol.* 2014;34:165-73.
13. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford T. (eds.) *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis.* London, UK: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 262-74.
14. Kerns DG, Glickman GN. Endodontic and periodontal interrelationships. In: Cohen S, Hargreaves KM. (eds.) *Pathways of the pulp, 9th ed.* St. Louis, USA: Mosby Inc.; 2011. p. 650-67.
15. Rotstein I, Simon JH. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition. *Endodontic Topics.* 2016;13:34-46.
16. Гильмияров ЭМ, Тлустенко ВП. Дифференциально-диагностические признаки сочетанных поражений периапикальных тканей. *Стоматология.* 2013;1:17-20.
17. Trabert KC, Kang MK. *Diagnosis and management of endodontic-periodontic lesions.* 11th ed. St. Louis, USA: Saunders by Elsevier; 2012. 312 p.

REFERENCES

1. Abbot P. Endodontic management of combined endodontic/periodontal lesions. *J N Z Soc Periodontol.* 2013;83:15-28.
2. Zehnder M, Paque F, Gold S. Para-endo lesion; atologie, diagnostik und therapievorschläge – eine literaturübersicht. *Endodontie.* 2014;13:133-46.
3. Gunter S. Endo perio lesions: background and case reports. *Dental IQ: Intern Endodont J.* 2015;2:66-73.
4. Harrington GW, Steiner DR. *Periodontal-endodontic considerations.* 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Co; 2012. p. 466-84.
5. Meng HX. Periodontic-endodontic lesions. *Ann Periodontol.* 2009;4:84-90.
6. Galeeva ZR. Morfofunktsional'nye i etiopatogeneticheskie svyazi pri patologii endodonta i parodonta [Morpho-functional and etio-pathogenetic relationship under pathology of endodont and parodont]. *Endodontiya today.* 2012;2:3-7.
7. Belk CE., Gutmann JL. Perspective, controversies and directives on pulpal-periodontal relationship. *J Canad Dent Assoc.* 2009;56:1013-7.
8. Eriksen HM. Endodontology-epidemiological-considerations. *Endod Dent Traumatol.* 2013;7:189-95.
9. Maksimova OP. Dve storony endodontii [Two sides of endodonty]. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2012;1:32-4.
10. Guldener PH. The relationship between periodontal and pulpal disease. *Inter Endod J.* 2008;18:41-54.
11. Kerns DG, Cohen S, Hargreaves KM. *Endodontic and periodontal interrelationships. Cohen's pathways of the pulp.* 10th ed. St. Louis, USA: Mosby Elsevier; 2011. 187 p.
12. Rotstein I, Simon JH. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *J Periodontol.* 2014;34:165-73.
13. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford T. (eds.) *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis.* London, UK: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 262-74.
14. Kerns DG, Glickman GN. Endodontic and periodontal interrelationships. In: Cohen S, Hargreaves KM. (eds.) *Pathways of the pulp, 9th ed.* St. Louis, USA: Mosby Inc.; 2011. p. 650-67.
15. Rotstein I, Simon JH. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition. *Endodontic Topics.* 2016;13:34-46.
16. Gilmiyarov EM, Tlustenko VP. Differentsial'no-diagnosticheskie priznaki sochetannykh porazheniy periapikal'nikh tkaney [Differential-diagnostic signs of the combined defeats of periapically tissues]. *Stomatologiya.* 2013;1:17-20.
17. Trabert KC, Kang MK. *Diagnosis and management of endodontic-periodontic lesions.* 11th ed. St. Louis, USA: Saunders by Elsevier; 2012. 312 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ашуров Гаюр Гафурович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Муҳидинов Шамсиддин Давлаталиевич, соискатель кафедры терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

AUTHOR INFORMATION

Ashurov Gayur Gafurovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Mukhidinov Shamsiddin Davlatalevich, Applicant, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Тагаева Шахло Олимовна, аспирант кафедры терапевтической стоматологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абу-али ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-5361-1724
Researcher ID: C-5173-2019

Исмоилов Абдурахим Абдулатифович, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Каримов Сафаррахмад Мунаварович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (№ государственной регистрации 0115ТJ00413). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Каримов Сафаррахмад Мунаварович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Сомони, 59
Тел.: +992 (918) 616208
E-mail: xurwedjon93@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АГГ, ИАА
Сбор материала: МШД, ТШО
Статистическая обработка данных: МШД, ТШО
Анализ полученных данных: КСМ
Подготовка текста: ИАА
Редактирование: КСМ
Общая ответственность: АГГ

Поступила 29.03.2019
Принята в печать 26.09.2019

Tagaeva Shakhlo Olimovna, Postgraduate Student, Department of Therapeutic Dentistry, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-5361-1724
Researcher ID: C-5173-2019

Ismoilov Abdurakhim Abdulatifovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Karimov Safarakhmad Munavarovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5361-1725
Researcher ID: C-5173-2019

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of the Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan (state registration number – 0115TJ00413). 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:

Karimov Safarakhmad Munavarovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Somoni Ave., 59
Tel.: +992 (918) 616208
E-mail: xurwedjon93@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: AGG, IAA
Data collection: MShD, TShO
Statistical analysis: MShD, TShO
Analysis and interpretation: KSM
Writing the article: IAA
Critical revision of the article: KSM
Overall responsibility: AGG

Submitted 29.03.2019
Accepted 26.09.2019

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА PADUS GRAYANAE MAXIM IN VITRO

И.З. ИСМАИЛОВ, А.З. ЗУРДИНОВ, Т.С. САБИРОВА

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель: изучить противоопухолевую активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*.

Материал и методы: объектом исследования был сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*, полученный методом лиофильной сушки из водно-спиртового извлечения растительного лекарственного сырья и стандартизованный по содержанию хлорогеновой и кофейной кислот. Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проведён на культурах опухолевых клеток, которые были получены из Американской коллекции типированных культур (ATCC). Смертность клеток оценивалась с помощью МТТ-теста по образованию нерастворимого формазана.

Результаты: установлено, что изучаемый фитоэкстракт обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека (HeLa), аденокарциномы желудка (AGS), панкреатической карциномы человека (MiaPaCa2) и рабдомиосаркомы мышей (RD). При этом достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитоэкстракта выявлена в отношении опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*.

Заключение: выявлено противоопухолевое действие сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*. При этом, специфическое действие в отношении различных опухолевых штаммов может быть обусловлено флавоноидами, хлорогеновой и кофейной кислотами, которые обладают широким диапазоном цитотоксичности.

Ключевые слова: сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*, противоопухолевая активность, флавоноиды, хлорогеновая кислота, кофейная кислота.

Для цитирования: Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. Противоопухолевая активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* in vitro. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):450-4. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-450-454>.

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF DRY EXTRACT PADUS GRAYANAE MAXIM IN VITRO

I.Z. ISMAILOV, A.Z. ZURDINOV, T.S. SABIROVA

Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective: To study the antitumor activity of dry extract *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* conditions.

Methods: The object of the study was dry extract *Padus Grayanae Maxim*, obtained by lyophilic drying method from water-alcohol extraction of plant medicinal raw materials and standardized in content chlorogenic and coffee acids. The study of the cytotoxicity of *Padus Grayanae Maxim* dry extract conducted on cultures of tumor cells that were derived from the American Type Culture Collection (ATCC). Cell mortality was assessed using the MTT test to form a non-soluble formazan.

Results: It has been established that the studied phytoextraction an antitumor effect in relation to the lines of tumor cells of human cervical adenocarcinoma (HeLa), stomach adenocarcinoma (AGS), human pancreatic carcinoma (MiaPaCa2) and rhabdomyosarcoma of mice (RD). At the same time, fairly high specificity of the action of the studied phytoextraction revealed in relation to the tumor cells adenocarcinoma of the human stomach (AGS). The cell line of tumor cells of human hepatocellular carcinoma (HepG2) has shown resistance to dry extract *Padus Grayanae Maxim*.

Conclusions: The antitumor effect of the dry extract *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* conditions has been revealed. At the same time, a specific action against various tumor strains may be due to flavonoids, chlorogenic and coffee acids, which have a wide range of cytotoxicity.

Keywords: Dry extract *Padus Grayanae Maxim*, antitumor activity, flavonoids, chlorogenic acid, coffee acid.

For citation: Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. Protivoopukhlevaya aktivnost' sukhogo ekstrakta *Padus Grayanae Maxim* in vitro [Anti-tumor activity of dry extract *Padus Grayanae Maxim* in vitro]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):450-4. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-450-454>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, в разных странах мира онкологические заболевания занимают второе место по смертности. Проблемы, связанные с лекарственной терапией злокачественных опухолей сложны и многогранны [1, 2]. В настоящее время в клинической практике используются сотни лекарственных средств для лечения различных форм рака, в некоторых случаях достигнуты значительные успехи (например, в терапии лимфомы Беркитта, семиномы яичка). Однако в целом процент выздоровления пациентов, страдающих онкологическими заболева-

ниями, остаётся небольшим. Поэтому поиск новых действующих веществ, обладающих противоопухолевым действием, остаётся актуальной задачей фармакологии. Активно ведутся исследования противоопухолевой активности и при изучении фармакологических свойств лекарственных растений. Научный анализ показывает, что в природных источниках содержится огромное количество химических соединений, которые потенциально могут быть использованы для лечения практически всех заболеваний человека, включая онкологические [3-6]. Более того, ряд противоопухолевых средств создан именно на основе лекарственных растений [7-9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить противоопухолевую активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся сухой экстракт *Padus Grayana Maxim*, полученный методом лиофильной сушки и стандартизованный по содержанию хлорогеновой и кофейной кислот [10-12].

Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводили на культуре MDCK (эпителиальные клетки почки собаки), а также на следующих опухолевых клеточных линиях: HeLa (цервикальная аденокарцинома человека), AGS (аденокарцинома желудка), RD (рабдомиосаркома мышей), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MiaPaCa2 (панкреатическая карцинома человека).

Все культуры опухолевых клеток были получены из Американской коллекции типированных культур (ATCC). Условия культивирования соответствовали рекомендациям ATCC для каждой культуры отдельно. Перед началом эксперимента каждую культуру проверяли на жизнеспособность трипановым синим. Во всех экспериментах использовали суспензию опухолевых клеток с процентом жизнеспособности более 90%.

Для получения рабочего раствора изучаемый фитоэкстракт растворяли в минимальном объеме этанола из расчета 10 мг на 0,2 мл 96% этанола. После чего полученный раствор разбавляли стерильной апиригенной водой до 0,5 мл. Рабочий раствор сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* разбавляли средой RPMI в соотношении 1:1 и вносили в лунки со средой для культивирования и опухолевыми клетками. Инкубацию проводили в течение 24 часов. В качестве препарата сравнения использовали Доксорубин гидрохлорид (D1515, Sigma, США).

Смертность клеток оценивали МТТ-тестом по образованию нерастворимого формаза. Измерение оптической плотности растворенного формаза в 100 мкл DMSO производили на микропланшетном ридере Sunrise RC.4 при длине волны 540 нм. Опыты проводили в трёх повторах.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также с помощью графических методов с построением частотных гистограмм. Количественные данные, в силу выявленных их отличий от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 квартили). Сравнения по количественным данным двух независимых групп исследования между собой проводились с помощью непараметрического

го U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубин в наших исследованиях выступал в качестве позитивного контрольного препарата. Однако сравнивать противоопухолевую активность изучаемого фитоэкстракта с ним было бы не вполне корректно, так как эти вещества имеют различную химическую природу, и, по всей видимости, различные механизмы действия. Важно отметить, что все линии опухолевых клеток проявили схожую однонаправленную чувствительность к обоим веществам. Медианы цитотоксических концентраций для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и позитивного контрольного препарата – доксорубина представлены в табл.

Как видно из табл., сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* специфически и эффективно подавляет пролиферацию опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей в концентрациях 0,50-0,65 мг/мл, что статистически значимо ниже, чем ЦТК₅₀ для нормальных клеток MDCK в 3,4 раза.

По результатам расчёта и сравнения ЦТК₅₀ между различными клеточными линиями, использованными в эксперименте, чувствительность нормальных и опухолевых клеток к изучаемому фитоэкстракту и контрольному препарату доксорубину была не всегда одинакова.

Кроме того, из табличных данных следует, что ЦТК₅₀ сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на клетках AGS и HepG2 статистически значимо отличались ($p < 0,001$). По другим клеточным линиям статистическая значимость для значения ЦТК₅₀ не обнаружена.

На рис. 1-5 представлено влияние экстракта на каждую клеточную линию опухолевых клеток, которое проиллюстрировано в виде кривых «доза – эффект».

Установлено, что профили всех полученных кривых («доза – эффект») влияния экстракта на каждую клеточную линию опухолевых клеток имели схожие формы. Наиболее часто в качестве тестовой системы для исследования противоопухолевой активности разрабатываемых лекарственных препаратов используют клетки цервикальной аденокарциномы человека (HeLa). В наших исследованиях культура цервикальной аденокарциномы человека имела достаточно высокую чувствительность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim* сравнении с клетками MDCK (рис. 1).

Как видно из рис. 1, ЦТК₅₀ для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на клетках HeLa составила 0,55 мг/мл, тогда как для MDCK этот показатель был 2,20 мг/мл, что примерно в четыре раза выше.

Изучение дозозависимого воздействия сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на линию опухолевых клеток аденокар-

Таблица ЦТК₅₀ для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и доксорубина для культур различных опухолевых клеток, Me [25q-75q]

Клеточная линия	Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> (мг/мл)	Доксорубин (мг/мл)	U-критерий Манна-Уитни
MDCK	2,2 [2,04-2,36]	0,103 [0,079-0,127]	<0,001
HeLa	0,55 [0,35-0,75]	0,006 [0,004-0,008]	<0,001
AGS	0,65 [0,53-0,77]	0,0004 [0,0002-0,0006]	<0,001
RD	0,50 [0,30-0,70]	0,0048 [0,0019-0,0077]	<0,001
HepG2	2,0 [1,80-2,20]	0,006 [0,002-0,010]	<0,001
MiaPaCa2	0,51 [0,37-0,65]	0,0028 [0,0006-0,0050]	<0,001

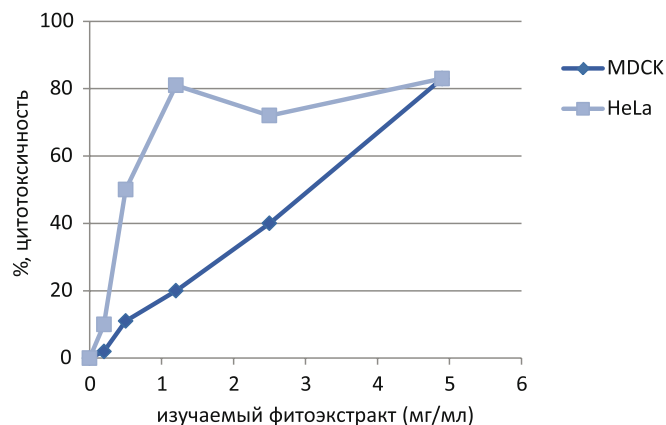


Рис. 1 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в отношении клеток MDCK и HeLa

циномы желудка (AGS) в сравнении с нормальными эпителиальными клетками почки собак показало, что опухолевые клетки AGS более чувствительны к изучаемому фитоэкстракту, чем нормальные клетки MDCK (рис. 2).

Цитотоксичность исследуемого фитоэкстракта на культуре MDCK начинала проявляться с 0,625 мг/мл, тогда как для культуры опухолевых клеток линии AGS – с 0,078 мг/мл.

В состав сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* входят флавоноиды, хлорогеновая и кофейная кислоты, которые обладают широким диапазоном цитотоксичности, что может обусловить их специфическое действие в отношении различных опухолевых штаммов [13-14]. Так, в работе Dong Y et al [15] показана высокая активность флавоноидов против клеточной линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). В литературе также имеются данные, что хлорогеновая и кофейная кислоты, входящие в состав сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, проявляют антираковый эффект в отношении клеток лейкемии HL-60, незначительно ингибируют рост клеток AGS и практически не действуют на HepG2 [16].

Исследование цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на клетках рабдомиосаркомы мышей (RD) выявило резкое увеличение его эффективности в диапазоне концентраций 0,313-0,625 мг/мл с ЦТК₅₀ около 0,5 мг/мл по сравнению с нормальными клетками MDCK (рис. 3).

Интересными оказались результаты цитотоксического действия изучаемого фитоэкстракта на одно из самых злокачествен-

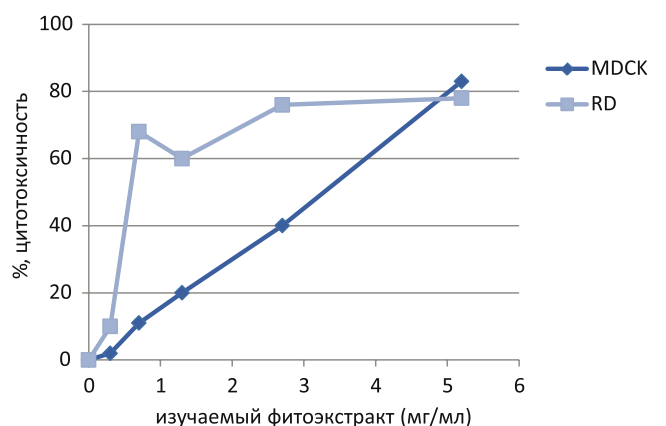


Рис. 3 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в отношении клеток MDCK и RD

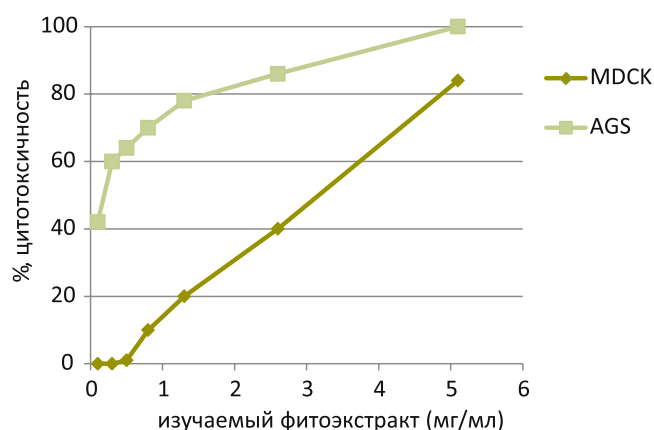


Рис. 2 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в отношении клеток MDCK и AGS

ных и плохо поддающихся терапии онкологических заболеваний – рак поджелудочной железы. Клетки панкреатической карциномы человека также проявили чувствительность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*. ЦТК₅₀ для этой линии клеток составила 0,51 мг/мл (рис. 4).

Профиль кривой «доза – эффект» на линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека практически не отличался от MDCK (рис. 5).

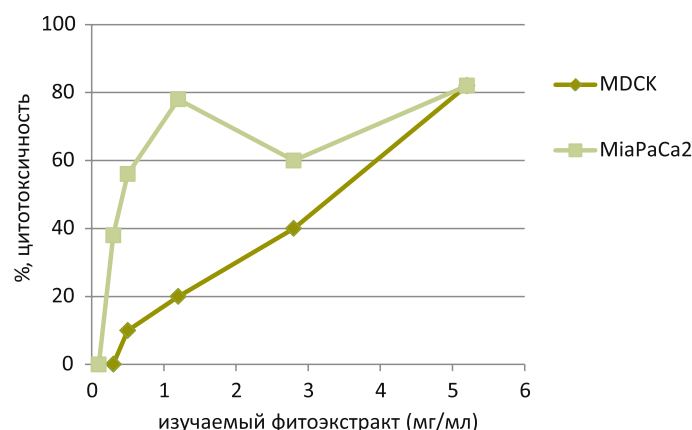


Рис. 4 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в отношении клеток MDCK и MiaPaCa2

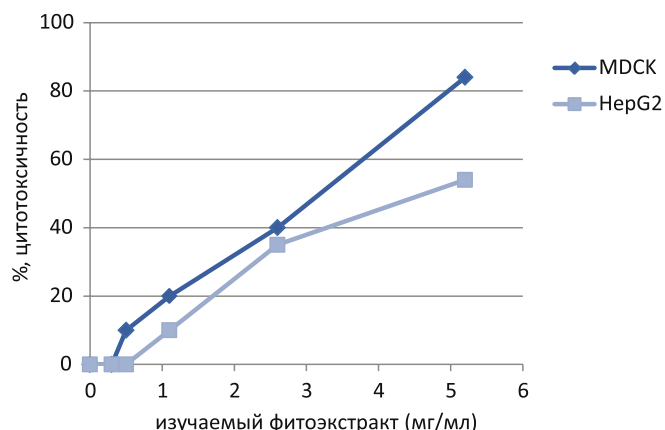


Рис. 5 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в отношении клеток MDCK и HepG2

Полученные результаты указывают на то, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* практически не проявил противоопухолевой активности вплоть до концентрации 1,2 мг/мл, что можно трактовать как устойчивость линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека к воздействию изучаемого фитозэкстракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение противоопухолевой активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* показало, что представленный фитозэкстракт обладает противо-

опухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей. Достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитозэкстракта выявлена в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*, и ЦТК₅₀ в этом случае были сравнимы с концентрациями для нормальной клеточной линии MDCK.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко ВМ. (ред.) *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)*. Москва, РФ: Российское общество клинической онкологии; 2015. 456 с.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганопольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56-63.
4. Селимзянова ЛР, Вишнёва ЕА, Федосеенко МВ, Промыслова ЕА. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488-93.
5. WHO traditional medicine strategy 2002-2005. 2002;1:74. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>.
6. Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы. *Научный журнал*. 2017;1:83-7.
7. Bosch-Barrera J, Menendez JA. Silibinin and STAT3: A natural way of targeting transcription factors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):540-6.
8. Olaru OT, Venables L, Van De Venter M, Nitulescu GM, Margina D, Spandidos DA, et al. Anticancer potential of selected Fallopia Adans species. *Oncology Letters*. 2015;10(3):1323-32.
9. Левицкий АП, Вертикова ЕК, Селиванская ИА. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология. *Микробиология и биотехнология*. 2010;2(10):6-20.
10. Исмаилов ИЗ. Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. *Наука, техника и образование*. 2016;10:100-2.
11. Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. *Способ получения сухого экстракта из надземных частей Padus Grayanae Maxim*. Патент № 20170100.1. 28.09.2017
12. Исмаилов ИЗ. Изучение биологически активных веществ *Padus Grayanae Maxim* и их антиоксидантные свойства ВЭЖХ. *Вестник науки и образования*. 2017;4:105-9.
13. Исмаилов ИЗ. Исследование содержания химических элементов в фитозэкстракте *Padus Grayana Maxim*. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;7(1):117-20.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
15. Dong Y, Cao A, Shi J. Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. *Oncology Reports*. 2014;31(4):1788-94.
16. Yen GC, Chen CS, Chang WT, Wu MF, Cheng FT, Shiau DK, et al. Antioxidant activity and anticancer effect of ethanolic and aqueous extracts of the roots of *Ficus beecheyana* and their phenolic components. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018;26(1):182-92.

REFERENCES

1. Moiseenko VM. (red.) *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholey (RUSSCO) [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors (RUSSCO)]*. Moscow, RF: Rossiyskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii; 2015. 456 p.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskiy VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoy farmakologii [Prospects for the use of herbal remedies in modern pharmacology]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017;15(2):56-63.
4. Selimzyanova LR, Vishnyova EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Fitoterapiya: sovremennoe sostoyanie voprosa [Herbal medicine: current status of the issue]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(5):488-93.
5. WHO traditional medicine strategy 2002-2005. 2002;1:74. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>.
6. Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. Razrabotka i primeneniye immunomodulyatorov na sovremennom etape: problemy i perspektivy [Development and use of immunomodulators at the present stage: problems and prospects]. *Nauchnyy zhurnal*. 2017;1:83-7.
7. Bosch-Barrera J, Menendez JA. Silibinin and STAT3: A natural way of targeting transcription factors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):540-6.
8. Olaru OT, Venables L, Van De Venter M, Nitulescu GM, Margina D, Spandidos DA, et al. Anticancer potential of selected Fallopia Adans species. *Oncology Letters*. 2015;10(3):1323-32.
9. Levytskiy AP, Vertikova EK, Selivanskaya IA. Khlороgenovaya kislota: biokhimiya y fiziologiya [Chlorogenic acid: biochemistry and physiology]. *Mikrobiologiya i biotekhnologiya*. 2010;2(10):6-20.
10. Ismailov IZ. Razrabotka tekhnologii polucheniya sukhogo ekstrakta *Padus Grayana Maxim* [Development of the technology for the production of dry extract *Padus Grayana Maxim*]. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2016;10:100-2.
11. Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. *Sposob polucheniya sukhogo ekstrakta iz nadzemnykh chastey Padus Grayanae Maxim [A method of obtaining a dry extract from aerial parts of Padus Grayanae Maxim]*. Patent № 20170100.1. 28.09.2017.
12. Ismailov IZ. Izuchenie biologicheskikh aktivnykh veshchestv *Padus Grayanae Maxim* i ikh antioksidantnye svoystva VEZHKh [The study of biologically active substances *Padus Grayanae Maxim* and their antioxidant properties by HPLC]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017;4:105-9.
13. Ismailov IZ. Issledovanie sodержaniya khimicheskikh elementov v fitozekstrakte *Padus Grayana Maxim* [The study of the content of chemical elements in the phytoextract *Padus Grayana Maxim*]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;7(1):117-20.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
15. Dong Y, Cao A, Shi J. Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. *Oncology Reports*. 2014;31(4):1788-94.
16. Yen GC, Chen CS, Chang WT, Wu MF, Cheng FT, Shiau DK, et al. Antioxidant activity and anticancer effect of ethanolic and aqueous extracts of the roots of *Ficus beecheyana* and their phenolic components. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018;26(1):182-92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исмаилов Исабек Зайлидинович, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-1468-8251

Author ID: 877010

SPIN-код: 9540 - 1750

E-mail: ism-isa@mail.ru

Зурдинов Ашир Али Зурдинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-7110-0901

Author ID: 877038

SPIN-код: 3719 - 0291

E-mail: a-zurdinov@yandex.ru

Сабирова Тамара Семёновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-3709-0244

Author ID: 877003

SPIN-код: 1684 - 5129

E-mail: sabirova_ts@mail.ru

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (№ государственной регистрации 0004828). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исмаилов Исабек Зайлидинович

доктор фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Тел.: +996 (559) 639 777

E-mail: ism-isa@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЗАЗ

Сбор материала: ИИЗ, СТС

Статистическая обработка данных: ИИЗ, СТС

Анализ полученных данных: ИИЗ, ЗАЗ

Подготовка текста: ИИЗ, СТС

Редактирование: ЗАЗ

Общая ответственность: ЗАЗ

Submitted

03.06.2019

Accepted

26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Ismailov Isabek Zaylidinovich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-1468-8251

Author ID: 877010

SPIN: 9540-1750

E-mail: ism-isa@mail.ru

Zurdinov Ashirali Zurdinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-7110-0901

Author ID: 877038

SPIN: 3719-0291

E-mail: a-zurdinov@yandex.ru

Sabirova Tamara Semyonovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-3709-0244

Author ID: 877003

SPIN: 1684-5129

E-mail: sabirova_ts@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (state registration number – 0004828). 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:

Ismailov Isabek Zaylidinovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev Street, 92

Tel.: +996 (559) 639 777

E-mail: ism-isa@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ZAZ

Data collection: IIZ, STS

Statistical analysis: IIZ, STS

Analysis and interpretation: IIZ, ZAZ

Writing the article: IIZ, STS

Critical revision of the article: ZAZ

Overall responsibility: ZAZ

Поступила

03.06.2019

Принята в печать

26.09.2019

О ПРОСТЫХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ ПО АВИЦЕННЕ

М.У. ШАРОФОВА^{1,2}¹ Центр исследований инновационных технологий при АН Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан² Институт медицины Авиценны и фармакологии, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучение принципов применения антидиабетических средств в медицинской системе Авиценны, исходя из особенностей «мизаджа» лекарственных средств.

Материал и методы: для анализа понимания Авиценной процессов диабетогенеза, лечения диабета и его профилактики был проведён скрининг его произведений: всех книг пятитомника «Канон врачебной науки», медицинских трактатов «ал-Вохия» («Свод рецептов»), «аш-Шифа» («Книга исцеления»), «Трактат о врачевании», «Трактат о лекарственных средствах», «Трактат о сердечных лекарствах», «Трактат о пульсе».

Результаты: скрининг произведений Авиценны позволил выделить 84 лекарственных средства, применявшихся для терапии и профилактики диабета. Большинство средств имеет растительное происхождение, включая камеди и камедесмолы. Перечень содержит также минеральные средства и средства животного происхождения. Большинство антидиабетических средств по Авиценне обладает «горячим естеством», т.е. согревающим и ощелачивающим свойствами. Охлаждающее действие средств с «холодным» естеством было направлено на уменьшение потери жидкости организмом при диабете. Сочетанием различных средств Авиценна рекомендовал уравнивать их воздействие на организм, а чередованием их применения – добиваться коррекции «мизаджа» при диабете.

Заключение: лечение сахарного диабета, как состояния полиморбидности с многочисленными нарушениями обменных процессов, требует учёта взаимосвязей между многокомпонентностью фитохимического состава, многогранностью спектра лечебных действий средств природного происхождения и особенностями «мизаджа» организма пациента.

Ключевые слова: «Канон врачебной науки», антидиабетические лекарственные средства, Авиценна, «мизадж», «горячее естество».

Для цитирования: Шарофова МУ. О простых антидиабетических средствах по Авиценне. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):455-66. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-455-466>.

ABOUT SIMPLE ANTI-DIABETIC REMEDIES BY AVICENNA

M.U. SHAROFOVA^{1,2}¹ Center for Research on Innovative Technologies under the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan² Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study the principles of the use of anti-diabetic drugs in the medical system of Avicenna based on the features of the «mizaj» of medicines.

Methods: For the analysis the understanding of the Avicenna processes of diabetes genesis, the treatment of diabetes and its prevention, screening of his works was carried out: all the books of the five-volume «Canon of Medicine», medical treatises «Al-Vohiya» («Recipe Code»), «Ash-Shifa» («Book of Healing»), «The Treatise on Medical Care», «The Treatise on Medicines», «The Treatise on Heart Medication», «The Treatise on Pulse».

Results: Screening of Avicenna's works allowed allocating 84 medicines used for diabetes therapy and prevention. Most of the remedies have plant origins, including gums and gum-resins. The list also contains mineral and animal remedies. Most anti-diabetic remedies on Avicenna have «hot nature», i.e. warming and leaching properties. Cooling action with «cold nature» products was aimed at reducing the body's fluid loss in diabetes. The combination of Avicenna's various remedies recommended balances their effects on the body and alternating their use will add the correction of the «mizaj» in diabetes.

Conclusions: Treatment of diabetes, as a condition of poly-morbidity with numerous metabolic disorders, requires taking into account the relationship between multicomponent phytochemical composition, the versatility of the range of therapeutic actions of natural origin remedies and the features of the «mizaj» of the patient's body.

Keywords: «Canon of Medicine», antidiabetic medicines, Avicenna, «mizaj», «hot nature».

For citation: Sharofova MU. O prostykh antidiabeticheskikh sredstvakh po Avitsenne [About simple anti-diabetic remedies by Avicenna]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):455-66. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-455-466>.

ВВЕДЕНИЕ

Общие принципы применения лекарственных средств у Абуали ибни Сино (Авиценны) основывались на естественном очищении органов и систем больного организма от болезнетворных и токсических агентов с применением щадящих методов лечения. Такой подход предусматривал использование, прежде всего, диетотерапии, т.е. лечебных средств, имеющих пищевое предназначение. В случае отсутствия эффекта от коррекции диеты и режима питания применялись сугубо лекарственные препараты [1]. При выборе диетотерапии обязательно учитывалось качество, количество, время употребления продуктов питания, которые человек использует постоянно, особенности примене-

ния и их свойства, принимая во внимание характер «мизаджа» самого пациента и каждого продукта [1-8]. Применение диетических и лекарственных средств требовало глубоких познаний в области ботаники, фармакологии, понимания разновидностей фармакологических эффектов и умения приготовить различные лекарственные формы и их комбинации, знания множества простых и сложных рецептов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение принципов применения антидиабетических средств в медицинской системе Авиценны, исходя из особенностей «мизаджа» лекарственных средств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа понимания Авиценной процессов диабетогенеза, его лечения и профилактики был проведён скрининг его произведений: все книги пятитомника «Канон врачебной науки», медицинские трактаты «ал-Вохия» («Свод рецептов»), «аш-Шифа» («Книга исцеления»), «Трактат о врачевании», «Трактат о лекарственных средствах», «Трактат о сердечных лекарствах», «Трактат о пульсе».

Ботанический и фитохимический скрининг проводился по современным литературным источникам, посвящённым флоре Таджикистана, Средней Азии, Российской Федерации, Ирана, Афганистана, Болгарии и ряда других стран.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй книге «Канона» приводятся описания возможных проявлений (около 50 видов) фармакологического действия 811 лекарственных средств, описаны особенности фармакотерапии простыми лекарственными средствами, испытанными на основании практического опыта путём сравнения у разных животных и людей. Авиценна подчёркивал, что «испытанное лекарство лучше неиспытанного». Он также писал о необходимости правильного отбора, сбора и хранения лекарственных средств, ядовитых растений и заменителей лекарств с учётом их природы, физико-химических особенностей и взаимодействий [1-3].

Для оценки фармакологического влияния лекарственного средства Авиценна рекомендовал не допускать наличия в нём каких-либо примесей и испытывать его для лечения болезни, протекающей без осложнений для достоверного определения свойств испытуемого средства. Более того, Авиценна испытывал одно и то же средство при разных заболеваниях, противоположных по натуре, чтобы оценить, как оно помогает – своим «существом» или в результате побочных эффектов [3-6]. Принимая во внимание индивидуальность каждого человека и отличительные особенности «мизаджа» человека в отличие от животных, Авиценна писал: «...Когда мы говорим, что лекарство

горячее или холодное, мы не понимаем, что лекарство по своей субстанции является предельно горячим или холодным или же оно по субстанции своей холоднее или горячее человеческого тела. Нет, мы подразумеваем под этим, что от такого лекарства в теле человека возникает теплота или холод, превосходящие теплоту или холод человеческого тела. Поэтому лекарство бывает холодным по отношению к телу человека и горячим по отношению к телу скорпиона; горячим по отношению к телу человека и холодным по отношению к телу змей. Больше того, одно и то же лекарство бывает более горячим по отношению к телу Амра, чем по отношению к телу Зейда, поэтому лечащимся больным велют не употреблять постоянно одно и то же лекарство для изменения природы, если оно не полезно» [7].

Концептуальный подход Авиценны к процессу диабетогенеза сводился к пониманию того, что регулярное или чрезмерное употребление продуктов и напитков, обладающих окисляющими свойствами, приводит к развитию диабетогенного фона с одновременным изменением степени уравновешенности «мизаджа» и последующим сдвигом в «холодную», т.е. кислотную сторону [9, 10]. Данные результатов современных исследований показывают, что при развитии окислительного стресса на фоне метаболического ацидоза, первоначально возникают дисфункции в эндотелиальной системе почек, печени, в частности, приводя к нарушению детоксикационных механизмов в сосудисто-тканевых структурах этих органов и организма в целом [11-14].

В процессе составления сведений об особенностях «мизаджа» антидиабетических средств природного происхождения нами были идентифицированы современные наименования всех лекарственных средств, латинские наименования, «естество» лекарственного средства, описанные в трудах Абуали ибни Сино, а также современные научные исследования [15-32] лечебных свойств каждого из средств, применявшихся им при диабете (табл.).

Скрининг и научная оценка антидиабетических и метаболизм-корректирующих продуктов природного происхождения, идентифицированных нами из множества лекарственных

Таблица. Характеристика «мизаджа» антидиабетических средств по Авиценне и современные исследования

№	Наименование	«Мизадж» (естество)	Источник по Авиценне	Литература
1	Айва обыкновенная (продолговатая) <i>Cydonia oblonga</i> P. Mill.	Холодное в первой степени, сухое в начале второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 569	Sabir S, et al, 2015
2	Абрикос обыкновенный <i>Prunus armeniaca</i> L. (syn. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)	Холодное, влажное во второй степени. Масло абрикосовых косточек горячее и сухое во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 495	Petri C, et al, 2014; Carbone K, et al, 2018
3	Акация камеденосная <i>Acacia arabica</i> Willd. (syn. pro <i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile)	Промытый [выжатый сок] акации холоден и сушит во второй степени, а непромытый холоден в первой степени, тогда как его сухость – в пределах второй	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 72	Lawrence R, et al, 2015
4	Алоэ <i>Aloe vera</i> L.	Горячее до второй степени, сухое в той же степени, а говорят, горячее и сухое в третьей степени, но это не так	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 639	Miroddi M, et al, 2015; Ramanathan S, et al, 2017
5	Алтей лекарственный <i>Althaea officinalis</i> L.	Умеренно горячее	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 763	Arab A. et al, 2017; Haghgoo R. et al, 2017

6	Анис обыкновенный <i>Anisum vulgare</i> Gaertn. (syn. pro <i>Pimpinella anisum</i> L.)	Гален говорит: «Он горячий во второй степени, сухой в третьей степени»	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 63	Tavallali V, Zareiyani F, 2018; Abdel-Reheem MAT, Oraby MM, 2015
7	Артишок посевной <i>Cynara scolymus</i> L.	Уравновешенное, слегка горячее, влажное до второй степени. Хузистанец говорит: «Он холодный, влажный, а ал-Масих сказал: «Он подобен спарже по своим действиям, горячий, влажный в первой степени»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 323	Kollia E, et al, 2017
8	Барбарис обыкновенный <i>Berberis nummularia</i> Bunge	Холодное и сухое у предела третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 95	Manosalva L, et al, 2016
9	Бешеный огурец <i>Ecbalium elaterium</i> (L.) A. Rich.	Горячее и сухое в третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 674	Touihri-Barakati I, et al, 2017
10	Верблюжья колючка <i>Alhagi camelorum</i> Fisch. (syn. pro <i>Alhagi maurorum</i> Medik.)	Уравновешенное, [несколько склоняющееся] к теплоте	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 736	Muhammad G, et al, 2015
11	Виноград обыкновенный <i>Vitis vinifera</i> L.	Кожура винограда – холодная, сухая медленно переваривается; мякоть его горячая, влажная, а косточки – холодные и сухие	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 600	González-Centeno MR, et al, 2015
12	Галанга (Калган) <i>Alpinia officinarum</i> Hance	Сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 772	Honmore VS, et al, 2016; Köse LP, et al, 2015
13	Гвоздичное дерево <i>Caryophyllus aromaticus</i> L. (syn. pro <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry)	Горячее, сухое во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 642	Mohammed A, et al, 2015
14	Гранат обыкновенный <i>Punica granatum</i> L.	Холодное до предела первой степени, сухое во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 208	Hmid I, et al, 2017
15	Груша обыкновенная <i>Pyrus communis</i> L.	Груши, известные под названием китайских, холодные в первой степени, сухие во второй; груши шахамруд – уравновешенные влажные	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 420	Muziri T, et al, 2016
16	Дрок (метельник) ситниковый <i>Spartium junceum</i> L.	Естество горячее, сухое во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 395	Habibatni S, et al, 2016
17	Душица диктамнус <i>Origanum dictamnus</i> L.	Диктамн горячий, сухой до третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 470	Varsani M, et al, 2015; Maietta M, et al, 2018
18	Душица майоран <i>Origanum tyttanthum</i> Gontsch.	Горячее, сухое в третьей степени, но потом оно изменяется	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 462	Sharopov F, et al, 2015; Mamadaliyeva NZ, et al, 2017

19	Ель <i>Picea excelsa</i> (Lam.) Link.	Шишки. Естество крупных орешков уравновешенное, скорее горячее и более влажное, а мелких – горячие и сухие во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 334	Mudrik EA, et al, 2015
20	Индиго или индигофера красильная <i>Indigofera tinctoria</i> L.	Горячее в первой степени, сухое во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 502	Inoue Sh, et al, 2017
21	Камала (Маллотус филиппинский) <i>Mallotus philippensis</i> Muell.	Горячее, сухое в третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 658	Gangwar M, et al, 2014
22	Камфора <i>Camphora</i>	Холодное, сухое в третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.381	Xu Y, et al, 2018
23	Кассия <i>Cassia</i> L.	Горячее, сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 738	Zribi I, et al, 2015; Firdose R Kolar, et al, 2018
24	Касатик ирисовый <i>Iris florentina</i> L. (syn. pro <i>Iris germanica</i> L.)	Горячее, сухое до предела второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 105	Ullah F, et al, 2016
25	Кипарис вечнозелёный <i>Cupressus sempervirens</i> L.	Горячее в первой, сухое во второй степени. Некоторые утверждают, будто кипарис очень холодный, и выводят заключение, что сила его горячести лишь настолько велика, чтобы устремить его вяжущее свойство вглубь к органам	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 525	Badawy MEI, et al, 2017
26	Корица китайская <i>Cinnamotum cassia</i> Nees ex Blume (syn. pro <i>Cinnamotum aromaticum</i> Nees)	Горячее, сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 223	Yan Y-M, et al, 2015
27	Кориандр посевной <i>Coriandrum sativum</i> L.	Холодное у предела первой [степени] и до второй; сухое во второй [степени], по Ибн Джурайджу – в третьей. По Галену все виды кориандра склонны к теплоте	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 419	Mandal Sh, et al, 2015; Baghdadi HH, et al, 2016
28	Конкреции бамбука <i>Vambusa arundinaceae</i> (Retz.) Willd.	Горячее во второй, сухое в третьей	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 349	Chauhan KN, et al, 2017
29	Кувшинка жёлтая <i>Nymphaea lutea</i> L. Кувшинка белая <i>Nymphaea alba</i> L.	Холодное, влажное во второй степени, питьё из неё сильно угашает жар	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 505	Didukh Mya, et al, 2017 Bakr RO, et al, 2016
30	Фенхель обыкновенный <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Горячее и сухое во второй, ближе к третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 688-9	Caleja C, et al, 2015; Rather MA, et al, 2016
31	Ладанник (ладан) <i>Cistus ladani</i> L. (syn. pro <i>Cistus ladaniferus</i> L.)	Горячее в конце первой степени, сухое во второй; ладан, который находится в южных странах, – горячее. А чёрный, похожий на кар, нехорош	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 424	Francisco A, et al, 2015; Rather MA, et al, 2016

32	Лапчатка ползучая <i>Rotentilla reptans</i> L.	Естество горячее (с.187) во второй, влажное в первой (с. 268). Молоко его горячее и сухое в четвёртой степени (с.460), а все прочие его части во второй и третьей степени (с.377, 480, 486)	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.187, 268, 460, 377,480, 486	Tomovic MT, et al, 2015
33	Латук <i>Lactuca scariola</i> L. (syn. <i>Lactuca serriola</i> L.)	Холодный во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 778	Kumar V, et al, 2018
34	Лимон <i>Citrus limon</i> (<i>Citrus Meyeri</i> Yu.Tanaka)	Корка цитрона горячая в первой степени, сухая у предела второй; мясистая его часть горячая и влажная в первой степени. Однако некоторые врачи считают, что он холодный и влажный в первой степени и что холодность в нём превосходит влажность. Кислота цитрона холодная и сухая в третьей степени, косточки – горячие во второй и сушат они – в третьей	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 110-2	Loizzo MR, et al, 2016; Al-Snafi AE, 2016
35	Мак снотворный <i>Papaver somniferum</i> L.	Холодное, сухое в четвёртой степени	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 109	Shukla S, et al, 2015; Lahiri R, et al, 2017
36	Марь головчатая <i>Chenopodium capitatum</i> L.	Гален говорит: «оно холодное, влажное во второй степени»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 150	Ior LD, et al, 2017
37	Бессмертник <i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 366	Скворцова ВВ, и др., 2015; Rodrigues AM, et al, 2015; Pollastro F, et al, 2017; Jahromi MAF, et al, 2017
38	Миробаланы эмблические <i>Phyllanthus emblica</i> L.	По словам Еврея, оно горячее, но, по мнению многих врачей, холодное во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 84-5	Chaphalkar R, et al, 2017; Li Y, et al, 2015
39	Миробаланы беллерические <i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.	Холодное в первой степени, сухое во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 161-2	Sireeratawong S, et al, 2017; Basu T, et al, 2017
40	Миробаланы хебула (терминалия хебула, харитаки) <i>Terminalia chebula</i> Retz.	Говорят, что жёлтые [миробаланы] горячее чёрных и что индийские менее холодны, чем кабульские. Однако все они холодные в первой степени и сухие во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 251-3	Lee DY, et al, 2017
41	Миробаланы жёлтые <i>Terminalia citrina</i> Roxb.	Холодные в первой степени и сухие во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 251-3	Akhtar MF, et al, 2016
42	Чернушка посевная <i>Nigella sativa</i> L.	Горячее, сухое в третьей [степени]	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 715-6	Toma CC, 2015; Basheer I, Qureshi IZ, 2018

43	Морковь посевная <i>Daucus carota subsp. sativus</i> (Hoffm.) Arcang.	Горячее во второй степени, не- сколько влажное	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 711	Kováčik P, et al, 2018
44	Мята полевая <i>Mentha arvensis</i> L.	Горячее, сухое во второй степени. В мяте избыточная влажность	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 506	Singh R, et al, 2015
45	Огурец посевной <i>Cucumis sativus</i> L.	Холодное, влажное до второй сте- пени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 672	Zhang J, et al, 2014; Nafeesa Z, et al, 2017
46	Пальма финиковая <i>Phoenix dactylifera</i> L.	Холодные, сухие во второй степе- ни. Молодые финики вяжут более, чем старые	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 155	Kchaou W, et al, 2016; Borocho- Neori H, et al, 2015
47	Папирус <i>Cyperus papyrus</i> L.	Холодное, сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 184	Hassanein HD, et al, 2014
48	Пион лекарственный <i>Paeonia officinalis</i> L.	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 602, 621	Andrieu E, et al, 2017; Ghafari S, et al, 2018
49	Подорожник блошиный <i>Plantago lanceolata</i> L.	Холодное, влажное во второй сте- пени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 153	Lukova PK, et al, 2017
50	Портулак огородный <i>Portulaca oleracea</i> L.	Холодное во второй степени, влаж- ное в конце второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 174	Zhou YX, et al, 2015; Yang X, et al, 2016
51	Пшеница обыкновенная <i>Triticum vulgare</i> Vill.	Горячее, уравновешенное в от- ношении влажности и сухости, а толокно из неё суховатое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 319	Finucci G, et al, 2015; Wu WJ, et al, 2016
52	Роза казанлыкская <i>Rosa damascena</i> Mill.	Гален говорит: «Роза не очень холодна в сравнении с нами» и до- бавляет: «надо считать, что она хо- лодная в первой степени, особенно в отношении сухих роз»	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 260	Rahimi M, et al, 2018; Kharea S, et al, 2018
53	«Роза собачья» или ши- повник собачий <i>Rosa canina</i> L.	Горячее, сухое во второй степени	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 503	Demir F, Özcan M, 2001; Ouerghemmi S, et al, 2016
54	Ромашка лекарственная <i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Горячее в третье степени, сухое во второй степени	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 85-7	Caleja C, et al, 2015
55	Слива <i>Prunus cerasifera</i> Ehrh.	Холодное в начале, влажное – у предела второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 113-4	Jaffri ShB, Ahmad KhSh, 2018; Ferit C, et al, 2017; Saridaş MA, et al, 2016
56	Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Корень [солодки] уравновешен- ный, а если он и стремится к како- му-нибудь качеству, то стремится к горячести и влажности	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон лечеб- ной науки: Книга вторая. 2012. с. 539	Dastagir G, Rizvi MA, 2016; Zhou J-X, et al, 2019

57	Сумах дубильный <i>Rhus coriaria</i> L.	Холодное во второй, сухое в третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 547	Abu-Reidah IM, et al, 2015; Morshedloo MR, et al, 2018
58	Сыть круглая <i>Cyperus rotundus</i> L.	Горячее в первой-второй-третьей и сухое в первой-второй степени в зависимости от сочетаний	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 92, 99, 267, 270, 519-520, 559, 773, 865	Hu QP, et al, 2017
59	Тростник обыкновенный <i>Phragmites communis</i> Trin.	Тростник сильно охлаждает, зола его горячая	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 646	Nada RM, et al, 2015; Dosdall R, et al, 2014
60	Тыква гигантская <i>Cucurbita maxima</i> Duch.	Холодное, влажное во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 671	Zhao D, et al, 2017; Kalaivani VV, et al, 2017
61	Уснея (лишайники) <i>Usnea articulata</i> (L.) Hoffm.	Усне присуща небольшая холодность, переходящая в тепловатость и способность умеренно связываться. Есть мнение: она горячая в первой степени и сухая во второй, а хузистанцы говорят, будто она холодная и очень сухая	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 81	Zhu J, et al, 2017; Nguyen KV, et al, 2018
62	Фасоль обыкновенная <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Красная фасоль самая горячая. Ибн Масавайх и Архиген говорят: «она холодная, сухая», а по-моему мнению, её вещество сухое, в ней есть избыточная влажность и она слегка тёплая	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 437	Hosseinian F, et al, 2016; Luna-Vital DA, et al, 2015
63	Фиалка душистая <i>Viola odorata</i> L.	Холодное, влажное в первой степени. Некоторые говорят, что она горячая в первой степени, но нет сомнения, что её листья холодные	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 143	Feyzabadi Z, et al, 2017
64	Чабрец дикий или тимьян ползучий <i>Thymus glaber</i> Mill. или <i>T. seravshanicus</i> Klok.	Горячее во второй [степени], сухое до этой же [степени]	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 503-4	Ahmed S, et al, 2017; Шарофова МУ, и др., 2018
65	Шафран посевной (крокус) <i>Crocus sativus</i> L.	Горячее во второй, сухое в первой степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 283	Sánchez-Vioque R, et al, 2016; Ouahhoud S, et al, 2019
66	Ячмень обыкновенный <i>Hordeum vulgare</i> L.	Холодное, сухое в первой степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 724	Goupy P, et al, 2014; Ghrairi F, et al, 2017
67	Мирра (Myrrha) засохший сок дерева <i>Commiphora mirrha</i> (Nees) Engl. и др. виды	Горячее, сухое во второй степени	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 480	Mohamed AA, et al, 2014; Choi O, et al, 2016; Hosseinkhani A, et al, 2017
68	Трагакант (Tragacanthae) – камедь астрагала <i>Astragalus tragacantha</i> L.)	Холодное скорее сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 367, 392	Abatan M, et al, 2015; Butkute B, et al, 2018

69	Ладанное дерево или Босвеллия священная камедь, добываемая из <i>Boswellia carteri</i> Birdw. (<i>Boswellia sacra</i> Flueck.)	Корочки его сушат во второй степени и немного холоднее, чем сам ладан. Ладан горячий в третьей степени и сушащий с первой степени; корочки его же сушат в третьей степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 383	Prakash B, et al, 2014; Wang YG, et al, 2016
70	Канкарзад – камедь артишока <i>Cynara scolymus</i> L.	Уравновешенное, слегка горячее, влажное до второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 323	Kollia E, et al, 2017
71	Камедь акации камеденосной – <i>Acacia arabica</i> Willd.	Промытый выжатый сок акации холоден и сушит во второй степени, а не промытый – холоден в первой степени, тогда как его сухость – в пределах второй	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 71	Lawrence R, et al, 2015; Dr Mustafa S, 2016
72	Камедь ферулы вонючей – <i>Ferula foetida</i> (Bunge) Regel. (<i>F. assa-foetida</i> L.) и др. её виды	Горячее в начале четвёртой, сухое во второй и третьей степенях	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 93, 312	Imanbayeva AA, et al, 2015; Наврузшоев Д, Хасанов АФ, 2016
73	Камедесмола абрикоса обыкновенного <i>Prunus armeniaca</i> L. (syn. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 636, 657	Fu D, et al, 2016
74	Камедесмола вишни обыкновенной – (<i>Prunus cerasus</i> L.)	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 636, 657	Ahmed S, et al, 2017
75	Камедесмола сливы – <i>Prunus cerasifera</i> Ehrh.	Холодное в начале, влажное у предела второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.113	González-García E, et al, 2015; Vangdal E, et al, 2017
76	Армянская глина <i>Bolus armenica</i>	Холодное в первой степени, сухое во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 359	
77	Зола некоторых антидиабетических растений	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 958	
78	Леканора <i>Lecanora esculenta</i> laffinis Ev.	Павел говорит: «Она имеет силу охлаждающую, угашающую теплоту и слегка сушащую»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 204	Printzen C, et al, 2017; Malíček J, et al, 2017
79	Бобровая струя (секрет семенной железы самца бобра) <i>Castor fiber</i> L.	Горячее от предела третьей до четвёртой степени и сухое до второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.197	Czerwinska J, et al, 2017
80	Исфидбаджи (холодец)	Горячее, влажное в пределах первой	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 232, 392, 566	
81	Куриные яйца	Естество уравновешенное, белок скорее холоден, а желток скорее горяч, оба они влажны	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 158	
82	Прополис (мум) <i>Propolis</i>	Горячее у предела второй степени, сухое в первой степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.92-3	Catchpole O, et al, 2015; Bittencourt MLF, et al, 2015

83	Сыворотка «дуга» – «зардоб»	Холодное и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). «Сочинения». Т. 13. Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с. 444	
84	Дрожжи (молочные)	Сухое, холодное (жар)	Мирсаидзода Ф. Сино акупунктура. 2018. с 16-7.	Gohlke S, et al, 2017

средств, использовавшихся Авиценной для коррекции «мизаджа», показали, что 84 средства, приведённые в таблице, отличаются многообразием разновидностей растительных, минеральных и животных средств.

Первоначально для лечения диабета Авиценна рекомендовал назначать фрукты, ягоды, овощи, обладающие жаждоутоляющими, очищающими и уравнивающими «мизадж» свойствами. В перечень включались плоды таких фруктовых культур, как айва обыкновенная, абрикос обыкновенный, виноград обыкновенный, гранат обыкновенный, груша обыкновенная, лимон, финики, шиповник, слива домашняя. В качестве лечебных овощей использовались морковь посевная, огурец посевной, тыква. Из числа зерно-бобовых средств Авиценна назначал фасоль обыкновенную и ячмень обыкновенный.

Свыше 20% лекарственных растений из приведённых 84 средств относятся к эфиромасличным, а именно: анис обыкновенный, гвоздичное дерево, душица диктаманус, душица майоран, камфора, касатик ирисовый, кипарис вечнозелёный, корица китайская, кориандр посевной, кувшинка жёлтая, ладан, лимон, мята полевая, роза казанлыкская, шиповник, ромашка лекарственная, фиалка душистая, шафран посевной.

Широко использовались камеди и камедо-смолы в качестве лечебных средств при диабете и для коррекции метаболических дисфункций при различных заболеваниях. В его трудах наиболее частое практическое применение находили камедо-смолы вишни, абрикоса обыкновенного и сливы, камеди акации камеденосной, ферулы вонючей, камедь артишока (кангарзад), камеди астрагала (трагаканта), ладана и мирры. Авиценна писал: «Все виды камедей – горячие». «...смола бывает двух видов: более пенная, лёгкая весом, более белая, и другая, более плотная и тяжёлая. Лучший – более плотный. Естество горячее во второй, сушащее в третьей [степени]» [8].

В перечне рекомендованных Авиценной антидиабетических средств, по результатам проведённого нами анализа только 3 растения могут быть отнесены к разряду сильнодействующих или ядовитых, применявшихся в случае крайней необходимости, индивидуально, кратковременными курсами. В случаях необходимости применения сильнодействующих веществ Авиценна использовал сочетания лекарственных средств для оптимизации усиления (потенцирования) действия основных компонентов или для уменьшения степени токсичности отдельных действующих веществ [1].

Сложность выявления взаимосвязей фитохимического состава растительных лекарственных препаратов связано с наличием множества биологически активных веществ (БАВ), которые состоят из различных химических соединений. В связи с этим, применение фитопрепаратов на основе общепарафармакологического подхода при терапии СД и других полиморбидных состояний достаточно сложно. Определённые объективные трудности оценки характера лечебного действия сочетания антидиабетических фитосредств связаны именно с поликомпонентностью состава растительных средств.

Результаты аналитического скрининга научных исследований, в том числе изучения лекарственных растений Таджикиста-

на, подтвердили, что самыми распространёнными БАВ с антидиабетическими свойствами являются полифенолы и флавоноиды. Многие представляют собой природные соединения, чаще всего в следующих комбинациях: эфирные масла с флавоноидами, тритерпеноидами, макро- и микроэлементами; флавоноиды с алкалоидами, кортикостероидо-подобными веществами, ситостеринами, макро- и микроэлементами; каротиноиды с токоферолом и аскорбиновой кислотой, флавоноидами, макро- и микроэлементами и другие.

Нами были выявлены параллели между проявлением антидиабетического и гепатопротекторного действий флавоноидов у экспериментальных животных. Наряду с этим, наблюдались антихолестериновый, антигиперлипидемический, антидислипидемический, антиоксидантный, ангиопротекторный, антиоксидантный эффекты, улучшались экскреторная и белковообразующая функции печени. Эти данные свидетельствуют об активном влиянии полифенолов на метаболические процессы, осуществляющиеся в организме при участии печени [33].

Подавляющее большинство средств, рекомендовавшихся Авиценной как антидиабетические (табл.), обладают «горячим» естеством в той или иной степени. В первой книге «Канона» имеется разъяснение необходимости применения отдельных «охлаждающих» лекарств: «Опорожнение прекращают либо путём отклонения материи без какого-либо другого опорожнения, либо путём опорожнения с отклонением, либо с помощью самого опорожнения, либо при помощи охлаждающих, обволакивающих, вяжущих или прижигающих лекарств... [Прекращение опорожнений] охлаждающими лекарствами [достигается] вследствие застывания текущих [соков], сжатия и сужения устьев протоков. Вяжущие лекарства применяются для связывания материи сжатия протоков, обволакивающие лекарства [применяются для того], чтобы создать закупорки в устье протоков. Если эти лекарства горячие и сушащие, то они [действуют сильнее]» [7].

По нашему мнению, применение лекарств для «прекращения опорожнений» было направлено на уменьшение потери организмом жидкости и жизненно-важных элементов, приостановлению полиурии при диабете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное позволяет заключить, что каждое растительное средство может по-разному влиять не только на повышенный уровень сахара в крови, но и оказывать влияние на другие патогенетические механизмы развития СД, а также на процесс выздоровления от сопутствующих диабету заболеваний в зависимости от количественного содержания лечебных компонентов. Следовательно, при лечении СД, как состояния полиморбидности с многочисленными нарушениями обменных процессов, необходимо учитывать взаимосвязи между многокомпонентностью фитохимического состава, многогранностью и широтой спектра лечебных свойств средств природного происхождения, корректируя, прежде всего, диету и применение лекарственных-пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Сочинения. Канон врачебной науки. Книга вторая*. Душанбе, РТ: Дониш; 2012;13:29-40;45-7.
2. Абу Али ибн Сина. *Алвохия. Избранные произведения*. Душанбе, РТ: Ирфон; 1980;2:317-86 (на таджикском языке).
3. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Трактат о лекарственных средствах. Сочинения*. Душанбе, РТ: Дониш; 2008;4:825-953.
4. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Трактат о врачевании. Сочинения*. Душанбе, РТ: Дониш; 2008;4:583-678.
5. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Трактат о пульсе – ангиология. Сочинения*. Душанбе, РТ: Дониш; 2008;4:679-700.
6. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Трактат о сердечных лекарствах. Сочинения*. Душанбе, РТ: Дониш; 2008;4:701-64.
7. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Сочинения. Канон врачебной науки. Книга первая*. Душанбе, РТ: Дониш; 2010. 735 с.
8. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Сочинения. Канон врачебной науки. Книга вторая*. Душанбе, РТ: Дониш; 2012. 958 с.
9. Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Сагдиева ШС. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным». *Вестник Авиценны*. 2015;3:151-6.
10. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
11. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ*. 2001;9(2):88-101.
12. Шестакова МВ. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC- EASD 2007. *Сахарный диабет*. 2008;11(1):97-9.
13. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013;3:2-10.
14. Дедов ИИ. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2015;1:5-23.
15. Овчинников ПН. (ред.) *Флора Таджикской ССР. Том VIII*. Москва, РФ: Издательство Академии наук СССР; 1986. 520 с.
16. Овчинников ПН. (ред.) *Флора Таджикской ССР. Том IX*. Ленинград, РФ: Наука; 1988. 568 с.
17. Фёдоров АА (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Magnoliaceae-Litoniaceae*. Ленинград, РФ: Наука. Ленинградское отделение; 1985. 464 с.
18. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Paeoiaceae-Thymelaeaceae*. Ленинград, РФ: Наука. Ленинградское отделение; 1986. 336 с.
19. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae-Haloragaceae*. Ленинград, РФ: Наука. Ленинградское отделение; 1987. 328 с.
20. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Rutaceae-Elaeagnaceae*. Ленинград, РФ: Наука. Ленинградское отделение; 1988. 356 с.
1. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Sochineniya. Kanon vrachebnoy nauki. Kniga vtoraya [Writings. Canon of Medicine. Book two]*. Dushanbe, RT: Donish; 2012:13, 29-40, 45-7.
2. Abu Ali ibn Sina. *Alvokhiya. Izbrannyye proizvedeniya [Alvohia. Selected Works]*. Dushanbe, RT: Irfon; 1980:317-86 (in Tajik).
3. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Traktat o lekarstvennykh sredstvakh. Sochineniya [Treatise on drugs. Writings]*. Dushanbe, RT: Donish;2008;825-953.
4. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Traktat o vrachevanii. Sochineniya [Treatise on healing. Writings]*. Dushanbe, RT: Donish; 2008:583-678.
5. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Traktat o pul'se – angiologiya. Sochineniya [Treatise on the pulse – angiology. Writings]*. Dushanbe, RT: Donish; 2008: 679-700.
6. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Traktat o serdechnykh lekarstvakh. Sochineniya [Treatise on heart medications. Writings]*. Dushanbe, RT: Donish; 2008:701-64.
7. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Sochineniya. Kanon vrachebnoy nauki. Kniga pervaya [Canon of Medicine. Book one]*. Dushanbe, RT: Donish; 2010. 735 p.
8. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). *Sochineniya. Kanon vrachebnoy nauki. Kniga vtoraya [Canon of Medicine. Book two]*. Dushanbe, RT: Donish; 2012: 958 p.
9. Nuraliev YuN, Sharofova MU, Sagdieva ShS. O sushchnosti i tyazholykh posledstviyakh taktiki terapii sakharnogo diabeta po printsipu «podobnoe podobnym» [Essence and severe consequences of therapy tactics of diabetes mellitus by principle «like cures like»]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:151-6.
10. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
11. Shestakova MV. Disfunktsiya endoteliya – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? [Endothelial dysfunction – cause or consequence of metabolic syndrome?]. *RMZH*. 2001;9(2):88-101.
12. Shestakova MV. Kommentarii endokrinologa k rekomendatsiyam po sakharnomu diabētu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam ESC-EASD 2007 [Comments of endocrinologist to recommendations for diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases ESC-EASD 2007]. *Sakharnyy diabet*. 2008;11(1):97-9.
13. Dedov II. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy [Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications]. *Sakharnyy diabet*. 2013;3:2-10.
14. Dedov II. Initsiatsiya i intensifikatsiya sakharnosnizhayushchey terapii u bol'nykh sakharnym diabétom 2 tipa: obnovlenie konsensusa sojeta ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov [Initiation and intensification of glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: update of the consensus of the board of experts of the Russian Association of Endocrinologists]. *Sakharnyy diabet*. 2015;1:5-23.
15. Ovchinnikov PN. (red.) *Flora Tadzhikskoy SSR. Tom VIII [Flora of the Tajik SSR. Volume VIII]*. Moscow, RF: Izdatel'stvo Akademii nauk SSSR; 1986. 520 p.
16. Ovchinnikov PN. (red.) *Flora Tadzhikskoy SSR. Tom IX [Flora of the Tajik SSR. Volume IX]*. Leningrad, RF: Nauka; 1988. 568 p.
17. Fyodorov AA. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovyye rasteniya, ich khimicheskyy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Magnoliaceae-Limoniaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Magnoliaceae-Limoniaceae families]*. Leningrad, RF: Nauka. Leningradskoe otdelenie; 1985. 464 p.
18. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovyye rasteniya, ich khimicheskyy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Paeoiaceae-Thymelaeaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Paeoiaceae-Thymelaeaceae families]*. Leningrad, RF: Nauka. Leningradskoe otdelenie; 1986. 336 p.
19. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovyye rasteniya, ich khimicheskyy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Hydrangeaceae-Haloragaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Hydrangeaceae-Haloragaceae families]*. Leningrad, RF: Nauka. Leningradskoe otdelenie; 1987. 328 p.
20. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovyye rasteniya, ich khimicheskyy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Rutaceae-Elaeagnaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Rutaceae-Elaeagnaceae families]*. Leningrad, RF: Nauka. Leningradskoe otdelenie; 1988. 356 p.

21. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae*. Ленинград, РФ: Наука. Ленинградское отделение; 1990. 328 с.
22. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae*. Санкт-Петербург, РФ: Наука. Санкт-Петербургское отделение; 1991. 200 с.
23. Соколов ПД (ред.) *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae*. Санкт-Петербург, РФ: Наука; 1993. 349 с.
24. Ходжиматов М. *Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана*. Душанбе, РТ: Ирфон; 1989. 368 с.
25. Соколов СЯ, Замотаев ИП. *Справочник по лекарственным растениям*. Москва, РФ: Медицина; 1984. 500 с.
26. Йорданов Д, Николаев П, Бойчанов А. *Фитотерапия*. София, Болгария: Медицина и физкультура; 1970. 323 с.
27. Нуралиев ЮН. *Лекарственные растения*. Душанбе, РТ: Маориф; 1989. 288 с.
28. Никонов ГК, Мануйлов БМ. *Основы современной фитотерапии*. Москва, РФ: Медицина; 2014. 334 с.
29. Соколов СЯ. *Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей*. Москва, РФ: Медицинское информационное агентство; 2000. 976 с.
30. Дзюба ВФ, Николаевский ВА, Щербakov ВМ, Коренская ИМ. *Лекарственные растения в фитотерапии: Практическое пособие*. Воронеж, РФ: Изд-во ВГУ; 2004. 83 с.
31. Барнаулов ОД. *Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений*. Москва, РФ: Политехника; 2007. 416 с.
32. Виноградова ТА, Гажёв БН, Виноградов ВМ, Мартынов ВК. *Полная энциклопедия практической фитотерапии*. Москва, РФ: Олма-Пресс; Санкт-Петербург, РФ: Нева, Валери СПД; 1998. 640 с.
33. Шарофова МУ. Опыт Авиценны и возможности улучшения терапии сахарного диабета. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(1):58-67.
21. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovye rasteniya, ich khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Caprifoliaceae-Plantaginaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Caprifoliaceae-Plantaginaceae families]*. Leningrad, RF: Nauka. Leningradskoe otdelenie; 1990.328 p.
22. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovye rasteniya, ich khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Hippuridaceae-Lobeliaceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Hippuridaceae-Lobeliaceae families]*. Saint Petersburg, RF: Nauka. Sankt-Peterburgskoe otdelenie; 1991. 200 p.
23. Sokolov PD. (red.) *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovye rasteniya, ich khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Semeystvo Asteraceae [Plant resources of the USSR. Flowering plants, their chemical composition, use. Asteraceae family]*. Saint Petersburg, RF: Nauka; 1993. 349 p.
24. Khodzimatov M. *Dikorastushchie lekarstvennye rasteniya Tadjikistana. [Wild plants of Tajikistan]*. Dushanbe, RT: Irfon; 1989. 368 p.
25. Sokolov SYa, Zamotaev IP. *Spravochnik po lekarstvennym rasteniyam [Medicinal plant handbook]*. Moscow, RF: Meditsina; 1984. 500 p.
26. Yordanov D, Nikolaev P, Boychanov A. *Fitoterapiya [Phytotherapy]*. Sofia, Bulgaria: Meditsina i fizkul'tura; 1970. 323 p.
27. Nuraliev YuN. *Lekarstvennye rasteniya [Medicinal plants]*. Dushanbe, RT: Maorif; 1989. 288 p.
28. Nikonov GK, Manuylov BM. *Osnovy sovremennoy fitoterapii [Fundamentals of modern phytotherapy]*. Moscow, RF: Meditsina; 2014. 334 p.
29. Sokolov SYa. *Fitoterapiya i fitofarmakologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Phytotherapy and phytopharmacology: a guide for doctors]*. Moscow, RF: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2000. 976 p.
30. Dzyuba VF, Nikolaevskiy VA, Shcherbakov VM, Korenskaya IM. *Lekarstvennye rasteniya v fitoterapii: prakticheskoe posobie [Medicinal plants in phytotherapy: a practical guide]*. Voronezh, RF: Izdatel'stvo VGU; 2004. 83 p.
31. Barnaulov OD. *Detoksikatsionnaya fitoterapiya ili protivoyadnye svoystva lekarstvennykh rasteniy [Detoxification phytotherapy or antidote properties of medicinal plants]*. Moscow, RF: Politehnika; 2007. 416 p.
32. Vinogradova TA, Gazhyov BN, Vinogradov VM, Martynov VK. *Polnaya entsiklopediya prakticheskoy fitoterapii. Pod red. Gazhyova BN. [Full encyclopedia of practical phytotherapy]*. Moscow, RF: Olma-Press; Saint Petersburg, RF: Neva, Valeri SPD; 1998. 640 p.
33. Sharofova MU. Opyt Avitsenny i vozmozhnosti uluchsheniya terapii sakharnogo diabeta [Avicenna's experience and opportunities for improving the treatment of diabetes]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017;15(1):58-67.

📄 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарофова Мижгона Умеджоновна, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при АН Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии
ORCID ID: 0000-0002-7155-7194

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:

Шарофова Мижгона Умеджоновна
кандидат медицинских наук, зав. лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при АН Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии

📄 AUTHOR INFORMATION

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology
ORCID ID: 0000-0002-7155-7194

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The author 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:

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna
Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 229/3
Тел.: +992 (918) 614123
E-mail: mijgona72@mail.ru

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 229/3 Ayni Street
Tel.: +992 (918) 614123
E-mail: mijgona72@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМУ
Сбор материала: ШМУ
Анализ полученных данных: ШМУ
Подготовка текста: ШМУ
Редактирование: ШМУ
Общая ответственность: ШМУ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMU
Data collection: ShMU
Analysis and interpretation: ShMU
Writing the article: ShMU
Critical revision of the article: ShMU
Overall responsibility: ShMU

Поступила 17.05.2019
Принята в печать 26.09.2019

Submitted 17.05.2019
Accepted 26.09.2019

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОКРОТЫ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

Е.В. ДУДЕНКО, С. СЫДЫКОВА

Лаборатория иммунологии и молекулярной биологии, Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель: использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в комплексном исследовании мокроты впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких (ТБЛ) при контроле жизнеспособности микобактерий туберкулёза (МБТ) микробиологическим методом.

Материал и методы: объект исследования – 59 впервые выявленных больных ТБЛ при поступлении на лечение и 28 больных ТБЛ через два месяца после начала противотуберкулёзной химиотерапии. Материал исследования – мокрота больных ТБЛ. Выявление погибших и персистирующих МБТ отмечалось при положительном результате ПЦР (ПЦР+) и отсутствии роста МБТ на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена. Применялись наборы для выделения ДНК *M. tuberculosis complex*: «ДНК-сорб-В» и «Литех». Для амплификации применялись наборы «Политуб» и «АмплиСенс МБТ». Детекция продуктов амплификации проводилась электрофорезом в 1,7% агарозном геле в присутствии бромистого этидия.

Результаты: до лечения ПЦР+ выявлен у 52 (88,1%) из 59 обследованных больных ТБЛ, положительный результат посева (посев+) – у 34 (57,6%) пациентов, отсутствие роста МБТ имело место у 25 (42,4%) из 59 больных ТБЛ. Через 2 месяца химиотерапии ПЦР+ выявлен у 23 (82,1%) из 28 больных ТБЛ, посев+ – у 13 (46,4%) пациентов, отсутствие роста МБТ отмечено в 15 (53,6%) из 28 случаев ТБЛ.

Заключение: содержание погибших и персистирующих МБТ на фоне химиотерапии повысилось от 36,5% до 52,2%. Показана эффективность использования ПЦР мокроты при контроле жизнеспособности МБТ микробиологическим методом.

Ключевые слова: туберкулёз лёгких, полимеразная цепная реакция, микробиологический метод, жизнеспособность микобактерий туберкулёза, химиотерапия.

Для цитирования: Дуденко ЕВ, Сыдыкова С. Комплексное исследование мокроты впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с использованием полимеразной цепной реакции и микробиологического контроля жизнеспособности микобактерий туберкулёза. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):467-71. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-467-471>.

COMPLEX RESEARCH OF THE SPUTUM IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS USING POLYMERASE CHAIN REACTION AND MYCROBIOLOGICAL CONTROL OF THE VIABILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

E.V. DUDENKO, S. SYDYKOVA

Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective: The use of polymerase chain reaction (PCR) in a comprehensive study of sputum in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis (PTB) in the control of mycobacterium tuberculosis (MTB) viability by the microbiological method.

Methods: The object of the study – 59 newly diagnosed patients with PTB in admission for treatment and 28 patients with PTB two months after the start of anti-tuberculosis chemotherapy. The study material is the sputum of PTB patients. Identification of the dead and persistent MTB was noted with the positive result of PCR (PCR+) and the absence of growth of MTB on the dense of nutritional environment of Levenstein-Jensen. The DNA-Sorb-B and Litekh sets were used for DNA extraction of *Mycobacterium tuberculosis complex*. For amplification, Politub and AmpliSens MBT kits were used. Detection of amplification products was carried out with electrophoresis in 1.7% agarose gel in the presence of bromide ethidium.

Results: Before treatment, PCR was detected in 52 (88.1%) of the 59 PTB patients examined, 34 (57.6%) tested positive for inoculation (culture+). 25 (42.4%) of patients, lack of growth of MTB out of 59 PTB patients. After 2 months of chemotherapy, PCR+ was detected in 23 (82.1%) out of 28 patients with PTB, culture+ – in 13 (46.4%), no growth of MTB was revealed in 15 (53.6%).

Conclusions: The content of the dead and persistent MTB against the background of chemotherapy increased from 36.5% to 52.2%. The effectiveness of the use of PCR sputum in controlling the viability of MTB by the microbiological method is shown.

Keywords: *Pulmonary tuberculosis, polymerase chain reaction, microbiological method, mycobacterium tuberculosis viability, chemotherapy.*

For citation: Dudenko EV, Sydykova S. Kompleksnoe issledovanie mokrotы v pervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulyozom lyogkikh s ispol'zovaniem polimeraznoy tsepnoy reaktcii i mikrobiologicheskogo kontrolya zhiznesposobnosti mikobakteriy tuberkulyoza [Complex research of the sputum in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis using polymerase chain reaction and microbiological control of the viability of mycobacterium tuberculosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):467-71. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-467-471>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время «золотым стандартом» лабораторной диагностики туберкулёза лёгких (ТБЛ), по-прежнему, является микробиологический метод [1]. Однако, диагноз ТБЛ не всегда

может быть установлен на основе микробиологического исследования мокроты. Одним из методов обнаружения присутствия микобактерий туберкулёза (МБТ) в исследуемом материале является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [2]. Метод ПЦР даёт возможность выявлять присутствие возбудителя в любой

ткани или жидкости [3]. В настоящее время ПЦР широко применяется для диагностики туберкулеза у человека и животных [4]. Применению ПЦР в лабораторной диагностике туберкулеза посвящено большое количество работ. Авторы отмечают высокую чувствительность и специфичность ПЦР в выявлении различных форм туберкулеза [5, 6]. Чувствительность ПЦР снижается из-за присутствия в образцах ингибиторов реакции, что приводит к ложноотрицательному результату. Основные ингибиторы ПЦР: гемоглобин и гепарин [7].

Результаты изучения ПЦР, как лабораторного метода диагностики ТБЛ и контроля противотуберкулезной химиотерапии, противоречивы. По одним данным, эффективность ПЦР превышает эффективность традиционных микробиологических методов (микроскопии МБТ с окраской по методу Циля-Нильсена и посева на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена) [8-10], согласно другим источникам результаты ПЦР ниже по сравнению с микробиологическим методом посева [11, 12]. Кроме того, метод ПЦР не позволяет судить о жизнеспособности МБТ, так как определяет присутствие в биологическом материале как живого, так и погибшего микроорганизма [13, 14]. С использованием ПЦР в биологических образцах также могут быть выявлены персистирующие формы МБТ, не способные к размножению при внутриклеточном выживании [15].

Таким образом, лабораторный контроль эффективности химиотерапии с помощью ПЦР должен осуществляться в комплексе с посевами мокроты на выявление жизнеспособности МБТ [1, 10, 11, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование ПЦР в комплексном исследовании мокроты больных ТБЛ при контроле жизнеспособности МБТ микробиологическим методом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 87 впервые выявленных больных ТБЛ. Пациенты выявлялись «по обращаемости» с последующим обследованием. Данные больные распределены на две группы: I – 59 (67,8%) больных при поступлении на лечение в стационар Национального центра фтизиатрии и II группа – 28 (32,2%) больных через 2 месяца противотуберкулезной химиотерапии. I группа состояла из 29 (49,2%) мужчин и 30 (50,85%) женщин (возраст – 17-75 лет; средний возраст $35,3 \pm 1,6$ лет). II группа была представлена 13 (46,4%) мужчинами и 15 (53,6%) женщинами (возраст – 17-54 лет; средний возраст $29,8 \pm 1,8$ лет). Распределение по клиническим формам в I группе было следующим: у 50 (84,7%) больных диагностирован инфильтративный ТБЛ, у 5 (8,5%) – диссеминированный ТБЛ, у 2 (3,4%) – фиброзно-кавернозный ТБЛ и у 2 (3,4%) – милиарный ТБЛ. Во II группе у 23 (82,2%) больных диагностирован инфильтративный ТБЛ, у 3 (10,7%) – фиброзно-кавернозный ТБЛ и у 2 (7,1%) – диссеминированный ТБЛ.

Материалом исследования служила мокрота больных ТБЛ. Всем пациентам проведены ПЦР, микроскопия мазков мокроты с окраской по Цилю-Нильсену, посев на плотную яичную питательную среду Левенштейна-Йенсена.

Методом ПЦР пробы мокроты исследовались в повторях до 3 раз, отмечался ПЦР+ при положительном результате в одном или более повторях. Для выполнения ПЦР использована аппаратура производства «Biometra» (Германия), амплифика-

тор-термоциклер Т1. Применялись наборы для выделения ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*: «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) для выделения ДНК из мокроты и набор для выделения ДНК («Литех», Москва). Для амплификации применялись наборы «Политуб» и «АмплиСенс МБТ». При использовании набора «Политуб» амплификация осуществлялась по следующей программе: $93^{\circ}\text{C} - 30$ секунд; $93^{\circ}\text{C} - 10$ секунд, $64^{\circ}\text{C} - 10$ секунд, $72^{\circ}\text{C} - 20$ секунд – 5 циклов; $93^{\circ}\text{C} - 10$ секунд, $62^{\circ}\text{C} - 10$ секунд, $72^{\circ}\text{C} - 20$ секунд – 35 циклов. При использовании набора «АмплиСенс МБТ» амплификация проводилась по следующей программе: $95^{\circ}\text{C} - 15$ минут; $95^{\circ}\text{C} - 30$ секунд, $70^{\circ}\text{C} - 40$ секунд – 42 цикла; $72^{\circ}\text{C} - 2$ минуты и хранение при 10°C . Детекция результатов ПЦР осуществлялась методом электрофореза в 1,7% агарозном геле в присутствии бромистого этидия. После завершения электрофореза гель помещался на стекло УФ трансиллюминатора с облучением ультрафиолетовым излучением с длиной волны 310 нм. Длина амплифицированных специфических фрагментов ДНК: «Политуб» – 357 п.н. (тысяч пар нуклеотидов), «АмплиСенс МБТ» – 390 п.н. В положительном контроле на электрофореграмме присутствовала специфическая полоса ДНК. В отрицательном контрольном образце эта полоса отсутствовала, в анализируемой пробе – соответственно. В каждой пробе – внутренний контроль для получения достоверного результата. При отсутствии полосы внутреннего контроля проводилась повторная постановка ПЦР.

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года. Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (протокол заседания № 12 от 27 марта 2013 года).

Использовались непараметрические методы математической статистики. Отмечено абсолютное количество n обследованных больных ТБЛ по группам, абсолютное количество $n+$ больных ТБЛ с положительным результатом анализов. Определены доли относительных величин P (%), доверительный интервал ДИ (95%). Проведено вычисление достоверной разницы по двустороннему точному критерию Фишера p . Уровень значимости $p=95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках изучаемой проблемы выполнялось обнаружение МБТ методом ПЦР в мокроте 59 впервые выявленных больных ТБЛ до лечения (I группа) и 28 пациентов через 2 месяца химиотерапии (II группа).

В I группе ПЦР+ мокроты выявлена у 52 (88,1%), БК+ – у 33 (55,9%), посев+ отмечен у 34 (57,6%) обследованных. Во II группе эти цифры распределились соответственно следующим образом: 23 (82,1%); 10 (35,7%) и 13 (46,4%).

Выполнено определение влияния содержания жизнеспособных МБТ, выявленных с помощью посева, на уровень выявления МБТ с использованием ПЦР. До лечения достоверная разница по точному критерию Фишера $p=0,04$. Также по точному критерию Фишера определена статистическая достоверность зависимости результата ПЦР от результата микроскопии ($p=0,04$) до лечения. Полученные данные представлены в табл.

При выявлении МБТ у больных ТБЛ в некоторых случаях ПЦР дал положительный результат, а посев – отрицательный.

Таблица Выявление МБТ в биологических пробах впервые выявленных больных ТБЛ

Группа	n+	P (%)	ДИ (95%)	Двусторонний точный критерий Фишера p	
I (ПЦР) n=59	52	88,1	79,7-96,5	ко II (ПЦР)	0,51
				к I (БК)	0,04
				к I (посев)	0,04
II (ПЦР) n=28	23	82,1	67,3-96,9	ко II (БК)	0,63
				ко II (посев)	0,99
I (БК) n=59	33	55,9	42,9-68,9	ко II (БК)	0,08
II (БК) n=28	10	35,7	17,3-54,1		
I (посев) n=59	34	57,6	44,7-70,5	ко II (посев)	0,36
II (посев) n=28	13	46,4	27,2-65,6		

Примечания: n – абсолютное количество обследованных больных ТБЛ по группам; n+ – абсолютное количество больных ТБЛ с положительным результатом анализов; P (%) – доли относительных величин; ДИ (95%) – доверительный интервал; p – достоверная разница по двустороннему точному критерию Фишера

Была проведена выборка по совпадению результатов ПЦР и посева.

В I группе совпадение результата ПЦР+ и посев+ выявлено у 33 (55,9%) из 59 больных. В одном случае (1,7%) при посев+ результат ПЦР был отрицательным. У 6 (10,2%) больных этой группы МБТ не были обнаружены ни методом ПЦР, ни посевом. В целом, ПЦР мокроты показала более высокий процент выявления МБТ по сравнению с посевом. Результат ПЦР+ зафиксирован у 52 пациентов; при этом посев+ отмечен у 33 (63,5%) и отрицательный результат посева – у 19 (36,5%) больных с ПЦР+.

Во II группе совпадение ПЦР+ и посева+ отмечено у 11 (39,3%) из 28 человек. В 2 случаях (7,1%) ПЦР дал отрицательный результат при посеве+. У 3 (10,7%) больных МБТ не обнаружены ни методом ПЦР, ни посевом. Результат ПЦР+ зафиксирован у 23 больных; при этом посев+ отмечен у 11 (47,8%) и отрицательный результат посева – у 12 (52,2%) пациентов с ПЦР+.

При использовании ПЦР в мокроте выявляются не только жизнеспособные МБТ (способные к размножению на питательной среде), но и большое количество погибших микроорганизмов. Происходит обнаружение и персистирующих в лейкоцитах внутриклеточных МБТ, которые не способны к размножению [15]. В данной работе проводилось выявление содержания погибших и персистирующих внутриклеточных МБТ методом сопоставления результата ПЦР мокроты с результатом посева МБТ на жизнеспособность при лабораторном контроле эффективности химиотерапии впервые выявленных больных ТБЛ. Если отмечалась ПЦР+ при отсутствии роста МБТ, это означало выявление погибших и персистирующих МБТ при использовании ПЦР.

Эффективность выявления МБТ в I группе составила 88,1% при использовании ПЦР мокроты. Положительные результаты микроскопии получены у 55,9% больных, а посева (жизнеспособные МБТ) – в 57,6% случаев. Использование точного критерия Фишера в этой группе обнаружило статистически значимую разницу между ПЦР+ и БК+ ($p=0,04$) и ПЦР+ и посевом+ ($p=0,04$). Выявление МБТ методом ПЦР на 36,5% превысило результат посева мокроты. Согласно литературным источникам [17], исследование мокроты 150 больных ТБЛ показало следующие результаты: ПЦР – 85,8±2,9%, микроскопия – 39,4±4,0%, посев на среду Левенштейна-Йенсена – 72,0±3,7%.

Информативность ПЦР у больных II группы составила 82,1%. Положительные БК+ получены у 35,7%, жизнеспособные МБТ методом посева+ выявлены в 46,4% наблюдений. При использовании сочетания ПЦР и посева погибшие и персистирующие МБТ выявлены у 12 (52,2%) из 23 больных ТБЛ с ПЦР+. Таким образом, с помощью технологии ПЦР в этой группе выявление МБТ возросло на 52,2% сравнительно с результатом посева мокроты. По литературным данным [18] совпадение положительных результатов ПЦР и посева отмечено у 60 (64,9±5,0%) из 92 больных ТБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное исследование мокроты больного ТБЛ с использованием ПЦР при контроле жизнеспособности МБТ традиционными бактериологическими методами способствует повышению выявления МБТ на фоне проводимой химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Серёгина ВА, Будрицкий АМ. Современные возможности диагностики туберкулёза лёгких. *Вестник ВГМУ*. 2016;15(4):7-17.
- Соловьёва ТН, Козлова НВ, Елкин АВ, Барнаулов АО. Диагностика инфильтративного туберкулёза лёгких в современных условиях. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. 2013;5(3):79-83.
- Селиванов ЕВ, Звягинцев ЕН. Место ПЦР исследований в своевременной и точной диагностике туберкулёза. *Вестник лаборатории ДНК-диагностики*. 2011;10:12-7.

REFERENCES

- Seryogina VA, Budritsky AM. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki tuberkulyoza lyogkikh [Modern possibilities of diagnosis of pulmonary tuberculosis]. *Vestnik VGMU*. 2016;15(4):7-17.
- Solovyova TN, Kozlova NV, Elkin AV, Barnaulov AO. Diagnostika infil'trativnogo tuberkulyoza lyogkikh v sovremennykh usloviyakh [Diagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis in modern conditions]. *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova*. 2013;5(3):79-83.
- Selivanov EV, Zvyagintsev EN. Mesto PTSR-issledovaniy v svoevremennoy i tochnoy diagnostike tuberkulyoza [Place of PCR studies in the timely and accurate diagnosis of tuberculosis]. *Vestnik laboratorii DNK-diagnostiki*. 2011;10:12-7.

4. Costa P, Botelho A, Couto I, Viveiros M, Inacio J. Standing of nucleic acid testing strategies in veterinary diagnosis laboratories to uncover Mycobacterium tuberculosis complex members. *Front Mol Biosci.* 2014;1:1-18.
5. Galimi R. Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2011;4:365-86.
6. Sivokozov I, Shumskaya I, Lovacheva O, Evgushenko E, Chernousova L. Efficacy of endoscopic diagnostics in smear-negative TB. *Eur Respir J.* 2014;44:26-30.
7. Иванов ПЛ, Леонов СЛ. Методика получения ДНК, пригодной для молекулярно-генетического исследования, из гепаринизированных образцов крови. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2010;6:21-3.
8. Севастьянова ЭВ, Пузанов ВА, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ, Черноусова ЛН. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований для диагностики туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2015;1:35-41.
9. Севастьянова ЭВ, Ларионова ЕЕ, Смирнова ТГ, Андриевская ИЮ, Андриевская СН, Черноусова ЛН. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования. *Медицинский альянс.* 2018;3:25-30.
10. Singh S, Saluja TP, Kaur M, Khilnani GC. Comparative evaluation of FASTP assay with PCR and other conventional in vitro diagnostic methods for the early detection of pulmonary tuberculosis. *J Clin Lab Anal.* 2008;22(5):367-74.
11. Севастьянова ЭВ, Черноусова ЛН. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2018;96(7):11-7.
12. Ekrami A, Samarbaf-Zadeh AR, Khosravi A, Zardar B, Alavi M, Amin M. Validity of bioconjugated silica nanoparticles in comparison with direct smear, culture and polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in sputum specimens. *Int J Nanomed.* 2011;6:2729-35.
13. Miotto P, Bigoni S, Migliori GB, Mattelli A, Cirillo DM. Early tuberculosis treatment monitoring by Xpert® MTB/RIF. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1269-71.
14. Velayat AA, Farnia P, Masiedi MR. Recurrence after treatment success in pulmonary multidrug resistant tuberculosis: prediction by continual PCR positivity. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(3):271-2.
15. Кондратьева ТК, Ажикина ТЛ, Шлеева МО, Капрельянц АС, Апт АС. Генетический контроль латентной туберкулёзной инфекции. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания.* 2013;2:61-7.
16. Попов СА, Сабгайда ТП, Можожкина ГН. Лабораторная диагностика больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2016;24(5):272-6.
17. Хоменко ДС, Тигиев АВ, Кампос ЕД. Эпидемиологические и клинико-рентгенологические особенности инфильтративного туберкулёза лёгких в Ростовской области. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2014;3:49-51.
18. Савинцева ЕВ, Яковлева ЕА, Шевелёва СЛ, Гринько ОВ, Светлакова АА. Ретроспективный анализ методов диагностики – BACTEC, классический метод, ПЦР-метод. *European Science.* 2019;2:46-9.
4. Costa P, Botelho A, Couto I, Viveiros M, Inacio J. Standing of nucleic acid testing strategies in veterinary diagnosis laboratories to uncover Mycobacterium tuberculosis complex members. *Front Mol Biosci.* 2014;1:1-18.
5. Galimi R. Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2011;4:365-86.
6. Sivokozov I, Shumskaya I, Lovacheva O, Evgushenko E, Chernousova L. Efficacy of endoscopic diagnostics in smear-negative TB. *Eur Respir J.* 2014;44:26-30.
7. Ivanov PL, Leonov SL. Metodika polucheniya DNK, prigodnoy dlya molekulyarno-geneticheskogo issledovaniya, iz geparinizirovannykh obraztsov krovi [Method obtaining DNA suitable for molecular genetic research from heparinized blood samples]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2010;6:21-3.
8. Sevastyanova EV, Puzanov VA, Smirnova TG, Larionova EE, Chernousova LN. Otsenka kompleksa mikrobiologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh issledovaniy dlya diagnostiki tuberkulyoza [Assessment of a set of microbiological and molecular genetic studies for the diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2015;1:35-41.
9. Sevastyanova EV, Larionova EE, Smirnova TG, Andrievskaya IU, Andreevskaya SN, Chernousova LN. Otsenka rezul'tatov vyavleniya mikobakteriy, poluchennykh raznymi metodami issledovaniya [Evaluation of the result of Mycobacterium detection, obtained by different studies methods]. *Meditsinskiy alyans.* 2018;3:25-30.
10. Singh S, Saluja TP, Kaur M, Khilnani GC. Comparative evaluation of FASTP assay with PCR and other conventional in vitro diagnostic methods for the early detection of pulmonary tuberculosis. *J Clin Lab Anal.* 2008;22(5):367-74.
11. Sevastyanova EV, Chernousova LN. Sovremennyye algoritmy mikrobiologicheskoy diagnostiki tuberkulyoza [Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2018;96(7):11-7.
12. Ekrami A, Samarbaf-Zadeh AR, Khosravi A, Zardar B, Alavi M, Amin M. Validity of bioconjugated silica nanoparticles in comparison with direct smear, culture and polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in sputum specimens. *Int J Nanomed.* 2011;6:2729-35.
13. Miotto P, Bigoni S, Migliori GB, Mattelli A, Cirillo DM. Early tuberculosis treatment monitoring by Xpert® MTB/RIF. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1269-71.
14. Velayat AA, Farnia P, Masiedi MR. Recurrence after treatment success in pulmonary multidrug resistant tuberculosis: prediction by continual PCR positivity. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(3):271-2.
15. Kondratyeva TC, Azhikina TL, Shleeva MO, Caprelyants AS, Apt AS. Geneticheskyy kontrol' latentnoy tuberkulyoznoy infektsii [Genetic control of latent tuberculosis infection]. *Tuberkulyoz i sotsial'no-znachimyye zabolvaniya.* 2013;2:61-7.
16. Popov SA, Sabgayda TP, Mozhokina GN. Laboratornaya diagnostika bol'nykh tuberkulyozom s lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya [The laboratory diagnostic of patients with tuberculosis with medicinal resistance of agent]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2016;24(5):272-6.
17. Khomenko DS, Tigiev AV, Campos ED. Epidemiologicheskyye i kliniko-rentgenologicheskyye osobennosti infil'trativnogo tuberkulyoza lyogkikh v Rostovskoy oblasti [Epidemiological and clinico-röntgenological features of infiltrative pulmonary tuberculosis in Rostov region]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii.* 2014;3:49-51.
18. Savintseva EV, Yakovleva EA, Shevelyova SL, Grinko OV, Svetlakova AA. Retrospektivnyy analiz metodov diagnostiki – BACTEC, klassicheskyy metod, PCSR-metod [Retrospective analysis of methods of diagnostics – BACTEC, classical method, PCR-method]. *European Science.* 2019;2:46-9.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дуденко Елена Вячеславовна, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, Национальный центр фтизиатрии
ORCID ID: 0000-0001-8948-3659

Сыдыкова Салтанат, научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, Национальный центр фтизиатрии
ORCID ID: 0000-0001-6479-2770

И AUTHOR INFORMATION

Dudenko Elena Vyacheslavovna, Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology
ORCID ID: 0000-0001-8948-3659

Sydykova Saltanat, Researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology
ORCID ID: 0000-0001-6479-2770

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Национального центра фтизиатрии (номер государственной регистрации 0003059). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дуденко Елена Вячеславовна

старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии Национального центра фтизиатрии

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а

Тел.: +996 (554) 044011

E-mail: dudenko-1963@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ДЕВ

Сбор материала: СС

Статистическая обработка данных: СС

Анализ полученных данных: ДЕВ

Подготовка текста: ДЕВ, СС

Редактирование: ДЕВ

Общая ответственность: ДЕВ

Поступила

09.06.2019

Принята в печать

26.09.2019

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of National Center for Phthisiology (state registration number – 0003059). 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:

Dudenko Elena Vyacheslavovna

Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev Street, 90a

Tel.: +996 (554) 044011

E-mail: dudenko-1963@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: DEV

Data collection: SS

Statistical analysis: SS

Analysis and interpretation: DEV

Writing the article: DEV, SS

Critical revision of the article: DEV

Overall responsibility: DEV

Submitted

09.06.2019

Accepted

26.09.2019

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

М.Б. ЫРЫСОВА^{1,2}, О.Т. КАСЫМОВ¹

¹ Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина», Бишкек, Кыргызская Республика

² Кафедра общей и клинической эпидемиологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель: Оценка динамики многолетней тенденции распространённости и первичной заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) среди различных групп населения Кыргызской Республики (КР).

Материал и методы: основным источником информации для проведения оценки уровня заболеваемости населения ЦВЗ служили данные Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) Министерства здравоохранения КР. Было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование распространённости и первичной заболеваемости ЦВЗ в многолетней динамике за 2002-2017 годы. Рассчитан темп прироста (снижения) с использованием метода наименьших квадратов для выравнивания динамического ряда; проведён сравнительный анализ показателей заболеваемости в различных по возрасту группах и в разрезе девяти административно-территориальных единиц КР с расчётом среднесрочного уровня (СМУ) заболеваемости.

Результаты: в многолетней динамике (за период с 2002 по 2017 годы) отмечается умеренная тенденция роста показателей распространённости (темп прироста по отношению к 2002 году составил 1,3%) при СМУ 843,9. Среди инсультов, определяющих уровень заболеваемости ЦВЗ, наибольший удельный вес имеет ишемический инсульт (60,8%). В многолетней динамике отмечается выраженная тенденция роста неуточнённых инсультов (темп прироста составил 10,3%), СМУ заболеваемости – $23,0 \pm 2,8 / 0000$. Отмечается выраженная тенденция роста показателей заболеваемости изучаемой патологией среди детей (темп прироста составил 47%). По 9 административным территориям КР отмечается достаточно сильное различие СМУ заболеваемости. Так, СМУ ЦВЗ среди детского населения варьирует от $1,0 / 0000$ до $20,9 / 0000$ случаев, т.е. территориальные различия достигают до 20,9 раз; среди взрослых и подростков – от $211,1 / 0000$ до $3127,8 / 0000$ (различия до 14,8 раз). Из девяти административных территорий КР самый большой удельный вес СМУ заболеваемости среди взрослых и подростков наблюдается в г. Бишкек, а среди детей – в Ошской области. СМУ распространённости и первичной заболеваемости инсультами у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин. В многолетней динамике отмечается рост показателей смертности от ишемических инсультов с темпом прироста по отношению к 2002 г. – 37,5%, наряду со снижением смертности от геморрагического и неуточнённых инсультов. Наибольший удельный вес заболевших ЦВЗ за последний год (2017 г.) приходится на возраст старше 70 лет (32%).

Заключение: актуальность проблемы ЦВЗ в КР обусловлена умеренной тенденцией роста показателей распространённости с наибольшей долей ишемического инсульта. Выраженную тенденцию роста имеют неуточнённые инсульты. Отмечается тенденция роста изучаемой патологии среди детей. Самый большой удельный вес СМУ заболеваемости ЦВЗ взрослого населения и подростков наблюдается в г. Бишкек, а среди детей – в Ошской области. Инсульты чаще встречаются у представителей мужского пола.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, эпидемиологический анализ, инсульт, многолетняя динамика.

Для цитирования: Ырысова МБ, Касымов ОТ. Эпидемиологический анализ уровня распространённости и заболеваемости населения цереброваскулярными болезнями в Кыргызской Республике. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):472-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-472-479>.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE PREVALENCE AND MORBIDITY OF THE POPULATION WITH CEREBROVASCULAR DISEASE IN KYRGYZ REPUBLIC

M.B. YRYSOVA^{1,2}, O.T. KASYMOV¹

¹ Scientific Production Association «Preventive Medicine», Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of General and Clinical Epidemiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective: Assessing the dynamics of the long-term trend of prevalence and primary incidence of cerebrovascular diseases (CVD) among different populations of the Kyrgyz Republic (KR).

Methods: The main source of information for assessing the incidence of the population of CVD was data from the National Medical Information Center (NMIC) of the Ministry of Healthcare. Retrospective epidemiological study of the prevalence and primary incidence of CVD in the long-term dynamics of 2002-2017 was conducted. Calculated the growth rate (reduction) using the method of the smallest squares to align the dynamic series; a comparative analysis of morbidity rates in groups of age groups and in the context of nine administrative and territorial units of the KR with the calculation of the average multi-year incidence levels (AMIL).

Results: In the long-term dynamics (from 2002 to 2017) there is a moderate trend towards an increase in prevalence rates (the rate of growth compared to 2002 was 1.3%) and AMIL 843.9. Among strokes that determine the incidence of CVD, ischemic stroke (60.8%) has the highest proportion. In the long-term dynamics, there is a pronounced tendency to increase unspecified strokes (the growth rate was 10.3%), AMIL incidence – $23.0 \pm 2.8 / 0000$. There is a marked upward trend in the incidence of the disease of the studied pathology among children (the rate of increase was 47%). In the 9 administrative territories of the KR there is a fairly strong difference between the AMIL and the CVD among the child population, ranging from $1.0 / 0000$ to $20.9 / 0000$ cases, i.e. territorial differences reach up to 20.9 times; adults and adolescents – from $211.1 / 0000$ to $3127.8 / 0000$ (differences up to 14.8 times). Of the nine administrative territories of the KR, the largest proportion of AMIL morbidity among adults and adolescents is observed in Bishkek,

and among children – in the Osh region. AMIL prevalence and primary incidence of strokes in men are statistically, significantly higher than in women. In the long-term dynamics, there is an increase in mortality rates from ischemic strokes with a rate of increase compared to 2002 year – 37.5%, along with a decrease in mortality from hemorrhagic and unspecified strokes. The largest proportion of CVD cases over the past year (2017) is over the age of 70 (32%).

Conclusions: The actuality of the problem of CVD in the KR is due to a moderate trend of growth rates of prevalence with the highest proportion of ischemic stroke. The expressed growth trend is caused by unspecified strokes. The largest proportion of AMIL morbidity of adult and adolescent CVD is observed in Bishkek, and among children – in the Osh region. Strokes are more common in males.

Keywords: Cerebrovascular diseases, epidemiological analysis, stroke, long-term dynamics.

For citation: Yrysova MB, Kasymov OT. Epidemiologicheskiy analiz urovnya rasprostranennosti i zabolevaemosti naseleniya tserebrovaskulyarnymi boleznyami v Kyrgyzskoy Respublike [Epidemiological analysis of the prevalence and morbidity of the population with cerebrovascular disease in Kyrgyz Republic]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):472-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-472-479>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день во всём мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) встречается у более 10 миллионов человек, из них на долю инсультов приходится от 5,6 до 6,6 миллионов человек, и они уносят каждый год 4,6 миллиона жизней. В экономически развитых странах смертность от сосудисто-мозговых нарушений уступает лишь смертности от болезней сердца и онкологических заболеваний. После перенесения ЦВЗ большинство пациентов становится инвалидами [1-6]. По данным Европейского бюро ВОЗ «Здоровье для всех» (январь, 2014) стандартизованный коэффициент смертности от ЦВЗ в Кыргызской Республике (КР) выше, чем в странах Центральной Азии, СНГ и Евросоюза [7, 8]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики многолетней тенденции распространённости и первичной заболеваемости ЦВЗ среди различных групп населения КР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основным источником информации для проведения оценки уровня заболеваемости населения ЦВЗ служили данные Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) Министерства здравоохранения КР. Для полноценного проведения сравнительного анализа абсолютные числа были перерасчитаны на 100 тысяч населения соответствующего отрезка времени и в двух возрастных группах (в соответствии с данными РМИЦ первую группу составили дети до 14 лет, а вторую – подростки 15-17 лет и взрослые старше 18 лет). Было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование распространённости и заболеваемости ЦВЗ в многолетней динамике за 2002-2017 годы с расчётом темпа прироста (снижения) с использованием метода наименьших квадратов для выравнивания динамического ряда. Оценка тенденции заболеваемости проводится следующим образом: темп прироста (снижения) стабильный – от 0 до $\pm 1\%$; умеренный – от $\pm 1,1\%$ до $\pm 5,0\%$ и выраженный – более $\pm 5\%$.

Был проведён сравнительный анализ показателей заболеваемости в двух возрастных группах (взрослые + подростки и дети до 14 лет) и в разрезе девяти административно-территориальных единиц КР с расчётом среднемноголетнего уровня заболеваемости (СМУ).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакетов специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5. Для определения стати-

стической значимости различий средних величин распространённости и первичной заболеваемости инсультами у мужчин и женщин использован t-критерий Стьюдента. Рассчитанные для наших данных значения t-критерия Стьюдента оказались больше критического, найденного по таблице, в связи с этим сделан вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами (при уровне значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа можно увидеть, что в целом по республике уровень распространённости ЦВЗ у взрослого населения в многолетней динамике в различные годы варьирует от 616,6 до 932,9‰ при среднемноголетнем уровне (СМУ) 843,9±8,6‰. Отмечается умеренная тенденция роста показателей распространённости: темп прироста по отношению к 2002 году составил 1,3%. Уровень первичной заболеваемости (впервые зарегистрированных случаев) колеблется от 136,4 до 252,7‰, при СМУ 185,1±5,3‰. В многолетней динамике уровень впервые зарегистрированных случаев ЦВЗ имеет умеренную тенденцию снижения (темп снижения по отношению к 2002 году составил 2,4%) (рис. 1).

Уровень ЦВЗ во многом определяется такими заболеваниями как геморрагические, ишемические и неуточнённые инсульты, из которых наибольший удельный вес (60,8%) имеет ишемический инсульт, доли геморрагического и неуточнённых инсультов составляют 25,5% и 13,7% соответственно. В многолетней динамике первичная заболеваемость ишемическим инсультом за 2002-2017 годы имеет выраженную тенденцию снижения с темпом снижения по отношению к 2002 г. – 8,5%, а СМУ 50,9±0,9‰ (рис. 2).

Впервые зарегистрированные геморрагические инсульты имеют тенденцию снижения с умеренным темпом снижения 3,2%, при СМУ 42,7±1,7‰. Показатели первичной заболеваемости неуточнёнными инсультами имеют умеренную тенденцию роста (темп прироста по отношению к 2002 г. 2,3%), при СМУ 10,0±1,9‰. Распространённость ишемических инсультов за 2002-2017 годы имеет выраженную тенденцию снижения уровня (темп снижения по отношению к 2002 г. составил 6,5%), а СМУ 102,0±5,4‰ (рис. 3).

С геморрагическими инсультами наблюдается схожая картина с темпом снижения показателей распространённости в 6,3% при СМУ 42,7±3,3‰. Совсем иначе сложилась ситуация с неуточнёнными инсультами, где в многолетней динамике распространённость имеет выраженную тенденцию роста с темпом прироста 10,3%, при СМУ 23,0±2,8‰.

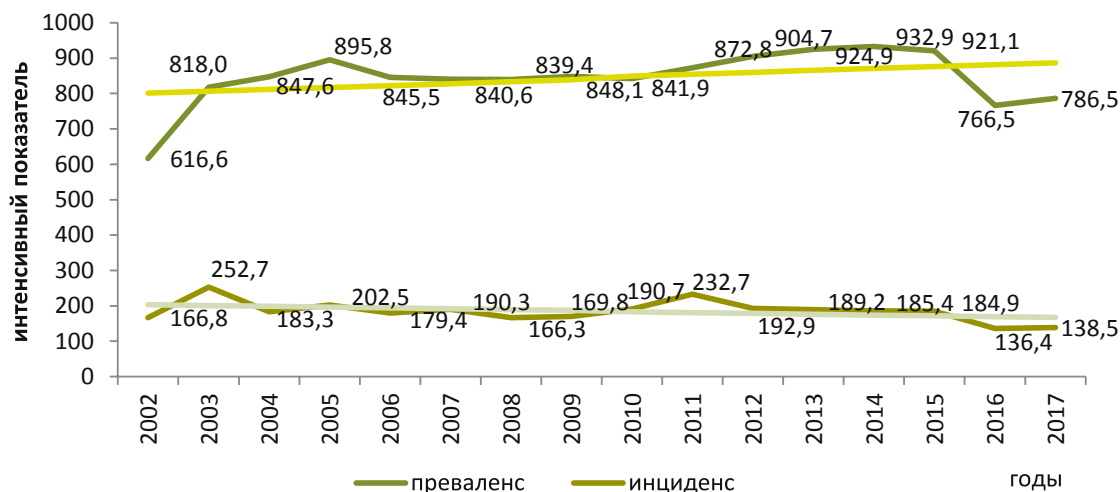


Рис. 1 Многолетняя динамика показателей распространённости (преваленс) и заболеваемости (инцидент) ЦВЗ в КР за 2002-2017 годы

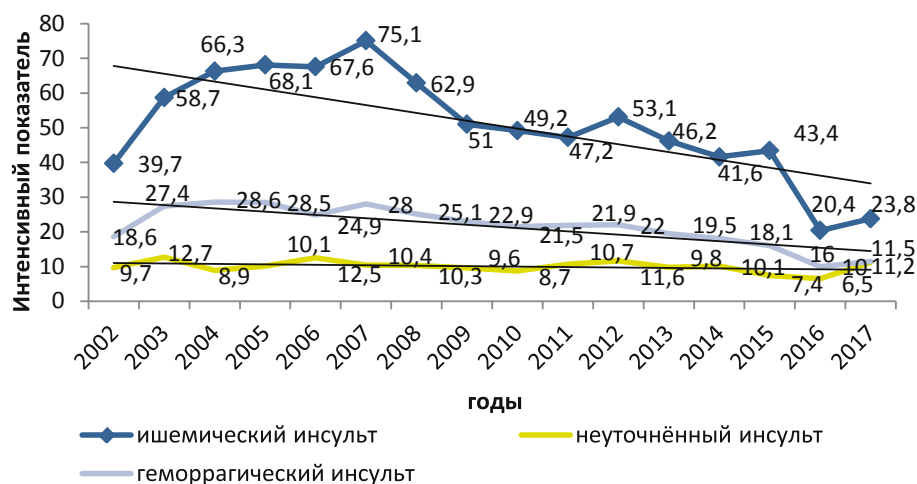


Рис. 2 Многолетняя динамика первичной заболеваемости ишемическими, геморрагическими и неуточнёнными инсультами в КР за 2002-2017 годы

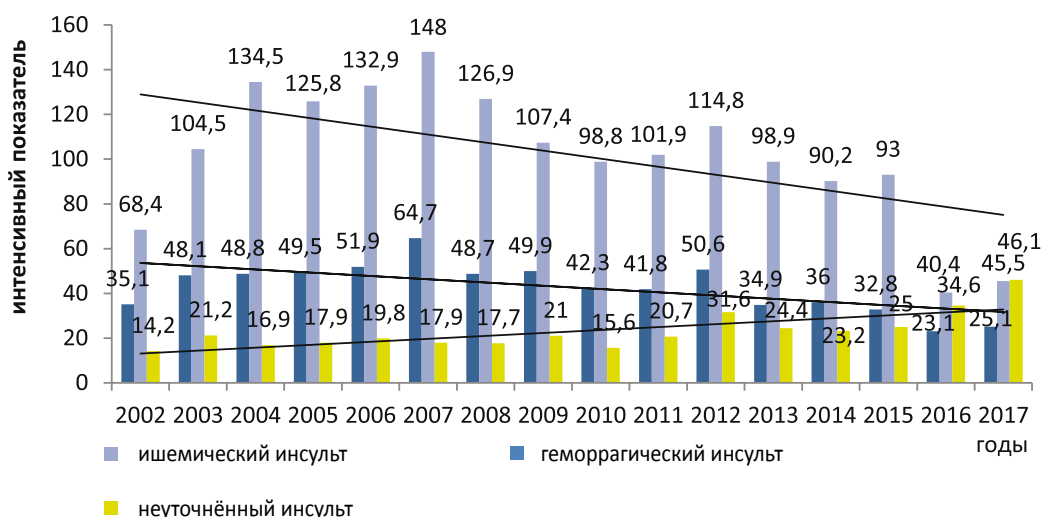


Рис. 3 Распространённость инсультов (ишемический, геморрагический и неуточнённый) в КР за 2002-2017 годы

Значительная часть инсультов (по разным данным, от 25% до 43%) остаётся с неустановленной этиологией, т.е. имеют криптогенный характер. Чаще неустановленная этиология наблюдается у лиц молодого возраста, особенно до 45 лет, так как у них своевременно не выявляются наиболее частые факторы риска инсульта, такие как артериальная гипертензия, сахар-

ный диабет II типа, атеросклеротические поражения сосудов, инфаркт миокарда. По определению критериев TOAST существуют три категории инсульта неустановленной причины, или криптогенного инсульта: неполное диагностическое обследование, отсутствие причин, несмотря на полное обследование, или наиболее часто, причина не может быть установлена, так как на-

блюдается больше одной вероятной причины. В настоящее время термином «криптогенный» называют нелакунарный инсульт без идентифицирующих кардиогенных источников эмболии или окклюзирующего атеросклеротического поражения экстра- или интрацеребральных артерий [9].

Уровень распространённости ЦВЗ у взрослых и подростков КР с 2002 г. по 2017 г. практически не изменился (темп прироста 1,3%), а среди детей отмечается выраженный рост показателей распространённости на 47% (табл. 1).

Данная патология наиболее характерна для взрослого населения, но в последние годы ЦВЗ начали диагностировать и у детей раннего возраста. Проблема ЦВЗ является актуальной в неврологии и нейрорепедиатрии, так как острые нарушения мозгового кровообращения представляют важную причину смертности и хронической заболеваемости среди детского населения. Однако диагностика мозговых нарушений у детей часто запаздывает из-за неспецифических и стёртых симптомов, многофакторной этиологии, необходимости проведения дифференциального диагноза с широким кругом других заболеваний и недостаточной информированности врачей-педиатров о его проявлениях. Известно свыше 100 факторов риска детского инсульта, что существенно отличает его этиологию от причин инсульта во взрослой популяции [10-13]. Спектр патологических состояний, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения в детском возрасте, является очень широким, что существенно затрудняет их верификацию. Этиология 5-30% случаев ишемического и 9-23% геморрагического инсульта у детей после проведения тщательного диагностического поиска остаётся неустановленной [14-16].

Среднемноголетние показатели заболеваемости ЦВЗ по административно-территориальным единицам КР у взрослых и подростков варьируют от 211,1‰ до 3127,8‰, а у детей – от 1,0‰ до 20,9‰ случаев (табл. 2).

По 9 административно-территориальным единицам нашей республики, включающим в себя 7 областей и 2 города респу-

бликанского значения, среднемноголетние показатели заболеваемости сильно разнятся. Так, СМУ ЦВЗ среди детского населения варьирует от 1,0 до 20,9 случаев на 100 тысяч детей, т.е. разница доходит до 20,9 раз; среди взрослых и подростков – от 211,1 до 3127,8‰ (разница в 14,8 раз). Самый большой удельный вес СМУ заболеваемости ЦВЗ среди взрослых и подростков наблюдается в г. Бишкек, а среди детей – в Ошской области. Региональные различия показателей заболеваемости, по-видимому, связаны с тем, что имеет место различный профессиональный уровень врачебного персонала и доступность лечебно-диагностических услуг в крупных городах и сельских регионах страны. Однако выявление региональных особенностей ЦВЗ, в частности, причин возникновения и факторов, приводящих к их развитию в разных группах населения, потребует проведения дополнительных исследований.

Согласно анализируемым данным за период с 2007 по 2017 г.г. СМУ распространённости геморрагических и ишемических инсультов у мужчин в КР в 1,3 и 1,2 раза соответственно выше, чем у женщин. Также первичная заболеваемость среди мужчин инсультами соответственно в 1,2 и 1,3 раза чаще, чем у женщин (рис. 4).

Наблюдаемые различия уровней распространённости и первичной заболеваемости по полу оказались статистически значимыми (при уровне значимости $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов. Мужской пол является некорректируемым фактором риска развития инсульта. По данным некоторых авторов, инсульты в 1,25 раза чаще развиваются у мужчин. Согласно другим литературным источникам, частота развития инсульта у мужчин в среднем на 33% выше, чем у женщин [17-19].

В возрастном аспекте из четырёх возрастных категорий (40-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет и лица старше 70 лет) наибольший удельный вес заболевших ЦВЗ за последний год (2017 г.) приходится на возраст старше 70 лет (32%). Изучаемая патология также встречается у лиц вполне трудоспособного возраста – с 40-50

Таблица 1 Цереброваскулярные болезни в КР (число случаев на 100 тысяч населения)

Годы	Взрослые и подростки	Дети до 14 лет
2002	616,6	0
2003	818,0	0
2004	847,6	0
2005	895,8	0
2006	845,5	0,2
2007	840,6	0,1
2008	839,4	0,1
2009	848,1	0
2010	841,9	0
2011	872,8	0
2012	904,7	0
2013	924,9	0
2014	932,9	7,8
2015	921,1	8,2
2016	766,5	4,8
2017	786,5	3,1
Темп прироста, %	1,3	47

Таблица 2 СМУ заболеваемости ЦВЗ по административным территориям КР за 2002-2017 годы

Города и области республики	Дети	Города и области республики	Взрослые и подростки
Ошская область	20,9	г. Бишкек	3127,8
г. Ош	5,4	Чуйская область	698,1
Нарынская область	5,0	Нарынская область	415,0
Чуйская область	4,9	Иссык-Кульская область	354,1
Таласская область	3,0	Баткенская область	329,4
г. Бишкек	1,6	Жалал-Абадская область	270,0
Иссык-Кульская область	1,4	Ошская область	232,5
Баткенская область	1,2	г. Ош	220,9
Жалал-Абадская область	1,0	Таласская область	211,1

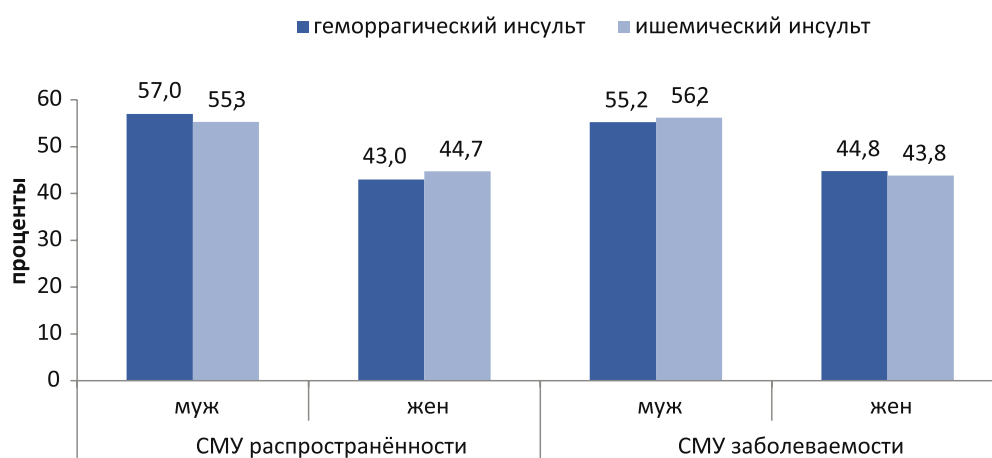


Рис. 4 СМУ распространённости и заболеваемости геморрагическими и ишемическими инсультами в КР в зависимости от пола (2007-2017 г.г.)

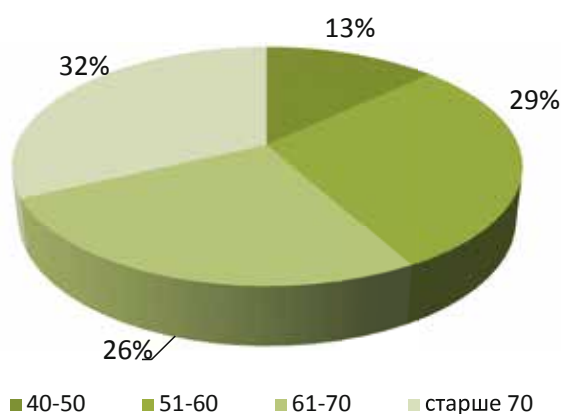


Рис. 5 Удельный вес ЦВЗ в различных возрастных категориях

лет и 51-60 лет – 13% и 29% случаев соответственно. В возрастной категории 61-70 лет удельный вес ЦВЗ составил 26% (рис. 5).

Возраст является одним из основных немодифицируемых факторов риска, независимо от типа инсульта. По данным «Регистра мозгового инсульта», функционирующего в г. Бишкек, имеется следующая тенденция увеличения числа инсультов у населения за 2015-2016 г.г. в зависимости от возраста: у лиц 25-40 лет – 0,18; 40-49 лет – 1,2; 50-59 лет – 3,8; 60-69 лет – 10,6 и у лиц 70 лет и старше – 25,4 на 1000 жителей соответствующего возраста в год (представлены средние значения за два года) [20]. Согласно и другим литературным данным, острые нарушения

мозгового кровообращения учащались у лиц старше 70 лет [21]. В возрастном аспекте, в популяции 50-55 лет, частота ишемических инсультов увеличивается в 1,8-2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни. Если учесть демографическое старение населения и отсутствие контроля над факторами риска, последует дальнейший рост пациентов с ОНМК [22-24].

Анализируя уровень смертности населения КР от инсультов в многолетней динамике (2005-2016 г.г.), можно отметить, что показатели смертности от ишемических инсультов имеют выраженную тенденцию роста с темпом прироста по отношению к 2005 г. – 37,5%, также отмечается умеренный рост смертности от геморрагического инсульта с темпом прироста 3,7% по отношению к 2005 г. СМУ смертности при ишемическом и геморрагическом инсультах составил соответственно $6,0 \pm 2,4\text{‰}$ и $9,0 \pm 2,1\text{‰}$ (рис. 6). Показатели же смертности от неуточнённых инсультов имеют выраженную тенденцию снижения с темпом снижения по отношению к 2005 г. в 11,6%, при СМУ $68,5 \pm 4,4\text{‰}$.

Снижение смертности от инсульта, может быть связано как с медицинскими, так и социально-экономическими факторами, в том числе с улучшением профилактики и организации медицинской помощи, а также с принципами организации и контроля кодирования причин смерти [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы заболеваемости ЦВЗ в КР обусловлена тем, что в многолетней динамике отмечается умеренная тенденция роста показателей распространённости (темп прироста по отношению к 2002 году составил 1,3%), хотя в многолет

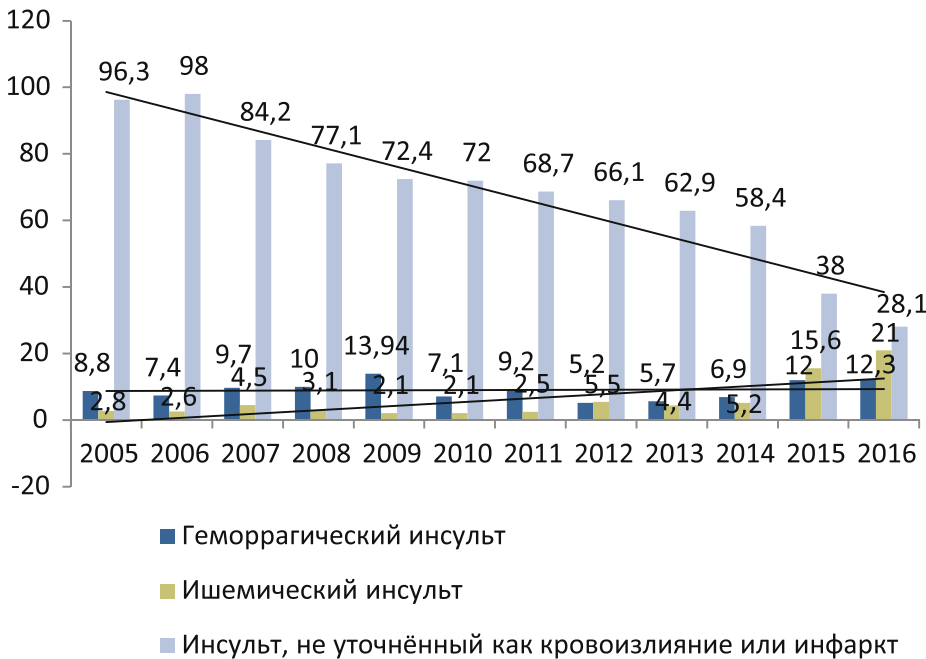


Рис. 6 Показатели смертности населения КР от инсультов в многолетней динамике (2005-2016 г.г.)

ней динамике первичная заболеваемость ЦВЗ имеет умеренную тенденцию снижения (темп снижения по отношению к 2002 году составил 2,4%). Для более углублённого изучения эпидемиологических особенностей заболеваемости ЦВЗ в КР (выявление

факторов риска среди различных групп населения, региональных особенностей ЦВЗ и т.д.) необходимо проведение дополнительных исследований.


ЛИТЕРАТУРА

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):18-209. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701>.
- Chen C, Hsu C. Stroke: an overview. In: Lisak R, Truong, DD, Caroll, WM, Bhidayasiri R (eds.) *International neurology: a clinical approach*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 1-2.
- Siddeswari R, Suryanarayana B, Sudarsi B, Manohar S, Rao NS, Abhilash T. Comparative study of risk factors and lipid profile pattern in ischemic and haemorrhagic stroke. *J Med Allied Sci*. 2016;6(1):8-13. Available from: <https://doi.org/doi:0.5455/jmas.210760>.
- Андрофагина ОВ, Стрельникова ИА, Черных ЕФ. Клинико-эпидемиологический анализ ОНМК по данным госпитального регистра Самарского регионального сосудистого центра. *Неврология*. 2011;1:48-50.
- Нартаева АЕ, Дё АГ, Айнитдинова ХН. Цереброваскулярные заболевания. *Вестник КазНМУ*. 2013;2:251-7.
- Зоткина МН, Жаднов ВА. Хронические формы цереброваскулярных заболеваний. *Справочник врача общей практики*. 2014;8:35-43.
- Ким ИВ, Бочкарёва ЕВ, Варакин ЮЯ, Кокурина ЕВ. Применение скрининговой методики для выявления хронических форм цереброваскулярных заболеваний в учреждениях первичного звена здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2013;4:27-30.
- Тургумбаева ЖД, Акынбеков КУ, Тургумбаев ДД. Структура заболеваемости и факторы риска мозгового инсульта в г. Бишкек по данным регистра. *Вестник КазНМУ*. 2015;3:92-6.
- Дубенко ОЕ. Криптогенный инсульт. *Международный неврологический журнал*. 2016;2:90-4.
- Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, deVeber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: The International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69:130-40. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.22224>.

REFERENCES

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):18-209. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701>.
- Chen C, Hsu C. Stroke: an overview. In: Lisak R, Truong, DD, Caroll, WM, Bhidayasiri R (eds.) *International neurology: a clinical approach*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 1-2.
- Siddeswari R, Suryanarayana B, Sudarsi B, Manohar S, Rao NS, Abhilash T. Comparative study of risk factors and lipid profile pattern in ischemic and haemorrhagic stroke. *J Med Allied Sci*. 2016;6(1):8-13. Available from: <https://doi.org/doi:0.5455/jmas.210760>.
- Androfagina OV, Strelnikova IA, Chernykh EF. Kliniko-epidemiologicheskii analiz ONMK po dannym hospital'nogo registra Samarskogo regional'nogo sosudistogo tsentra [Clinical and epidemiological analysis of stroke by the data of the hospital registry of the Samara Regional Vascular Center] *Nevrologiya*. 2011;1:48-50.
- Nartaeva AE, Dyo AG, Aynitdinova KhN. Tserebrovaskulyarnye zabolevaniya [Cerebrovascular diseases]. *Vestnik KazNMU*. 2013;2:251-7.
- Zotkina MN, Zhadnov VA. Khronicheskie formy tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy [Chronic forms of cerebrovascular diseases]. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2014;8:35-43.
- Kim IV, Bochkaryova EV, Varakin YuYa, Kokurina EV. Primeneniye skringingovoy metodiki dlya vyyavleniya khronicheskikh form tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy v uchrezhdeniyakh pervichnogo zvena zdравookhraneniya. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;4:27-30.
- Turgumbaeva ZhD, Akynbekov KU, Turgumbaev DD. Struktura zabolevaemosti i faktory riska mozgovogo insul'ta v g. Bishkek po dannym registra [The incidence structure and risk factors for cerebral stroke in Bishkek according to the register]. *Vestnik KazNMU*. 2015;3:92-6.
- Dubenko OE. Kriptogennyy insul't [Cryptogenic stroke]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskii zhurnal*. 2016;2:90-4.
- Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, deVeber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: The International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69:130-40. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.22224>.

11. Пиратов МА. Профилактика инсульта – наиболее эффективная стратегия в лечении цереброваскулярных заболеваний. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010;5:20-4.
12. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, De Veber G, et al. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a special writing group of the American Heart Association, Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.189696>.
13. Jordan LC, Hillis AE. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(4):199-208. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.23>.
14. Львова ОА, Кузнецов НН, Гусев ВВ, Вольхина СА. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(спецвыпуск 2):50-5.
15. Кадьков АС, Шахпаронова НВ. Особенности нарушений мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010;4:23-9.
16. Варакин ЮА, Горностаева ГВ, Манвелов ЛС, Константинов ВВ, Суслина ЗА. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции. *Клиническая неврология*. 2012;1:6-13.
17. Мешкова КС, Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ. Факторы риска и профилактика инсульта. *Земский врач*. 2013;2:16-9.
18. Каменова СУ, Кальменова ИМ, Федянина ЮА, Смаилова ДМ, Ибрагимов ММ. Механизмы развития ишемического инсульта у лиц молодого возраста в г. Алматы. *Вестник КазНМУ*. 2014;2(1):114-6.
19. Парфёнов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта. *Атеротромбоз*. 2012;1:16-25.
20. Тургумбаев ДД. Эпидемиология мозгового инсульта в гю Бишкек по данным регистра. *Милли Неврология Журнали*. 2017;2:47-51.
21. Бойцов СА, Лукьянов ММ, Якушин СС, Марцевич СЮ, Стаховская ЛВ. Исследование «Регистр больных, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):4-17.
22. Утеулиев ЕС, Конысбаева КК, Жангалиева ДР, Хабиева ТХ. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ*. 2017;4:122-5.
23. Анацкая ЛН. Особенности ишемического инсульта у людей пожилого возраста. *Медицинские новости*. 2011;1:10-2.
24. Хожиева ДТ, Пулатов СС, Хайдарова ДК. Всё о геморрагическом инсульте лиц пожилого и старческого возраста (собственные наблюдения). *Наука молодых*. 2015;3:87-96.
25. Мухаметзянов АМ. Обоснование мероприятий по первичной профилактике инсульта среди работающего населения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015;23(2):18-22.
26. Самородская ИВ, Зайратянц ОВ, Перхов ВИ, Андреев ЕМ, Вайсман ДШ. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. *Архив патологии*. 2018;80(2):30-7. Available from: <https://doi.org/10.17116/patol201880230-37>.
11. Piratov MA. Profilaktika insul'ta – naibolee effektivnaya strategiya v lechenii tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy [Stroke prevention – most effective strategy in cerebrovascular diseases treatment]. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii*. 2010;5:20-4.
12. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, De Veber G, et al. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a special writing group of the American Heart Association, Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.189696>.
13. Jordan LC, Hillis AE. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(4):199-208. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.23>.
14. Lvova OA, Kuznetsov NN, Gusev VV, Volkhina SA. Epidemiologiya i etiologiya insul'tov u detey grudnogo vozrasta [Epidemiology and etiology of stroke in infants]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2013;(spetsvypusk 2):50-5.
15. Kadykov AS, Shakhparonova NV. Osobennosti narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya (insul'tov) v molodom vozraste [Features of cerebral circulation disorders (strokes) at a young age]. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii*. 2010;4:23-9.
16. Varakin YuA, Gornostaeva GV, Manvelov LS, Konstantinov VV, Suslina ZA. Kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie patologii nervnoy sistemy po dannym skringinga otkrytoy populyatsii [Clinical and epidemiological study of the pathology of the nervous system according to the screening of an open population]. *Klinicheskaya neurologiya*. 2012;1:6-13.
17. Meshkova KS, Gudkova VV, Stakhovskaya LV. Faktory riska i proiflaktika insul'ta [Risk factors and stroke prevention]. *Zemskiy vrach*. 2013;2:16-9.
18. Kamenova SU, Kalmeneva IM, Fedyanina YuA, Smailova DM, Ibragimov MM. Mekhanizmy razvitiya ishemicheskogo insul'ta u lits molodogo vozrasta v g. Almaty. *Vestnik KazNMU*. 2014;2(1):114-6.
19. Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Faktory riska i patogeneticheskie podtipy ishemicheskogo insul'ta. *Aterotromboz*. 2012;1:16-25.
20. Turgumbaev DD. Epidemiologiya mozgovogo insul'ta v g. Bishkek po dannym registra [Stroke epidemiology in Bishkek according to registry data]. *Milii Neurologiya Jurnalni*. 2017;2:47-51.
21. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, Martsevich SYU, Stakhovskaya LV. Issledovanie «Registr bol'nykh, perenyosshikh ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya (REGION)». Chast' 2. Ambulatornyy prospektivnyy registr bol'nykh, perenyosshikh ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya (po rezul'tatam pilotnogo etapa issledovaniya) [The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study)]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(1):4-17.
22. Uteuliev ES, Konysbaeva KK, Zhangaliev DR, Khabieva TKh. Epidemiologiya i profilaktika ishemicheskogo insul'ta [Epidemiology and prevention of ischemic stroke]. *Vestnik KazNMU*. 2017;4:122-5.
23. Anatskaya LN. Osobennosti ishemicheskogo insul'ta u lyudey pozhilogo vozrasta [Features of ischemic stroke in old patients]. *Meditinskije novosti*. 2011;1:10-2.
24. Khozhieva DT, Pulatov SS, Khaydarova DK. Vso o gemorragicheskom insul'te lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta (sobstvennyye nablyudeniya) [All about hemorrhagic stroke in elderly and senile (own observations)]. *Nauka mladyykh*. 2015;3:87-96.
25. Mukhametzyanov AM. Obosnovanie meropriyatiy po pervichnoy profilaktike insul'ta sredi rabotayushego naseleniya [The substantiation of activities concerning primary prevention of stroke in working population]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2015;23(2):18-22.
26. Samorodskaya IV, Zayratyants OV, Perkhov VI, Andreev EM, Vaysman DSh. Dinamika pokazateley smertnosti naseleniya ot ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya v Rossii i SSHA za 15-letniy period [Trends in stroke mortality rates in Russia and the USA over a 15-year period]. *Arkhiv patologii*. 2018;80(2):30-7. Available from: <https://doi.org/doi.org/10.17116/patol201880230-37>.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ырысова Миргуль Бакирбаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической эпидемиологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; докторант Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина»
SPIN-код: 5659-2290

Касымов Омор Тилегенович, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина»

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

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

Конфликт интересов: отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ырысова Миргуль Бакирбаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической эпидемиологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; докторант Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина»

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92
Тел.: +996 (312) 565838
E-mail: miki76@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЫМБ, КОТ
Сбор материала: ЫМБ
Статистическая обработка данных: ЫМБ
Анализ полученных данных: ЫМБ, КОТ
Подготовка текста: ЫМБ
Редактирование: ЫМБ, КОТ
Общая ответственность: ЫМБ

Поступила 26.04.2019
Принята в печать 26.06.2019

 AUTHOR INFORMATION

Yrysova Mirgul Bakirbaevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Epidemiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; Doctoral Candidate, Scientific Production Association «Preventive Medicine»
SPIN: 5659-2290

Kasymov Omor Tilegenovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Scientific Production Association «Preventive Medicine»

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Yrysova Mirgul Bakirbaevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Epidemiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; Doctoral Candidate, Scientific Production Association «Preventive Medicine»

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev Street, 92
Tel.: +996 (312) 565838
E-mail: miki76@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YMB, KOT
Data collection: YMB
Statistical analysis: YMB
Analysis and interpretation: YMB, KOT
Writing the article: YMB
Critical revision of the article: YMB, KOT
Overall responsibility: YMB

Submitted 26.04.2019
Accepted 26.06.2019

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Ш.Ш. АМОНОВ^{1,2}, Д.А. РАХМОНОВ^{1,2}, З.Ш. ФАЙЗИЕВ², Ф.Б. БОКИЕВ², Ф.А. ТУРАКУЛОВ², Д.С. САНГОВ²

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

² Отделение эндоскопической хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

В обзоре представлены данные о современных методах диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени (ЭП). Акцентировано внимание на таких аспектах ЭП, как частота, структура, диагностика, показания к оперативному лечению кист печени, способы обработки остаточной полости, интраоперационная диагностика желчных свищей, использование специальных инструментов, профилактика рецидива заболевания. Следует отметить, что частота послеоперационных осложнений и рецидивов ЭП остаётся высокой. Все методы операций, выполняемые при ЭП, имеют как достоинства, так и недостатки. До сих пор в литературе нет доказанных преимуществ того или иного доступа при ЭП в зависимости от особенностей локализации кисты. Кроме того, эффективному хирургическому лечению препятствует целый ряд недостаточно изученных вопросов касательно определения характера и объёма операции, способа обработки стенок кисты, необходимости дренирования или способа ликвидации остаточной полости, профилактики и лечения внутренних желчных свищей.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, лапароскопия, мини-доступ, традиционные доступы, хирургическое лечение.

Для цитирования: Амонов ШШ, Рахмонов ДА, Файзиев ЗШ, Бокиев ФБ, Туракулов ФА, Сангов ДС. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):480-8. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-480-488>.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF HEPATIC ECHINOCOCCOSIS

SH.SH. AMONOV^{1,2}, D.A. RAKHMUNOV^{1,2}, Z.SH. FAYZIEV², F.B. BOKIEV², F.A. TURAKULOV², D.S. SANGOV²

¹ Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: The review presents data on modern methods of diagnosis and surgical treatment of hepatic echinococcosis (HE). Focused attention, on such aspects of HE as frequency, structure, diagnostics, indications for the surgical treatment of hepatic cysts, ways of processing the residual cavity, intra-operative diagnosis of bile fistulas, use of special tools and prevention of recurrence of the disease. It should be noted that the frequency of postoperative complications and relapses of HE remains high. All methods of operations performed at HE have both advantages and disadvantages. So far, there are no proven advantages of access in literature for HE, depending on the specifics of the localization of the cyst. Besides, effective surgical treatment is hampered by a number of under-explored questions regarding the nature and scope of surgery, the way of processing cyst walls, the need for drainage or a method of eliminating the residual cavity, prevention, and treatment of internal bile fistulas.

Keywords: *Hepatic echinococcosis, laparoscopy, mini-access, traditional access, surgical treatment.*

For citation: Amonov ShSh, Rakhmonov DA, Fayziev ZSh, Bokiev FB, Turakulov FA, Sangov DS. Sovremennyye aspekty diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya echinokokkoza pecheni [Modern aspects of diagnostics and surgical treatment of hepatic echinococcosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):480-8. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-480-488>.

ВВЕДЕНИЕ

Эхинококкоз человека является тяжёлым паразитарным заболеванием и продолжает оставаться серьёзной проблемой во многих странах мира [1-3]. Наиболее часто (44-84%) заболевание поражает печень с развитием объёмных кистозных образований [4, 5]. Однако имеются многочисленные сообщения о поражении эхинококкозом других органов и систем [6-9]. Эхинококкоз преимущественно распространён в регионах, где развито животноводство, отмечен низкий уровень санитарной культуры и экономического развития [10]. С повышением уровня развития туризма и миграции в настоящее время наблюдается рост заболеваемости эхинококкозом печени (ЭП) и в других регионах [4, 11, 12].

Длительное бессимптомное течение заболевания приводит к несвоевременному обращению больных к врачу, в результате чего диагностируются осложнённые формы ЭП, создающие

тактические и технические сложности при выполнении оперативных вмешательств [4, 13, 14]. Так, по некоторым данным, более 85% операций по поводу ЭП проводится на фоне возникших его осложнений [14-16].

Нагноение эхинококковых кист печени является одним из частых осложнений и встречается до 46,2% случаев [13, 17]. Поражение желчных протоков среди осложнений ЭП занимает второе место и встречается в 15,8-20,1% случаев [3, 18]. В зависимости от характера повреждения желчных путей наблюдаются различные клинические проявления осложнений ЭП. Прорыв эхинококковой кисты в желчные протоки сопровождается холангитом, а при прорыве в брюшную полость развивается грозное осложнение – разлитой перитонит [18].

При больших размерах кист возможна компрессия паренхимы печени, желчных протоков с последующим развитием механической желтухи, гепатита, цирроза печени и печёночной недостаточности [11]. Эти изменения обусловлены не только

сдавлением печёночной ткани, а также токсическим влиянием паразита на орган [14, 19]. Возможный риск нарушения функции печени с последующим развитием печёночной недостаточности в ближайшем послеоперационном периоде является показанием к проведению целенаправленной предоперационной подготовки и соответствующей терапии после операции.

Развитие и частота осложнений при хирургическом лечении ЭП с поражением жёлчных протоков, напрямую зависит от давности заболевания, размера и расположения эхинококковых кист, осложнений со стороны самой кисты (нагноение, обызвествление), характера поражения жёлчных протоков, а также выбора тактики хирургического лечения в каждом конкретном случае [18]. Функционирование билиарных свищей в послеоперационном периоде составляет, по некоторым данным, 12% [20].

С целью определения мелких жёлчных свищей во время операции, помимо визуального контроля внутренней поверхности фиброзной капсулы, используются различные методики исследования, в частности, введение в жёлчные ходы метилового синего с последующим визуальным контролем остаточной полости лапароскопом. Однако применение этого приёма для интраоперационной диагностики жёлчных свищей или обнаружения источника жёлчеистечения бывает затруднительным при наличии деформации остаточной полости, имеющихся в ней карманов, изменений в кисте (нагноение, обызвествление).

В связи с совершенствованием методик операций и внедрением достижений научно-технического прогресса в хирургию, частота рецидивов заболевания варьирует от 3-14% до 22-54% [10, 14, 21, 22]. Среди рецидивных форм ЭП часто встречаются множественные и сочетанные поражения органов [14, 23]. В развитии рецидива заболевания ведущая роль принадлежит протосколексам, зародышевым элементам, мелким лавроцистам и элементам герминативных оболочек лавроцист [24]. Развитие рецидивов одни авторы связывают с кистами, развивающимися из зародышевых элементов материнской кисты, другие – считают причиной рецидива забытые кисты во время первичной операции [24-26]. Послеоперационная летальность при эхинококкозе печени в различных странах мира достигает 13,4-23% и более [1, 27].

Клиническая картина ЭП многообразна и, прежде всего, зависит от количества, размеров, локализации, изменений в поражённом органе и осложнений, возникающих в паразитарной кисте и организме в целом [14, 21, 28].

Вопросы диагностики паразитарных кист печени к настоящему времени хорошо проработаны и подробно освещены в российской и зарубежной литературе. Диагностика эхинококкоза в раннем периоде его развития является трудной задачей, вследствие отсутствия чёткой симптоматики заболевания [2, 5, 29]. В последние годы своевременная диагностика ЭП позволила значительно снизить количество операционных неудач, послеоперационных осложнений, что способствовало улучшению показателей хирургического лечения этой сложной патологии [20].

Для уточнения диагноза лабораторные методы исследования при эхинококкозе не являются специфичными, но при комплексном подходе позволяют получить нужную информацию [23, 29]. Выявляемые изменения при клинико-лабораторном исследовании крови и мочи больных эхинококкозом не всегда являются постоянными [2].

Иммунологические методы в диагностике эхинококкоза имеют большее значение. Более чувствительными и безопасными для организма являются реакции латекс-агглютинации, непрямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ анти-

тельных единиц, эхиноаллергена, которые при эхинококкозе положительны до 92% [20].

Широко используются и неинвазивные методы лучевой диагностики ЭП. Предпочтение отдаётся ультразвуковым, рентгенологическим исследованиям, а также компьютерной и магнитно-резонансной томографии [2]. Использование этих методов исследования позволяет в большинстве случаев установить диагноз на доклинической стадии [2, 4].

Многие авторы считают использование лапароскопии с биопсией при ЭП абсолютным противопоказанием, из-за риска обсеменения брюшной полости сколексами паразита [18, 30]. Следует ещё иметь в виду, что при внутривисцеральном и позадибрюшном расположении эхинококковых кист выявить их с помощью лапароскопии практически невозможно. Кроме того, большие трудности возникают при лапароскопической диагностике рецидивного эхинококкоза, в первую очередь, из-за развивающегося после операции спаечного процесса, препятствующего проведению исследования.

Как было отмечено выше, основными и высокоинформативными методами диагностики паразитарных кист печени являются УЗИ, КТ и МРТ [4, 31]. Ведущее место в диагностике ЭП принадлежит УЗИ, как скрининговому методу [22, 29].

По мнению большинства авторов, УЗИ необходимо дополнять КТ или МРТ, что позволяет получить пространственное изображение объёмных образований печени, их отношение к сосудистым структурам и жёлчным протокам, уточнить объём функционирующей паренхимы и участков атрофии, определить оптимальный хирургический доступ [17, 31, 32]. Высока роль инструментальных методов исследования в диагностике ЭП в доклинической стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры [4, 17]. Это даёт возможность чаще и с меньшим риском для больного выполнить органосохраняющие вмешательства [10, 33]. Однако, зачастую трудности дифференциальной диагностики возникают при больших осложнённых кистах непаразитарного и опухолевого генеза [5, 16, 34]. Некоторые авторы рекомендуют обязательное интраоперационное использование УЗИ печени для выявления ранее не диагностированных кист, предотвращая развитие так называемого резидуального эхинококкоза [35].

Информативность совместного применения УЗИ и серологических реакций составляет 92%, а при сочетании с КТ – повышается до 98% [20, 35, 36]. В сравнительном же аспекте между УЗИ и КТ, последняя оказывается более информативной при выявлении кист размером менее 1 см, отличается панорамностью изображения и является более точной касательно топической диагностики [17]. Применение КТ позволяет почти в 99% случаев определить локализацию, размеры, количество кист, отношение к сосудам и жёлчным протокам, что имеет большое значение в выборе хирургического доступа, объёма операции, прогнозирования возможных интраоперационных осложнений [16, 17, 31]. В последние десятилетия внедрение методов спиральной КТ и МРТ улучшило диагностику сложных форм ЭП, а положительной стороной МРТ является отсутствие воздействия ионизирующего излучения на организм [29].

Несмотря на явные преимущества указанных выше методов диагностики, всё же в стандартных протоколах УЗИ, КТ и МРТ не отражаются такие важные для хирурга параметры хирургического доступа, как глубина раны, угол операционного действия при классическом и эндохирургическом методах вмешательства, зона доступности, наличие сдавления паренхимы печени. В этой связи, мы считаем необходимым освещение в протоколе иссле-

дования вышеперечисленных моментов, что, безусловно, будет иметь большое значение не только в выборе адекватного хирургического доступа, но и способствовать правильному выбору объёма операции.

На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения больных ЭП является хирургический, который позволяет удалить все элементы кисты. Однако при этом следует отметить, что сам по себе широкий операционный доступ зачастую оказывается более травматичным, чем собственно эхинококкэктомия. В этой связи и возникла необходимость внедрения щадящих, малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения ЭП.

Анализ соответствующей литературы по данному вопросу позволяет нам остановиться на рассмотрении некоторых видов малоинвазивных вмешательств: чрескожном пункционном дренировании, лапароскопической эхинококкэктомии и операциях из мини-доступа.

В некоторых исследованиях говорится об успешном применении чрескожного пункционного лечения паразитарных кист печени под контролем УЗИ или КТ [37], при этом часть авторов использует данную методику при кистах диаметром до 35 мм, а при размерах более 35 мм предлагает способ дренирования с удалением хитиновой оболочки [5, 38]. Выполнение минимально инвазивных вмешательств под УЗИ контролем требует соблюдения принципов асептики и антисептики, высокой квалификации хирурга, использования соответствующего оборудования. При возникновении осложнений должна иметься возможность для выполнения конверсии.

Другие авторы предлагают применение однократной пункции кисты под контролем КТ с введением и реаспирацией 96% этанола, гипохлорида натрия, формалина, 0,5% раствора нитрата серебра, альбендазола [39, 40], другие авторы используют гипертонический раствор хлорида натрия в концентрации 20-30% [41]. Согласно мнению учёных, общепринятые ранее препараты, обладающие противопаразитарным действием (формалин, гипертонические растворы хлорида натрия), оказались недостаточно эффективными, так как не вызывали гибель ацефалоцист при экспозиции 10-15 мин. Так, удлинение времени экспозиции формалина усугубляло токсическое действие препарата на организм [24, 41-43], а при использовании гипертонического раствора описано развитие такого осложнения, как гипернатриемия [41].

В последние годы в качестве гермицида контактного действия всё чаще появляются сообщения о применении 80-100% глицерина [38]. Некоторые авторы отмечают высокую эффективность применения глицерина при обработке остаточной полости [42]. Однако до сих пор продолжается поиск оптимального безопасного препарата для обработки остаточной полости эхинококковых кист печени. Многие авторы изучают эффективность использования альбендазола в качестве гермицида контактного действия путём однократной пункции с инстилляцией препарата без реаспирации [37, 44]. В некоторых сообщениях речь идёт о применении йода с тиосульфатом натрия, углекислого газа, бетадина, уресултана и фенбендазола, амфотерицина В, муравьиной кислоты [40]. Однако показания к назначению гермицидов, их выбор, дозировка, длительность экспозиции и вообще целесообразность такой терапии остаются нерешённой проблемой [37, 39, 45, 46]. По данным разных авторов, при различных химических и физических методах воздействия на паразит случаи рецидива заболевания отмечаются в 12-33% случаев [23, 37, 38]. Следует отметить, что при рецидиве заболевания повторные оперативные вмешательства ещё более травматичны.

Основная опасность применения всех химических препаратов заключается в их повреждающем действии при попадании в жёлчные протоки, особенно при наличии жёлчных свищей, открывающихся в полость кисты. В последующем это может вызвать склерозирующий холангит [18, 42, 44, 46].

В экспериментальных условиях некоторые авторы доказали возможность распространения паразита по ходу иглы во время чрескожной пункции кисты [46]. Описывая анафилактическую реакцию, другие авторы также категорически против пункции эхинококковых кист из-за риска диссеминации паразита [47]. В настоящее время использование разработанной инструментальной и усовершенствованные методики чрескожной пункции позволяют предотвратить риск возникновения осложнений, тем самым использовать пункционные вмешательства не только с диагностической, но и с лечебной целью. В таких случаях авторы рекомендуют использовать миниинвазивные технологии в специализированных лечебных учреждениях. Соблюдение мер предосторожности использования данной методики позволяет говорить о высокой эффективности и безопасности способа [38, 45, 48, 49]. Ещё одно преимущество метода чрескожной пункции под контролем УЗИ в лечении эхинококковых кист печени – это снижение риска хирургического лечения у больных пожилого и преклонного возраста с наличием суб- и декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

Хотя указанная методика и проста, однако она может привести к такому грозному осложнению, как обсеменение раневого канала и брюшной полости зародышевыми элементами паразита. Более того, эта методика лимитирована невозможностью осмотра полости кисты, неопределённостью в выборе антипаразитарных препаратов и их оптимальной концентрации при разведении с паразитарной жидкостью, а также в отношении к хитиновой оболочке при наличии жёлчных свищей [46, 47, 50].

Одним из приоритетных направлений в малоинвазивном лечении одиночных эхинококковых кист печени является лапароскопия [3, 12, 41, 49, 50]. Первые сообщения лапароскопического лечения были посвящены лечению кист малого размера, расположенных в передних сегментах печени [5, 15, 49]. В России и странах СНГ лапароскопические операции проводятся с 90 годов [3, 15, 36, 42]. При выполнении лапароскопической эхинококкэктомии печени некоторые из авторов предлагают удалять и фиброзную капсулу [41].

В настоящее время в лечении ЭП предпочтение отдаётся лапароскопической эхинококкэктомии [1, 35, 39]. Однако некоторые авторы всё же признают опасность попадания паразитарной жидкости в брюшную полость [24]. С целью профилактики обсеменения брюшной полости паразитарной жидкостью при лапароскопической эхинококкэктомии предлагается использование вакуум-экстракторов [36].

Большинство хирургов, работающих в эндемичных зонах и имеющих все условия для выполнения лапароскопических операций, всё же выбирает открытую эхинококкэктомию с сохранением фиброзной капсулы [36, 42, 49], а для устранения остаточной полости предпочитает тампонаду сальником или наружное дренирование кисты [35, 39].

Обладая всеми преимуществами малоинвазивной технологии, лапароскопические вмешательства при ЭП имеют ограничения в применении при: кистах больших и гигантских размеров, локализации в труднодоступных зонах (VII и VIII сегменты), наличии осложнений (нагноение, обызвествление, жёлчные свищи), множественных и рецидивных формах, спаечном процессе брюшной полости, сердечно-лёгочных заболеваниях [12, 25, 41].

Остаётся неисследованным вопрос о возможности применения лапароскопического вмешательства при кистах печени с внутренним жёлчным свищом [18, 22, 42, 50], в результате чего большинство хирургов считает данную ситуацию показанием к конверсии. В этой связи, разработка показаний и противопоказаний к выбору и способу оперативных вмешательств у больных ЭП с наличием жёлчных свищей остаётся важной и актуальной задачей.

Малоизученными аспектами лапароскопических операций остаются вопросы, касающиеся локализации кист в труднодоступных зонах, полноценности обработки и адекватности визуализации всех стенок остаточной полости, способа завершения операции при наличии жёлчных свищей.

Анализ современной литературы последних лет показывает, что, несмотря на значительный прогресс в хирургическом лечении ЭП, результаты остаются неудовлетворительными. Основными недостатками являются высокая частота послеоперационных осложнений (57%), из которых в 31% случаев формируются гнойные и жёлчные свищи; в 15% наблюдений возникает необходимость в релапаротомии; рецидивы имеют место у 7% оперированных, и летальность достигает 4% [15, 45, 48, 51].

Многие авторы при ЭП выделяют радикальные оперативные вмешательства с удалением фиброзной капсулы и органосохраняющие операции [40, 49]. К органосохраняющим операциям относятся дренирование и марсупиализация остаточных кист. В литературе стран СНГ все виды операций объединены понятием открытых и полуоткрытых методов [30, 45, 47]. Удельный вес таких операций в хирургическом лечении ЭП достигает 20% [39, 47]. При нагноении эхинококковой кисты, у пожилых и ослабленных больных, кальцинозе стенок, опасности близости трубчатых структур печени обычно выполняются паллиативные операции [49].

Цистоперикистэктомия и резекция печени относятся к радикальным хирургическим вмешательствам [6, 27, 47]. При множественном поражении печени сочетают применение комбинированных операций, включающих радикальные и нерадикальные вмешательства [41]. Радикальное хирургическое лечение эхинококкоза означает удаление всех зародышевых элементов паразита из печени больного, которые способны вызвать рецидив заболевания [39, 49]. Хотя идеальная эхинококкэктомия и является оптимальным методом операции и при ЭП и выполняется примерно в 3% случаев, однако она сопровождается большим процентом интраоперационных и послеоперационных осложнений с возможным риском развития печёночной недостаточности. В связи со сложностью его выполнения, для многих хирургов этот оптимальный метод имеет ограничения.

Часто среди радикальных операций в литературе упоминается частичная или полная перикистэктомия [1, 39, 40, 47]. В настоящее время эхинококкэктомия с полным иссечением фиброзной капсулы или тотальная перикистэктомия, выполнявшаяся ранее при эхинококковых кистах с кальцинозом фиброзной капсулы, пропагандируется как самая радикальная операция [49]. В зарубежной литературе её считают «золотым стандартом» и методом выбора при лечении эхинококковых кист печени [43]. Это объясняется тем, что в ходе развития заболевания фиброзная оболочка пропитывается зародышевыми элементами, и многие авторы считают необходимым учитывать это обстоятельство [24, 42, 47, 48]. Исходя из этого, отдаётся предпочтение резекционным методам лечения эхинококковых кист печени. Однако при полном иссечении фиброзной капсулы существует опасность повреждения печёночных вен и жёлчных протоков;

капитонаж при этом невозможен из-за локализации кист в области ворот и крупных трубчатых структур печени; имеется высокий риск прорезывания швов с образованием в послеоперационном периоде осложнений в виде длительно сохраняющихся жёлчных свищей. Кроме того, имеющиеся данные ведущих авторов свидетельствуют о том, что результаты хирургического лечения больных ЭП практически одинаковы, как при простой эхинококкэктомии без удаления, так с удалением фиброзной капсулы [43, 49].

Резекции печени при ЭП выполняются не так часто, как при опухолевых поражениях. Многие авторы показанием для резекции печени при эхинококкозе считают краевое расположение и воспалительные изменения кисты, обызвествление фиброзной капсулы, невозможность санации кист из-за их многочисленности и гигантских размеров [1, 22, 47]. В клинической практике, преимущественно при внутривнутрипеченочной и центральной локализациях кисты, возникают трудности с ликвидацией остаточной полости. В литературе такие эхинококковые кисты описаны как неудаляемые; в таких ситуациях обычно их лечение проводится путём обширной резекции печени, или наложения цистоэнтероанастомоза, или сквозного дренирования остаточной полости [11]. Традиционные методы перикистэктомии и резекции печени целесообразны лишь при экзогенном разрастании кисты, тотальном кальцинозе фиброзной капсулы и должны применяться в специализированных клиниках.

Использование физических методов обработки остаточной полости при ЭП на глубину до 1 см способно без токсичного воздействия на организм больного уничтожить все зародышевые элементы паразита, тем самым позволяя достичь радикальности оперативного лечения [1, 22]. Авторами были предложены различные физические методы: криовоздействие, низкочастотный ультразвук, фотокоагуляция высококачественным лазером, применение потоков ионизированной плазмы, фибрин-гелиевое покрытие [15, 49]. Эти методы не только позволяют радикально обработать остаточную полость эхинококковой кисты, но и в различной степени обладают гемостатическим эффектом [1, 11, 19]. Однако криохирургическое воздействие также вызывает значительное повреждение печени, тем самым ухудшая процессы заживления тканей [12].

В отличие от криовоздействия применение термокоагуляции приводит к нарушению тканевого кровообращения на 20%, во время как гемостатические швы – на 40% [11]. В клинической практике получили применение лазеры на основе CO₂ и алюмоиттриевого граната. Преимуществом второго является проникновение в ткани на большую глубину, что усиливает не только его гемостатический, но и сколексоцидный эффект. Однако при продолжительном воздействии на кровоточащую поверхность глубина термического воздействия лазера на основе алюмоиттриевого граната может достигать более 5 мм, что клинически проявляется осумкованными абсцессами [42]. Кроме того, его недостатком является невозможность добиться равномерной и качественной обработки всей поверхности остаточной полости фиброзной капсулы.

Имеющиеся на сегодняшний день физические методы обработки (электро- и аргонусиленная коагуляция, лазерная деструкция, криодеструкция фиброзной капсулы) не обеспечивают равномерного воздействия по площади и глубине, при этом сохраняется риск повреждения прилежащих к стенке эхинококковой кисты трубчатых структур печени. Кроме того, такие труднодоступные методы, как воздействие лазером, мукоплазия, криодеструкция, требуют специализированного оборудования и

обученного специалиста, что во многом лимитирует их использование в рутинной хирургической практике.

В лёгочной и печёночной хирургии с 80 годов XX века, как антипаразитарный агент для обработки полости эхинококковой кисты, используется перекись водорода [25]. Перекись водорода – бесцветная прозрачная жидкость со слабым запахом, смешиваемая с водой в любых соотношениях. Её бактерицидное действие связано с высокой окислительной активностью. Перекись вызывает гибель многих бактерий и вирусов, патогенных грибов, спор бактерий, обладает такими эффектами, как очистка места аппликации, усиление гемостаза, стимуляция кровоснабжения и регенерация тканей. При прямом контакте с тканями перексид водорода в концентрации более 3% вызывает только местный ожог, под влиянием фермента каталазы разлагается на воду и кислород, не накапливается в организме и не оказывает токсикоаллергенного действия. Российскими и зарубежными исследователями экспериментально была доказана большая эффективность 3-10% раствора пероксида водорода по сравнению с глицерином и другими сколексоцидными агентами (бензимидазолом, формалином) [25, 48]. Авторы отмечают дешевизну, простоту в использовании, быстрый антипаразитарный и антисептический эффекты при применении перекиси водорода. Рекомендуемое время обработки, по данным разных авторов, составляет от 5 до 15 минут при заполнении полости кисты жидким веществом [48]. Из недостатков применения пероксида водорода необходимо отметить возможность развития выраженного пено- и газообразования при контакте с тканями.

Применение антисептических растворов спирта, йода, гипертонического раствора хлорида натрия и других реагентов не обеспечивает эффективного равномерного разрушения фиброзной капсулы кисты, что является причиной рецидива заболевания. При этом дозировка препаратов затруднена и связана с возможностью разведения применяемого раствора с тканевой жидкостью больного до малоэффективной концентрации, кроме того, сохраняется риск проникновения действующего агента в сосуды и протоки. О.Г. Орловым с соавт. (2009) при хирургическом лечении простых кист печени была применена методика, включающая их фенестрацию и контактную дезэпителизацию 33% раствором перекиси водорода. При этом контактное воздействие абсорбированным пергидролем в течение 7-10 минут приводило к полной дезэпителизации простых кист печени на глубину до 2 мм, при этом порталые тракты печени оставались неповреждёнными [39].

После выполнения основного этапа эхинококкэктомии печени перед хирургом встаёт вопрос об устранении остаточной полости. Одними из наиболее распространенных способов являются инвагинационные швы с использованием методик Delbet-Provenzale и оментопластики, и считается, что эти способы сопровождаются уменьшением числа послеоперационных осложнений [39].

Основным хирургическим вмешательством при эхинококкозе печени является эхинококкэктомия. В связи с этим, большинство хирургов эндемических регионов выполняет открытую эхинококкэктомию с антипаразитарной обработкой остаточной полости одним из методов, которую дополняют различными способами устранения остаточной полости [7, 39]. Так, одним из методов ликвидации остаточной полости эхинококковых кист печени является капитонаж. Метод несёт в себе риск ранения крупных трубчатых структур печени с развитием как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений [24, 42].

При анализе вышеперечисленных данных мы видим, что

тактика хирургического лечения ЭП зависит не только от локализации и размеров кисты, её взаимоотношения с трубчатыми структурами печени, но и наличия осложнений. В конечном итоге, можно отметить, что из-за наличия фиброзной оболочки кисты, как возможного источника осложнений и рецидивов, большинство хирургов склоняется к более радикальным вмешательствам [14, 17]. В свою очередь, фиброзная капсула, играя роль барьерной функции, подвержена воздействию как со стороны эхинококковой кисты, так и печени. Некоторые авторы указывают, что при нагноении эхинококковой кисты печени наблюдаются проникновение сколексов и микробная инфильтрация в толщу стенки фиброзной капсулы [21, 24].

В литературе появились сообщения об использовании при эхинококкэктомии мини-лапаротомного доступа по методике, описанной М.И. Прудковым, с использованием билиарного набора «Мини-Ассистент» у пациентов с локализацией кист в II-V и частично VI сегментах печени [18]. Авторы указывают на возможность использования данного доступа только при неосложнённых формах и локализации кист в передних отделах печени и невозможность оперировать кисты, расположенные в труднодоступных сегментах печени.

Благодаря последним достижениям научно-технического прогресса и росту общего уровня благосостояния населения, минимально инвазивные оперативные вмешательства стали крупным достижением в развитии хирургии. Особую актуальность в этой ситуации приобретает необходимость разработки единой теории хирургии, принимающей, как традиционные травматичные, так и минимально инвазивные операции. Одним из современных направлений хирургии, предусматривающим минимизацию повреждения органов и тканей, снижение сроков реабилитации и утраты трудоспособности, количества осложнений, послеоперационной летальности и улучшения косметического эффекта, является минимально инвазивная хирургия [46-48, 52]. Говоря о мини-доступе, необходимо также отметить, что условия малого доступа всегда предполагают внесение некоторых объяснений в структуру хирургических операций. Одним из определяющих условий применения мини-доступа является исключительно аподактильный способ оперирования, то есть возможность введения в рану рук хирурга и манипуляций ими отсутствует. Кроме того, при определении мини-доступа должна выступать его относительная величина по сравнению с традиционным доступом, а не абсолютная величина кожного разреза. Минидоступ требует применения специальных изогнутых ретракторов и инструментов, создающих адекватные условия выполнения эхинококкэктомии в новых пространственных условиях [47]. Основным моментом при разработке эхинококкэктомии из малых разрезов является определение топографо-анатомической точности разреза передней брюшной стенки. Длина кожного разреза из широкой традиционной лапаротомии для эхинококкэктомии печени составляет 18-22 см, тогда как разрез в 3,5-4,5 раза меньше широкого доступа, составляющий до 6 см, для выполнения такого вмешательства, можно считать мини-доступом.

Еще одной важной проблемой хирургического лечения эхинококкоза является отсутствие специальных инструментов для открытой эхинококкэктомии из печени. На сегодняшний день для эвакуации эхинококковой жидкости используются обычные пункционные иглы, недостатками которых являются: отсутствие изгиба на игле (руки хирурга перекрывают зону оперирования); малый диаметр просвета (1-2 мм), не позволяющий эвакуировать детрит и фрагменты паразитарных кист; отсутствие кон-

структивных элементов, предотвращающих подтекание содержимого кисты в месте прокола в свободную брюшную полость; отсутствие рукоятки для надёжной фиксации иглы в процессе опорожнения кисты.

Для удалений хитиновой оболочки, дочерних и внучатых кист хирурги используют анатомические пинцеты, окончатый зажим Люэра и даже бытовую ложку, недостатками которых являются: высокий риск разрушения стенок крупных кист при попытках их захвата и извлечения с последующим паразитарным обсеменением брюшной полости и раны; трудности захвата и удержания мелких дочерних и внучатых паразитарных кист. В этой связи особую актуальность приобретает необходимость разработки специальных хирургических инструментов для открытой эхинококкэктомии из печени, что позволило бы снизить частоту интраоперационного обсеменения и рецидивов заболевания.

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе описаны различные способы хирургического лечения эхино-

кокковых кист печени. В основном, предметом дискуссии большинства хирургов, которые занимаются проблемой ЭП, является выбор показаний к операции, характер и объём оперативного вмешательства, способа обработки остаточной полости эхинококковой кисты, необходимость дренирования или ликвидации остаточной полости. На сегодняшний день в случаях осложнённой или рецидивной кисты, локализации в труднодоступных отделах печени и противопоказаниях к лапароскопическому и пункционному лечению, либо их неэффективности, хирурги вынужденно выполняют операцию традиционным способом. Все вышеизложенное побуждает к поиску других, более эффективных, малоинвазивных способов оперативного лечения, антимикробных и антипаразитарных агентов, которые смогут позволить более безопасно и адекватно лечить эхинококковые кисты печени, включая осложнённые и рецидивные, независимо от их локализации и размеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колкин ЯГ, Модифицированный способ ликвидации остаточной полости после операции на печени. *Украинский журнал хирургии*. 2010;2:257-9.
2. Нишанов ФН. Этиопатогенетические аспекты рецидивного эхинококкоза печени и его диагностика. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011;2:91-4.
3. Сангов ДС, Назаров ФН, Гульмуратов ТГ. Видеоэндоскопическая хирургия эхинококкоза печени. *Здравоохранение Таджикистана*. 2013;3:53-7.
4. Холин АВ, Аманбаева ГТ, Какишов УК. Диагностические возможности РКТ и МРТ в распознавании альвеококкоза и эхинококкоза печени. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015;15(7):164-9.
5. Салимов ДС, Боймуратов ОС, Каримов АМ. Актуальные проблемы диагностики доклинических форм эхинококковой болезни. *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. 2011;2:100-05.
6. Гаиров АД, Камолов АН, Мирзоев СА, Калмыков ЕЛ, Аминов РС. Эмболия бифуркации аорты, вызванная разорвавшейся эхинококковой кистой сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;5:89-92.
7. Гульмуратов ТГ, Садриев ОН, Абдурахимов ЗЗ, Аминов РС. Успешное хирургическое лечение пациентки с эхинококкозом левого желудочка и печени. *Новости хирургии*. 2016;24(3):298-302.
8. Калмыков ЕЛ, Гаиров АД, Садриев ОН, Сафарова АН. Первичная эхинококковая киста мышц поясничной области. *Новости хирургии*. 2016;24(6):610-6.
9. Усманов НУ, Шамсиев НШ, Баратов АК. Множественный осложнённый эхинококкоз перикарда. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2000;1:69.
10. Lloyd JB. Hepatic cystic echinococcosis. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2014;114(6):505.
11. Айтназаров МС. Диагностика и лечение осложнённого эхинококкоза печени диафрагмальной локализации. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2014;14(10):70-2.
12. Назаров ШК, Ризоев ВС. Видеолапароскопическая технология в лечении эхинококкоза печени. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2016;4:138-44.
13. Кучин ЮВ. Гидативный эхинококкоз печени. Пути улучшения результатов хирургического лечения. *Труды Астраханской медицинской академии*. 2014;40:103-5.

REFERENCES

1. Kolkin YaG. Modifitsirovannyi sposob likvidatsii ostatechnoy polosti posle operatsii na pecheni [Modified method for the elimination of the residual cavity after liver surgery]. *Ukrainskiy zhurnal khiryrgii*. 2010;2:257-9.
2. Nishanov FN. Etiopatogeneticheskie aspekty retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni i ego diagnostika [Etiopathogenetic aspects of recurrent liver echinococcosis and its diagnosis]. *Vestnik khiryrgii im I.I. Grekova*. 2011;2:91-4.
3. Sangov DS, Nazarov FN, Gulmuratov TG. Videoendoskopicheskaya khirurgiya ekhinokokkoza pecheni [Video endoscopic surgery of liver echinococcosis]. *Zdravoohranenie Tadzhikistana*. 2013;3:53-7.
4. Kholin AV, Amanbaeva GT, Kakishov YK. Diagnosticheskie vozmozhnosti KT i MRT v raspoznavanii al'veokokkoza i ekhinokokkoza pecheni [Diagnostic capabilities of CT and MRI in recognition of liver alveococcosis and echinococcosis]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2015;15(7):164-9.
5. Salimov DS, Boymuratov OS, Karimov AM. Aktual'nye problemy diagnostiki doklinicheskikh form ekhinokokkovoy bolezni [Actual problems of diagnosis of preclinical forms of hydatid disease]. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan. Otdelenie biologicheskikh i meditsinskikh nauk*. 2011;2:100-5.
6. Gaibov AD, Kamolov AN, Mirzoev SA, Kalmykov EL, Aminov RS. Emboliya bifurkatsii aorty, vyzvannaya razorvavsheysya ekhinokokkovoy kistoy serdtsa [Bifurcation aortic embolism caused by a ruptured echinococcal heart cyst]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2009;5:89-92.
7. Gulmuratov TG, Sadriev ON, Abdurakhimov ZZ, Aminov RS. Uspeshnoe khirurgicheskoe lechenie patsientki s ekhinokokkozom levogo zhelyudochka i pecheni [Successful surgical treatment of patients with echinococcosis of the left ventricle and liver]. *Novosti khiryrgii*. 2016;24(3):298-302.
8. Kalmykov EL, Gaibov AD, Sadriev ON, Safarova AN. Pervichnaya ekhinokokovaya kista myshts poyasnichnoy oblasti [Primary muscle hydatidosis of the lumbar region]. *Novosti khiryrgii*. 2016;24(6):610-6.
9. Usmanov NU, Shamsiev NSh, Baratov AK. Mnozhestvennyy oslozhnyonnyy ekhinokokkoz perikarda [Multiple complicated echinococcosis of pericardium]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2000;1:69.
10. Lloyd JB. Hepatic cystic echinococcosis. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2014;114(6):505.
11. Aytanazarov MS. Diagnostika i lechenie oslozhnyonno go ekhinokokkoza pecheni diafragmal'noy lokalizatsii [Diagnosis and treatment of complicated liver echinococcosis of diaphragmatic localization]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2014;14(10):70-2.
12. Nazarov ShK, Rizoev VS. Videolaparoskopicheskaya tekhnologiya v lechenii ekhinokokkoza pecheni [Video laparoscopic technology in the treatment of liver echinococcosis]. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan*. 2016;4:138-44.
13. Kuchin YV. Gidativnyy ekhinokokkoz pecheni. Puti uluchsheniya rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya [Hydraulic echinococcosis of the liver. Ways to improve the results of surgical treatment]. *Trudy Astrakhanskoy meditsinskoy akademii*. 2014;40:103-5.

14. Черникова ЕА, Ермакова ЛА, Козлов СС. Эхинококкозы: подходы к лечению. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014;1:52-6.
15. Рашидов ФШ, Сангов ДС, Амонов ШН. Видеолaparоскопическая эхинококкэктомия печени – первые шаги. *Вестник Авиценны*. 2009;2:19-3.
16. Farrokh D. Hepatic alveolar echinococcosis. *Archives of Iranian Medicine*. 2015;18(3):199-202.
17. Гулов МК, Калмыков ЕЛ, Зардаков СМ, Мухаббатов ДК, Садриев ОН. Эхинококкоз печени: роль компьютерной томографии и морфологической диагностики состояния ткани печени. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;24(4):104-11.
18. Гульмуратов ТГ, Амонов ШШ, Прудков МИ, Сангов ДС. Минимально-инвазивная хирургия эхинококкоза печени. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2015;2:29-33.
19. Вафин АЗ, Айдемиров АН. Особенности повторных операций на печени при рецидивах эхинококкоза. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2011;6(2):94-5.
20. Bauomi IR. Evaluation of purified 27.5 kDa protoscolex antigen-based ELISA for the detection of circulating antigens and antibodies in sheep and human hydatidosis. *Journal of Helminthology*. 2015;89(5):577-83.
21. Нишанов ФН, Ботиров АК, Отакузиев АК, Нишанов АЗ. Этиопатогенетические аспекты рецидивного эхинококкоза печени и его диагностика. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011;2:91-4.
22. Tamer GS, Dundar D, Uzuner H, Baydemir C. Evaluation of immunochromatographic test for the detection of antibodies against Echinococcosis granulosis. *Medical Science Monitor*. 2015;21(1):1219-22.
23. Троян ВН, Тихонов ЕВ, Ковтун ЭА. Компьютерная томография в дифференциальной лучевой диагностике эхинококкоза различной локализации. *Военно-медицинский журнал*. 2010;6:44-5.
24. Миносян БА, Ивашев МН, Сергиенко АВ. Фармакодинамика альбендазола. *Современные наукоёмкие технологии*. 2014;10:77-8.
25. Иванов СА, Корымасов ЕА, Мешков СВ. Варианты хирургической тактики при лечении сочетанного эхинококкоза лёгких и печени. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(1):517-20.
26. Назыров ФГ, Девятков АВ, Акбаров ММ, Махмудов УМ, Бабаджанов АХ. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(4):19-24.
27. Baraket O. Predictive factors of morbidity after surgical treatment of hydatid cyst of the liver. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2014;15(3):119-22.
28. Güreşer AS. Evaluation of the radiological, biochemical and serological parameters of patients prediagnosed as cystic echinococcosis in Çorum, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2015;49(2):231-9.
29. Зогот СР, Акберов РФ, Ким АБ. Комплексная лучевая диагностика эхинококкоза печени. *Практическая медицина*. 2012;58(3):75-7.
30. Ахмедов СМ, Иброхимов НК, Сафаров БД, Расулов НА. Резекция печени при эхинококкозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(2):49-55.
31. Скипенко ОГ, Полищук ЛО, Чекунов ДА, Ким СЮ. Прорыв эхинококковой кисты в желчные протоки, осложнённый холедоходуоденальным свищом. *Хирургия*. 2012;7:80-2.
32. Мукантаев ТЕ. Лапароскопическая эхинококкэктомия у пациентов с эхинококкозом печени. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):138-43.
33. Курбанов КМ, Давлатов ДЁ, Махмадов ФИ, Азизов ЗА. Диагностика и тактика хирургического лечения рецидивного эхинококкоза печени. *Здравоохранение Таджикистана*. 2014;321(2):36-43.
34. Lashkarizadeh MR. Comparison of scolical effects of amphotericin B, silver nanoparticles, and foeniculum vulgare mill on hydatid cysts protoscoleces. *Iranian Journal of Parasitology*. 2015;2(10):206-12.
14. Chernikova EA, Ermakova LA, Kozlov SS, Ekhinokokkozy: podkhody k lecheniyu [Echinococcosis: treatment approaches]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2014;1:52-6.
15. Rashidov FSh, Sangov DS, Amonov ShN. Videolaparoskopicheskaya ekhinokokkektomiya pecheni – pervye shagi [Video laparoscopic liver echinococcectomy – the first steps]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2009;2:19-23.
16. Farrokh D. Hepatic alveolar echinococcosis. *Archives of Iranian Medicine*. 2015;18(3):199-202.
17. Gulov MK, Kalmykov EL, Zardakov SM, Mukhabbatov DK, Sadriev ON. Ekhinokokkoz pecheni: rol' komp'yuternoy tomografii i morfologicheskoy diagnostiki sostoyaniya tkani pecheni [Liver hydatid disease: role of computer tomography and morphological changes of liver]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;24(4):104-11.
18. Gulmuradov TG, Amonov ShSh, Prudkov MI, Sangov DS. Minimal'no-invazivnaya khirurgiya ekhinokokkoza pecheni [Minimally invasive surgery of liver echinococcosis]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2015;2:29-3.
19. Vafin AZ, Aydemirov AN. Osobennosti povtornykh operatsiy na pecheni pri retsidivakh ekhinokokkoza [Features of repeated operations on the liver with relapses of echinococcosis]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2011;6(2):94-5.
20. Bauomi IR. Evaluation of purified 27.5 kDa protoscolex antigen-based ELISA for the detection of circulating antigens and antibodies in sheep and human hydatidosis. *Journal of Helminthology*. 2015;89(5):577-83.
21. Nishanov FN, Botirov FN, Otakuziev AK, Nishanov AZ. Etiopatogeneticheskie aspekty retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni i ego diagnostika [Etiopathogenetic aspects of recurrent liver echinococcosis and its diagnosis]. *Vestnik khirurgii im I.I. Grekova*. 2011;2:91-4.
22. Tamer GS, Dundar D, Uzuner H, Baydemir C. Evaluation of immunochromatographic test for the detection of antibodies against Echinococcosis granulosis. *Medical Science Monitor*. 2015;21(1):1219-22.
23. Troyan VN, Tikhonov EV, Kovtun EA. Komp'yuternaya tomografiya v differentsial'noy luchevoy diagnostike ekhinokokkoza razlichnoy lokalizatsii [Computed tomography in the differential radiological diagnosis of echinococcosis of various localization]. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2010;6:44-5.
24. Minosyan BA, Ivashov MN, Sergienko AV. Farmokodinamika al'benbazola [Pharmacodynamics of albendazole]. *Sovremennyye naykoyomkie tekhnologii*. 2014;10:77-8.
25. Ivanov SA, Korimasov EA, Meshkov SV. Varianty khirurgicheskoy taktiki pri lechenii sochetannogo ekhinokokkoza lyogkikh i pecheni [Variants of surgical tactics in the treatment of combined echinococcosis of the lungs and liver]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2015;17(1):517-20.
26. Nazyrova FG, Devyatov AV, Akbarov MM, Makhmudov UM, Babadzhanov AKh. Khimioterapiya i problemy retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni [Chemotherapy and problems of recurrent liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011;16(4):19-24.
27. Baraket O. Predictive factors of morbidity after surgical treatment of hydatid cyst of the liver. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2014;15(3):119-22.
28. Güreşer AS. Evaluation of the radiological, biochemical and serological parameters of patients prediagnosed as cystic echinococcosis in Çorum, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2015;49(2):231-9.
29. Zogot SR, Akberov RF, Kim AB. Kompleksnaya lucheovaya diagnostika ekhinokokkoza pecheni [Comprehensive radiation diagnosis of liver echinococcosis]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;58(3):75-7.
30. Akhmedov SM, Ibrokhimov NK, Safarov BD, Rasulov NA. Rezektsiya pecheni pri ekhinokokkoze [Liver resection for echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014;19(2):49-55.
31. Skipenko OG, Polishchuk LO, Chekunov DA, Kim SYu. Proryv ekhinokokkovoy kisty v zhelchnyye protoki, oslozhnyonnnyy kholedokhoduodenal'nym svishchom [Breakthrough of an echinococcal cyst in the bile ducts, complicated by choledochoduodenal fistula]. *Khirurgiya*. 2012;7:80-2.
32. Mukanteev TE. Laparoskopicheskaya ekhinokokkektomiya u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Laparoscopic echinococcectomy in patients with liver echinococcosis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;96(2):138-43.
33. Kurbanov KM, Davlatov DE, Makhmadov FI, Azizov ZA. Diagnostika i taktika khirurgicheskogo lecheniya retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni [Diagnosis and tactics of surgical treatment of recurrent liver echinococcosis]. *Zdravookhraneniye Tadjikistana*. 2014;2:36-43.
34. Lashkarizadeh MR. Comparison of scolical effects of amphotericin B, silver nanoparticles, and foeniculum vulgare mill on hydatid cysts protoscoleces. *Iranian Journal of Parasitology*. 2015;2(10):206-12.

35. Махмадов ФИ. Малоинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени. *Вестник педагогического университета*. 2013;3:154-7.
36. Karabulut K. Long term outcomes of intraoperative and perioperative albendazole treatment in hepatic hydatidosis: single center experience. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2014;2(87):61-5.
37. Гульмуратов ТГ, Сангов ДС, Назаров ФН. Эндовидеохирургическое лечение эхинококкоза печени. *Научно-практический журнал ТИППМК*. 2013;3:18-22.
38. Бодня ЕИ, Велиева ТА. Инструментальная диагностика эхинококкоза печени. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2014;2(9):124-32.
39. Орлов ОГ, Прудков МИ, Крохина НБ. Хирургическое лечение простых кист печени. *Вестник Уральской медицинской академии*. 2009;3(26):112-6.
40. Хаджибаев АМ, Анваров ХЭ, Хашимов МА. Диагностика и лечение эхинококкоза печени, осложнённого прорывом в жёлчные пути. *Вестник экстренной медицины*. 2010;4:15-8.
41. Tappeh KH. Effect of different concentrations of hypertonic saline at different times on protoscoleces of hydatid cyst isolated from liver and lung. *Turkish Society for Parasitology*. 2011;3(35):148-50.
42. Liu C. In vivo and in vitro efficacies of mebendazole, mefloquine and nitazoxanide against cyst echinococcosis. *Parasitology Research*. 2015;6:2213-22.
43. Гулов МК. Классификация осложнений эхинококкоза печени. *Вестник Авиценны*. 2010;3:18-24.
44. Бабакулов КК, Алиев МЖ, Каниетов АК. Химиофилактика рецидива эхинококкоза. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2014;4:162-4.
45. Richter J. Anaphylactic shock ensuing therapeutic puncture of an echinococcal cyst. *Parasitology Research*. 2015;2:763-6.
46. Черноусов АФ. Малоинвазивные вмешательства в лечении цистобилиарных свищей после эхинококкэктомии из печени. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2011;2:36-41.
47. Вишневикий ВА, Ефанов МГ. Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;2:18-25.
48. Нишанов ФН. Малоинвазивные методы хирургической коррекции осложненной остаточной полости после эхинококкэктомии печени. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013;3(8):66-9.
49. Ветшев ПС, Мусаев ГХ, Бруслик СВ. Эхинококкоз: современное стояние проблемы. *Украинский журнал хирургии*. 2013;22(3):196-201.
50. Прудков МИ, Амонов ШШ, Орлов ОГ. Операции из мини-доступа в хирургическом лечении эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(4):40-5.
51. Третьяков АА. Закрытие остаточных полостей печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012;171(6):97-9.
52. Калмыков ЕЛ, Гулов МК, Капустин ББ, Мухаббатов ДК, Немаззода О, Зардаков СМ, и др. К вопросу о мини-инвазивной хирургии эхинококкоза печени. *Новости хирургии*. 2019;27(5):563-73.
35. Makhmadov FI. Maloinvazivnye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze pecheni [Minimally invasive interventions for liver echinococcosis]. *Vestnik pedagogicheskoy universiteta*. 2013;3:154-7.
36. Karabulut K. Long term outcomes of intraoperative and perioperative albendazole treatment in hepatic hydatidosis: single center experience. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2014;2(87):61-5.
37. Gulmuradov TG, Sangov DS, Nazarov FN. Endovideosurgical treatment of liver echinococcosis. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal TIPPMK*. 2013;3:18-22.
38. Bodnya EI, Velieva TA. Instrumental'naya diagnostika ekhinokokkoza pecheni [Instrumental diagnosis of liver echinococcosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2014;2(9):124-32.
39. Orlov OG, Prudkov MI, Krokhnina NB. Khirurgicheskoe lechenie prostykh kist pecheni [Surgical treatment of simple liver cysts]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademii*. 2009;3:112-6.
40. Khadzhibayev AM, Anvarov KhE, Khashimov MA. Diagnostika i lechenie ekhinokokkoza pecheni, oslozhnyonnogo proryvom v zhelchnye puti [Diagnosis and treatment of liver echinococcosis, complicated by a breakthrough in the biliary tract]. *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2010;4:15-8.
41. Tappeh KH. Effect of different concentrations of hypertonic saline at different times on protoscoleces of hydatid cyst isolated from liver and lung. *Turkish Society for Parasitology*. 2011;3:148-50.
42. Liu C. In vivo and in vitro efficacies of mebendazole, mefloquine and nitazoxanide against cyst echinococcosis. *Parasitology Research*. 2015;6:2213-22.
43. Gulov MK. Klassifikatsiya oslozhnyonnogo ekhinokokkoza pecheni [Classification of complications of liver echinococcosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2010;3:18-24.
44. Babakulov KK, Aliev MZh, Kanietov AK. Khimioprofilaktika retsidiva ekhinokokkoza [Chemoprophylaxis of recurrence of echinococcosis]. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2014;4:162-4.
45. Richter J. Anaphylactic shock ensuing therapeutic puncture of an echinococcal cyst. *Parasitology Research*. 2015;2:763-6.
46. Chernousov AF. Maloinvazivnye vmeshatel'stva v lechenii tsistobiliarnykh svishchey posle ekhinokokkektomii iz pecheni [Minimally invasive interventions in the treatment of cystobiliary fistula after echinococcectomy of the liver]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2011;2:36-41.
47. Vishnevskiy VA, Efanov MG. Ekhinokokkoz pecheni. Khirurgicheskoe lechenie [Echinococcosis of the liver. Surgical treatment]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2013;2:18-25.
48. Nishanov FN. Maloinvazivnye metody khirurgicheskoy korrektsii oslozhnyonnoy ostatochnoy polosti posle ekhinokokkektomii pecheni [Minimally invasive methods of surgical correction of a complicated residual cavity after echinococcectomy of the liver]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2013;3(8):66-9.
49. Vetshev PS, Musaev GKh, Bruslik SV. Ekhinokokkoz: sovremennoe sostoyaniye problemy [Echinococcosis: current state of the problem]. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*. 2013;22(3):196-201.
50. Prudkov MI, Amonov ShSh, Orlov OG. Operatsii iz mini-dostupa v khirurgicheskom lechenii ekhinokokkoza pecheni [Operations from the mini-access in the surgical treatment of liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011;16(4):40-5.
51. Tretyakov AA. Zakrytie ostatochnykh polostey pecheni [The closure of the residual cavities of the liver]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2012;171(6):97-9.
52. Kalmykov EL, Gulov MK, Kapustin BB, Mukhabbatov DK, Nematzoda O, Zardakov SM, i dr. K voprosu o mini-invazivnoy khirurgii ekhinokokkoza pecheni [To the question about mini-invasive surgery of liver echinococcosis]. *Novosti khirurgii*. 2019;27(5):563-73.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амонов Шухрат Шодиевич, доктор медицинских наук, врач-хирург отделения эндоскопической хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-3702-6584

И AUTHOR INFORMATION

Amonov Shukhrat Shodieovich, Doctor of Medical Sciences, Surgeon of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Assistant, Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-3702-6584

Рахмонов Джамахон Ахмадович, кандидат медицинских наук, директор Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-4427-0155

Файзиев Зокирджон Шарипович, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0003-4172-4286

Бокиев Фатхулло Бахшulloевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0003-2807-2324

Туракулов Фаррух Абдурауфович, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0002-1247-5068

Сангов Дилшод Сафарович, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0001-6148-5126

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:

Амонов Шухрат Шодиевич

доктор медицинских наук, врач-хирург отделения эндоскопической хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33
Тел.: +992 (918) 761013
E-mail: shuhrat.amonov@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АШШ, БФБ, ФЗШ
Сбор материала: РДА, ТФА, СДС
Анализ полученных данных: АШШ, БФБ, ФЗШ
Подготовка текста: АШШ, РДА, ТФА, СДС
Редактирование: АШШ, БФБ, ФЗШ
Общая ответственность: АШШ

Поступила 06.06.2019
Принята в печать 26.09.2019

Rakhmonov Dzhamakhon Akhmadovich, Candidate of Medical Sciences, Director of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Assistant, Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4427-0155

Fayziev Zokirdzhon Sharipovich, Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0003-4172-4286

Bokiev Fatkhullo Bakhshulloevich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0003-2807-2324

Turakulov Farrukh Abduraufovich, Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0002-1247-5068

Sangov Dilshod Safarovich, Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID 0000-0001-6148-5126

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Amonov Shukhrat Shodievich

Doctor of Medical Sciences, Surgeon of the Department of Endoscopic Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Assistant, Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 33 Sanoi Street
Tel.: +992 (918) 761013
E-mail: shuhrat.amonov@yandex.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ASHSh, BFB, FZSh
Data collection: RDA, TFA, SDS
Analysis and interpretation: ASHSh, BFB, FZSh
Writing the article: ASHSh, RDA, TFA, SDS
Critical revision of the article: ASHSh, BFB, FZSh
Overall responsibility: ASHSh

Submitted 06.06.2019
Accepted 26.09.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЮНОШЕСКОЙ АНГИОФИБРОМЕ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

М.К. ИКРОМОВ

Национальный медицинский центр Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Проблемой юношеской ангиофибромы основания черепа (ЮАОЧ) не первый десяток лет занимаются различные специалисты (ЛОР врачи, онкологи, рентгенологи и др.). ЮАОЧ – доброкачественное новообразование, которое относится к опухолям мягких тканей. Такие проявления ЮАОЧ, как быстрый разрушительный рост, отсутствие носового дыхания, частые изнуряющие кровотечения и склонность к рецидивированию, позволяют ассоциировать данное заболевание со злокачественными опухолями. В начальной стадии развития диагностика ЮАОЧ представляет определённые трудности, так как новообразование характеризуется неспецифическими признаками. Так, на ранних этапах заболевания пациенты зачастую лечатся по месту жительства по поводу риносинуситов, аденоидитов, с широким использованием физиотерапии, что, в свою очередь, приводит к быстрому прогрессированию процесса. Несмотря на бурный прогресс медицины, всё же вопросы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с ЮАОЧ остаются до конца нерешёнными. В представленном обзоре по мере возможности освещены важные аспекты диагностики и хирургического лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: юношеская ангиофиброма, доброкачественная опухоль, основание черепа, хирургическое лечение, носоглотка.

Для цитирования: Икромов МК. Современные представления о юношеской ангиофиброме основания черепа. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):489-95. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-489-495>.

CONTEMPORARY VIEWS ABOUT THE JUVENILE ANGIOFIBROMA OF SKULL BASE

М.К. IKROMOV

National Medical Center of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The various specialists (ENT doctors, oncologists, radiologists, etc.), not the first decade have been engaged with the problem of juvenile angiofibroma of skull base (JASB). JASB is a benign tumor, which refers to soft tissue tumors. Such manifestations of JASB, as rapid destructive growth, lack of nasal breathing, frequent debilitating bleeding, and relapse tendency, allow associating this disease with malignant tumors. In the early stages of development, the diagnosis of JASB presents certain difficulties, as the tumor is characterized by non-specific signs. So, in the early stages of the disease patients are often treated for rhinosinusitis, adenoiditis, with extensive use of physiotherapy, which in turn leads to rapid progression of the process. Despite the rapid progress of medicine, still, prevention issues, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with JASB remains unresolved. In the review, as far as possible highlighted the important aspects of the diagnosis and surgical treatment of patients with this pathology.

Keywords: Juvenile angiofibroma, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, benign tumor, the skull base, surgical treatment, nasopharynx.

For citation: Ikromov MK. Sovremennye predstavleniya o yunosheskoj andiofibrone osnovaniya cherepa [Contemporary views about the juvenile angiofibroma of skull base]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):489-95. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-489-495>.

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) является редкой (0,05% от всех опухолей головы и шеи) гистологически и биологически доброкачественной опухолью, которая поражает в основном мальчиков-подростков [1, 2]. В литературе есть сообщения о случаях ЮАОЧ у лиц женского пола. По данным различных авторов, ЮАОЧ составляет от 53,6% до 59,5% от всех опухолей носоглотки [3, 4]. Хотя опухоль и считается доброкачественной, она обладает своеобразным клиническим течением, присущим злокачественным новообразованиям. Термин ангиофиброма подчёркивает гипervasкуляризацию опухоли и её склонность к кровоточивости и появлению рецидивов [5-7].

Исследователи установили, что в США ювенильная ангиофиброма основания черепа является частой опухолью патологией головы и шеи у подростков (1:50000 больных); в Европе ежегодная заболеваемость ЮАОЧ составила 0,4 случая на 1 миллион жителей. При анализе гистологических характеристик исследователи выяснили, что ЮАОЧ представляет собой псевдокапсулированное поражение, с характерным нерегулярным сосудистым компонентом, состоящим из многочисленных кро-

веносных сосудов разных калибров, встроенных в волокнистую строму, богатую коллагеном и фибробластами [8, 9].

Как утверждают учёные, ЮАОЧ берёт начало из тела клиновидной кости, фасции и клеток решётчатого лабиринта, нередко начинается из свода носоглотки. Необходимо отметить другое: ЮАОЧ обычно выходит из крыловидно-верхнечелюстной щели и бывает спаяна с мягкими тканями носоглотки [10, 11].

К ранним симптомам ЮАОЧ относятся кровотечение, проявляющееся как повторное носовое кровотечение, либо окровавленная мокрота, односторонняя носовая непроходимость, серозный средний отит. По мере увеличения объёма опухоли у пациента могут появиться головные боли, anosmia, ринолалия, отёки щеки и нёба, снижение остроты зрения (в случае разрушения орбиты), тризм (если вовлечена интраемпоральная ямка) [12].

Несмотря на то, что симптомы ЮАОЧ появляются в первые 3-5 месяцев, и сама по себе локализация опухоли даёт возможность для осмотра, больные обращаются к специалистам с запущенными опухолями. Происходит это по причине неправильной

интерпретации врачами общей лечебной сети первых клинических проявлений заболевания, схожих с характеристиками гипертрофических и воспалительных процессов в полости носа и носоглотке. Факт, что ЮАОЧ склонна к быстрому раннему росту, разрушая кости черепа и прорастая в окружающие анатомические структуры, оправдывает наличие различных подходов к тактике лечения [12-14]. Следует особо отметить, что, в случае прорастания ЮАОЧ в близлежащие анатомические структуры, при хирургическом лечении возникает риск агрессивных кровотечений.

В доступной нам литературе имеется множество предложений и методологических подходов к диагностике и лечению ЮАОЧ с учётом локализации, особенностей морфологического строения и биологической характеристики опухоли [15, 16].

Важным этапом диагностики является сбор анамнестических данных о длительности болезни, анализ хронологии возникновения симптомов. Лучевые методы диагностики позволяют определить распространённость опухолевого процесса при постановке диагноза «Ангиофиброма основания черепа/носоглотки». Наиболее доступным методом обследования является рентгенография, которую можно проводить в амбулаторных условиях до эндоскопического исследования. При проведении дифференциальной диагностики или при диагностическом поиске врачам необходимо производить рентгенографию придаточных пазух носа и носоглотки в двух проекциях, так как некачественная интерпретация результатов исследования может негативно сказаться на сроках оперативного лечения. В зависимости от установленной точности распространения границ именно опухолевой ткани можно планировать объём вмешательства. В ходе выполнения компьютерной томографии (КТ) исследователи уточняли границы опухоли, её взаимоотношение с окружающими тканями, особое внимание уделялось состоянию подлежащих костных тканей. К сожалению, КТ не позволяет определить истинные размеры опухоли и дифференцировать её от воспалительных процессов. Для уточнения диагноза целесообразно использование контраста [17-19].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), хотя и не является обязательным методом обследования больных с подозрением на наличие ЮАОЧ, однако позволяет лучше контрастировать ткани, чем КТ. Эта методика исследования в ряде случаев даёт возможность выявить возможное рецидивирование опухоли на фоне рубцовых изменений. МРТ с контрастированием способна дифференцировать воспалительные и рубцовые изменения в послеоперационной полости от рецидива опухоли [20].

Следует отметить, что для производства КТ, МРТ и других высокотехнологичных методов исследования лечебные учреждения нуждаются в оснащении специальным оборудованием, которое не всегда доступно для многих постсоветских государств.

Ощутимые трудности для диагностики ЮАОЧ представляет биопсия, поскольку опухоль состоит из плотной фиброзной ткани, и не всегда представляется возможным взять достаточное количество материала для исследования. К производству биопсии многие специалисты относятся с осторожностью, так как недостаточно прицельная биопсия может привести к неправильной постановке диагноза, либо процедура может спровоцировать массивное кровотечение. Таким образом, специалисты придерживаются мнения, что прямыми показаниями для биопсии ЮАОЧ могут служить неспособность эндоскопических и лучевых методов установить диагноз; первичное использование лучевой терапии; для исключения малигнизации ЮАОЧ в отдалённых сроках после лучевой терапии [21].

По мнению Н.А. Дайхеса и соавт., основные симптомы ЮАОЧ можно представить следующим образом: носовые кровотечения; симптомы со стороны носа и околоносовых пазух (затруднение носового дыхания, гнойный риносинусит, гипо- и anosmia, гнусавость, сухость в горле); симптомы со стороны уха и слуховой трубы (снижение слуха, боли в ухе, шум в ухе, рецидивирующий средний отит); симптомы со стороны глаза (слезотечение, отёк век, инъекцированность склер, снижение остроты зрения, сужение полей зрения, экзофтальм, смещение и ограничение подвижности глазного яблока, диплопия, повышенная извитость артерий сетчатки); болевой синдром (головные боли, боли в области околоносовых пазух, лицевые боли); деформация лицевого скелета (расширение наружного носа (эктоидальный вариант), припухлость в области верхнечелюстной пазухи (максиллярный вариант)); дисфагия; астенический синдром (нарушение общего состояния, плохой сон, снижение аппетита, ослабление памяти, слабость, утомляемость, снижение работоспособности); замедление полового развития; неврологическая симптоматика (мелкоочаговая негрубая симптоматика, гидроцефально-гипертензионный синдром, нарушение функции III, V, IX и X пар черепных нервов, рефлексы орального автоматизма).

Обследование пациента офтальмологом, невропатологом, нейрохирургом представляется обязательным и позволяет ЛОР врачу исключить поражение черепно-мозговых нервов, внутричерепное распространение ткани ангиофибромы, а также выработать правильный алгоритм дальнейшего ведения больного ЮАОЧ [22, 23]. Немаловажным моментом успеха в лечении пациентов является определение качества жизни, которое представляет собой необходимый компонент комплексной оценки состояния больного [24].

В соответствии с источником развития юношеской ангиофибромы основания черепа специалисты рассматривают следующие варианты заболевания:

- базиллярный или базосфеноидальный, когда ангиофиброма растёт от основного отростка и тела основной кости и локализуется преимущественно в носовой части глотки;
- сфеноэктоидальный, наиболее частый, когда ангиофиброма исходит из тела основной кости, края хоаны, задней грани сошника и задних клеток решётчатого лабиринта; новообразование при этом занимает одну половину носовой полости, носовую часть глотки, распространяется в околоносовые пазухи, орбиту, полость черепа;
- крыловидно-челюстной, при котором опухоль растёт в позадичелюстную ямку, скуловую область, полость носа и носовую часть глотки;
- тубарный, когда ангиофиброма исходит из глоточного отверстия слуховой трубы, что в практике встречается крайне редко.

Алгоритм ведения больных ЮАОЧ строится также с учётом классификаций U. Fisch, Чендлера и D. Radkowski. Определение стадий ЮАОЧ при визуализации (КТ и/или МРТ) основывается на локальном росте и вовлечении смежных структур в опухолевый процесс. Наиболее распространённой является классификация U. Fisch:

- I стадия – опухоль занимает носовую часть глотки и (или) полость носа; костная деструкция отсутствует;
- II стадия – опухоль соответствует I стадии и распространяется в крыловидно-нёбную ямку, верхнечелюст-

ную пазуху, пазухи решётчатой кости, клиновидные пазухи; наблюдается костная деструкция;

- IIIA стадия – опухоль соответствует I стадии и распространяется в клиновидные пазухи, полость черепа (латеральнее кавернозного синуса);
- IIIB стадия – опухоль соответствует I, II, IIIA стадиям и распространяется в глазницу, подвисочную ямку;
- IV стадия – образование соответствует III стадии, но врастает в кавернозный синус, зрительный перекрест и гипофизарную ямку.

Yi Z et al предложили упрощённую классификацию и алгоритм ведения больных юношеской ангиофибромой основания черепа:

- Тип I включает опухоль, локализованную в полости носа, придаточных пазухах носа, носоглотке. Для этого типа подходит метод трансназальной эндоскопии.

- Тип II – поражение распространяется на подвисочную ямку, область щёк или орбитальную полость с расширением передней и/или средней черепной ямки, но не повреждает твёрдую мозговую оболочку. При этом типе используется комбинированный подход.

- Тип III представляет собой массивную опухоль в средней черепной ямке. Для опухолей типа III полное удаление является сложной задачей. Часто необходим комбинированный экстракраниальный и внутричерепной подход. Лучевая терапия используется для лечения остаточной опухоли во внутричерепной части.

Методом выбора при лечении ЮАОЧ является хирургическое иссечение опухоли с учётом её распространённости, опыта хирурга, общего состояния пациента, оснащения лечебного учреждения [25, 26].

При хирургическом лечении ЮАОЧ наиболее часто используются: трансмаксиллярный подход; латеральная ринотомия, Le Fort I остеотомия, в случае локализации опухоли в носоглотке, полости носа и околоносовых пазухах [5, 27]; трансоральный или транспалатинальный – при локализации новообразования в носоглотке; подвисочный, височный (боковой краниофациальный) – при распространении ангиофибромы в крылонёбную и подвисочную ямки, а также интракраниально. В случае необходимости, клиницисты пользуются комбинированными подходами. Поскольку хирургическое лечение ЮАОЧ сопряжено с грозным интра- и ранними послеоперационными кровотечениями, возникает насущная необходимость в разработке способов его профилактики, для чего, в частности, применяются временная или постоянная перевязка наружной сонной артерии.

Использование эндоскопической хирургии в лечении юношеской ангиофибромы основания черепа оказалось эффективным при нераспространённых опухолях, локализованных в носоглотке, полости носа и сфеноидального синуса [28].

Эндоскопическая хирургия менее инвазивна и причиняет не такие серьёзные повреждения пациенту, чем открытая. Исследователи выяснили, что у 17 пациентов, которые подвергались только эндоскопическим оперативным вмешательствам, средняя продолжительность операции составила 120 минут, а средняя кровопотеря у этих пациентов равнялась 300 мл. Это может быть обусловлено лучшим обзором операционного поля и контролем над кровотечением, чем при открытой хирургии.

Эндоскопический метод представляет собой относительно безопасный и эффективный хирургический подход к лечению ЮАОЧ. Наличие высокотехнологичного оборудования означает, что эндоскопические хирурги могут справляться с крупными и

инвазивными поражениями, или с опухолями, прорастающими в орбиту, подвисочную ямку, что больше не является противопоказанием. Эндоскопический подход обеспечивает лучшую визуализацию опухоли, прилежащих тканей и анатомических структур, позволяет производить более точные разрезы, сокращает продолжительность операции, число кровотечений, нуждающихся в переливании, а также количество осложнений [28, 29].

При анализе результатов эндоскопических хирургических вмешательств по поводу ЮАОЧ, представленных в 92 исследованиях, включающих в общей сложности 821 пациента, Khoueig et al установили, что средняя интраоперационная кровопотеря составила 564,21 мл. Частота рецидивов, осложнений и остаточных опухолей составила 10%, 9,3% и 7,7% соответственно. Авторы сообщили, что в будущем исследователи предложат новую классификацию на основе эндоскопического подхода к лечению ЮАОЧ и заявили, что в настоящее время эндоскопическое лечение считается наиболее эффективным.

В исследовании, проведённом de Mello-Filho et al, показано, что ЮАОЧ была успешно резецирована у 40 пациентов, используя остеотомию по Le Fort, причём, операция была эффективна даже когда опухоль прорастала в центральную нервную систему.

В последние десятилетия многие исследователи обращают особое внимание на преимущества предоперационной эмболизации артерий с целью обеспечения контроля за интраоперационными кровотечениями [30-32]. При сравнительном анализе результативности хирургических вмешательств с эмболизацией или без таковой клиницисты выяснили, что предоперационная эмболизация уменьшает интраоперационную кровопотерю, тем самым избавляет от необходимости переливания крови и её компонентов. У больных ЮАОЧ, которым не производилась эмболизация артерии, кровопотеря составляла 836-1200 мл против 400-600 мл у пациентов с выполненной эмболизацией. Причём объём кровопотери не был связан с размером опухоли. Следует подчеркнуть, что время между завершением эмболизации и проведением эндоскопической процедуры должно составлять 24-72 часов.

Эмболизация сосудов бассейна наружной сонной артерии (НСА) является современным методом выбора профилактики массивного интраоперационного кровотечения при хирургическом лечении юношеской ангиофибромы основания черепа. Однако её трудоёмкость, небезопасность проведения, относительная дороговизна свидетельствуют об отрицательной стороне этого метода [33-35].

Клиницисты показали, что перевязка НСА обеспечивает гемостаз опухоли. Из 20 исследованных пациентов только 2 были произведены хирургические вмешательства без перевязки НСА, причём у обоих пациентов средний объём интраоперационной кровопотери был больше, чем у 18 остальных, которым была выполнена операция с перевязкой НСА. Врачи констатировали факт, что ни в том, ни в другом случаях объём опухоли не был связан с кровотечением.

Перевязка НСА является легкодоступным и нетрудоёмким методом. Отрицательной стороной является то, что её нежелательно применять в детском возрасте, ввиду возможных нарушений в росте лицевого скелета, а также тяжёлых осложнений (формирование носонёбных свищей, развитие ишемических кист головного мозга).

Несмотря на это, во избежание интраоперационного кровотечения и улучшения визуализации операционного поля, некоторые клиницисты для разреза кожи применяли ультразвуковой нож, а для отсепаровки опухоли – ультразвуковой распатор.

Авторы предлагают разрез кожи производить скальпелем, а подлежащие мягкие ткани до кости – ультразвуковым ножом. Этот способ предотвращает ожог краёв раны и образование грубого рубца на лице. Таким образом, ультразвуковые хирургические инструменты, обладая коагулирующим свойством, одновременно в ходе вмешательства прижигают кровоточащие сосуды операционного поля и позволяют уменьшить объём интраоперационной кровопотери, что немаловажно при удалении юношеской ангиофибромы основания черепа [10, 35].

Некоторые авторы предлагают использовать интраназальную эндоскопию при удалении ЮАОЧ с распространением до подвисочной ямки. Хакман с соавт. проанализировали результаты лечения 31 больного ЮАОЧ в Медицинском центре Университета Питтсбурга в 1995-2006 г.г. Большинство опухолей было успешно удалено с использованием расширенного эндоназального подхода самостоятельно или в сочетании с незначительными надслейными разрезами.

Радикальное удаление большой ЮАОЧ может оказаться затруднительным из-за её богатой васкуляризации и распространения к кавернозному синусу, орбите, средней и передней черепным ямкам. Тем не менее, большинство ангиофибром с внутричерепным распространением может быть резецировано на первом этапе с минимальным пластическим дефектом и в дальнейшем посредством сочетания расширенных эндоскопических эндоназальных подходов [36, 37].

В ретроспективном обзоре Battaglia et al дали оценку эндоскопической эндоназальной хирургии при радикальной резекции доброкачественных или неметастатических злокачественных опухолей, которые, либо развивались, либо распространялись на подвисочную ямку или верхнее парафаренгиальное пространство. Результаты лечения 37 пациентов, в том числе 20 с ЮАОЧ, подтвердили, что чисто эндоскопическая эндоназальная радикальная резекция может быть эффективно использована для лечения опухолей, локализованных в этой области.

Cloutier et al опубликовали обзорную статью о результатах хирургического лечения ЮАОЧ у 72 пациентов. Авторы пришли к заключению, что достижения в области хирургических вмешательств на голове и шее позволили расширить показания для эндоскопического удаления ЮАОЧ. Этот подход имел лучшие результаты с точки зрения кровопотери, пребывания больных в стационаре и осложнений.

Из-за высокой степени васкуляризации ЮАОЧ возможность и объём интраоперационного кровотечения является важной темой. Однако достоверность полученных данных требует подтверждения, поскольку ангиофибромы, в лечении которых использовали открытые хирургические вмешательства, как пра-

вило, имели более распространённую стадию, чем те, к которым применяли эндоскопию. Кроме того, в литературе широко обсуждается вопрос уменьшения объёма интраоперационных кровотечений при использовании предоперационной эмболизации. Чтобы лучше контролировать кровотечение во время процедуры, некоторые авторы предложили использовать диодный лазер, КТР лазер или ультразвуковой скальпель.

Среди методов консервативного лечения ЮАОЧ (гормональной, склерозирующей терапии, лазеркоагуляции опухоли, химиотерапии и др.) наиболее популярным методом исследователи считают лучевую терапию. Установлено, что у 80% больных опухоль после облучения уменьшается в размерах. Низкодозная лучевая терапия (СОД=30-36 Гр) может назначаться больным с распространёнными неоперабельными опухолями и рецидивами. Радиохирургия (гамма-нож) – разновидность лучевой терапии, способная привести к регрессии опухоли в случае неоперабельного инвазивного, остаточного или рецидивирующего новообразования [38-40].

Некоторые исследователи утверждают, что блокатор рецептора тестостерона флутамид снижает размер опухоли I и II стадий до 44%. Несмотря на уменьшение опухоли под воздействием гормонотерапии, этот подход обычно не используется. Schuon et al, а также другие авторы сообщили об иммуногистохимическом анализе механизмов роста в ЮАОЧ [41, 42]. Они пришли к выводу, что рост и васкуляризация ЮАОЧ обусловлены факторами, высвобождаемыми из стромальных фибробластов, поэтому их ингибирование может быть полезным для терапии неоперабельной ЮАОЧ.

Таким образом, основным методом лечения ЮАОЧ остаётся хирургическое вмешательство. Появление в арсенале медицинских работников дорогостоящего высокотехнологического медицинского оборудования (ангиография и суперселективная эмболизация сосудов бассейна НСА), с помощью которого оптимизировано хирургическое лечение ЮАОЧ на достаточно современном уровне, порой кажется выходом из трудного положения. Но это дорогое удовольствие пока недоступно в регионах с недостаточными ресурсами здравоохранения, к каковым относится и наш регион. Предложено множество методологических подходов к хирургическому лечению исследуемой патологии, но, несмотря на это, проблемы радикального удаления опухоли, профилактики интраоперационного кровотечения и реабилитации больных в регионах с недостаточными ресурсами остаются до конца нерешёнными и актуальными. На наш взгляд, улучшить результаты лечения ЮАОЧ можно достичь путём усовершенствования существующих малозатратных способов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Везезгов ВА. Юношеская ангиофиброма носоглотки и основания черепа. Эпидемиология, этиология и патогенез (обзор литературы за 120 лет). *Российская оториноларингология*. 2009;6:144-8.
2. Везезгов ВА. Методы и тактика лечения пациентов с юношеской ангиофибромой носоглотки и основания черепа. Обзор литературы за 120 лет. *Российская оториноларингология*. 2010;5:76-91.
3. Везезгов ВА. О классификации и диагностике юношеской ангиофибромы носоглотки и основания черепа. Обзор литературы (продолжение). *Российская оториноларингология*. 2010;2:149-54.

REFERENCES

1. Verezgov VA. Yunosheskaya angiofibroma nosoglotki i osnovaniya cherepa. Epidemiologiya, etiologiya i patogenez (obzor literatury za 120 let) [Juvenile angiofibroma of the nasopharynx and skull base. Epidemiology, etiology and pathogenesis]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2009;6:144-8.
2. Verezgov VA. Metody i taktika lecheniya patsientov s yunosheskoy angiofibromoy nosoglotki i osnovaniya cherepa. Obzor literatury za 120 let [Methods and tactics for treating patients with juvenile angiofibroma of the nasopharynx and skull base]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2010;5:76-91.
3. Verezgov VA. O klassifikatsii i diagnostike yunosheskoy angiofibromy nosoglotki i osnovaniya cherepa [On the classification and diagnosis of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and skull base]. Obzor literatury (prodolzhenie). *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2010;2:149-54.

4. Везезгов ВА, Науменко НН, Рыжков ВК. Современный взгляд на проблему оптимизации диагностики и лечебной тактики у больных юношеской ангиофибромой носоглотки и основания черепа. *Российская оториноларингология*. 2011;2:61-71.
5. Чистякова ВР, Водолазов СЮ, Васильева НИ, Ковшенкова ЮД, Сидоренко СИ. Обеспечение детей высокотехнологичной отоларингологической помощью в Российской детской клинической больнице. *Детская больница*. 2010;4:11-6.
6. Везезгов ВА. Обоснованность минимально инвазивной хирургической техники в лечении юношеской ангиофибромы основания черепа. *Российская оториноларингология*. 2010;1:84-8.
7. Науменко НН, Гуляев ДА, Науменко АН, Везезгов ВА. Современные представления о хирургическом лечении юношеской ангиофибромы носоглотки и основания черепа с интракраниальным распространением. Наш опыт. *Российская оториноларингология*. 2010;1:90-4.
8. Науменко НН, Везезгов ВА, Науменко АН, Рыжков ВК, Гуляев ДА, Чеботарёв СЯ. Хирургическое лечение больных юношеской ангиофибромой основания черепа с интракраниальным распространением на современном этапе. *Российская ринология*. 2011;2:56-63.
9. Чистякова ВР, Ковшенкова ЮД, Васильева НИ. Хирургическая помощь детям с юношеской ангиофибромой основания черепа. *Вестник оториноларингологии*. 2011;6:78-83.
10. Шамсидинов БН, Мухторова ПР, Файзиев АА. К вопросу юношеской ангиофибромы носоглотки. *Научно практический журнал ТИПМК*. 2013;2:215-6.
11. Эргашев ММ, Абдурахимов ОН, Турсунова НИ. Распространённость и проблемы диагностики юношеской ангиофибромы. *European Research*. 2017;8:56-8.
12. Юнусов АС, Закариев АС. Особенности ведения больных с юношеской ангиофибромой основания черепа. *Российская оториноларингология*. 2009;1:385-9.
13. Ardehali MM, Samimi SH, Bakhshae M. An effective technique for endoscopic resection of advanced stage angiofibroma. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2014;26:25-30.
14. Zhang M. Biological distinctions between juvenile nasopharyngeal angiofibroma and vascular malformation: an immunohistochemical study. *Acta Histochem*. 2011;113(6):626-30.
15. Budu V, Bulescu I, Mogoanta CA. Particular aspects in endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibromas. Case reports and review of literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):867-70.
16. Oliveira JA, Tavares MG, Aguiar CV, Azevedo JF, Sousa JR, Almeida PC, et al. Comparison between endoscopic and open surgery in 37 patients with nasopharyngeal angiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(1):75-80.
17. Godoy MD, Bezerra ThF, Pinna FR, Voegels RL. Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(2):120-5.
18. Chakraborty S. Conformal radiotherapy in the treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1398-404.
19. Flint P. *Cummings. Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 6th edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2014. 3624 p.
20. Battaglia P, Mario TZ, Lacopo D, Stefania G, Eleonora S, Giovanni P, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):696-702.
21. Nicolai P. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(2):67-72.
22. Zimmermann E, Selonke I, Gavazzoni FB, Pereira RG, Machado S, Tanamati TK. Endoscopic surgery of nasopharyngeal angiofibroma. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2010;14(2):206-11.
4. Verezgov VA, Naumenko NN, Ryzhkov VK. Sovremennyy vzglyad na problemu optimizatsii diagnostiki i lechebnoy taktiki u bol'nykh yunosheskey angiofibromoy nosoglotki i osnovaniya cherepa [A modern view on the problem of optimizing diagnosis and treatment tactics in patients with juvenile angiofibroma of the nasopharynx and skull base]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2011;2:61-71.
5. Chistyakova VR, Vodolazov SYu, Vasilyeva NI, Kovshenkova YuD, Sidorenko SI. Obespechenie detey vysokotekhnologichnoy otolaringologicheskoy pomoshch'yu v Rossiyskoy detskoy klinicheskoy bol'nitse [Providing children with high-tech otolaryngological care in the Russian Children's Clinical Hospital]. *Detskaya bol'nitsa*. 2010;4:11-6.
6. Verezgov VA. Obosnovannost' minimal'no invazivnoy kirurgicheskoy tekhniki v lechenii yunosheskey angiofibromy osnovaniya cherepa [The justification of minimally invasive surgical techniques in the treatment of juvenile angiofibroma of the skull base]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2010;1:84-8.
7. Naumenko NN, Gulyaev DA, Naumenko AN, Verezgov VA. Sovremennye predstavleniya o khirurgicheskom lechenii yunosheskey angiofibromy nosoglotki i osnovaniya cherepa s intrakranial'nym rasprostraneniem. Nash opyt [Modern ideas about the surgical treatment of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and skull base with intracranial spread. Our experience]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2010;1:90-4.
8. Naumenko NN, Verezgov VA, Naumenko AN, Ryzhkov VK, Gulyaev DA, Chebotaryov SYa. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh yunosheskey angiofibromoy osnovaniya cherepa s intrakranial'nym rasprostraneniem na sovremennom etape [Surgical treatment of patients with juvenile angiofibroma of the skull base with intracranial spread at the present stage]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2011;2:56-63.
9. Chistyakova VR, Kovshenkova YuD, Vasilyeva NI. Khirurgicheskaya pomoshch' detyam s yunosheskey angiofibromoy osnovaniya cherepa [Surgical care for children with juvenile angiofibroma of the skull base]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;6:78-83.
10. Shamsidinov BN, Mukhtorova PR, Fayzoev AA. K voprosu yunosheskey angiofibromy nosoglotki [To the issue of juvenile angiofibroma of the nasopharynx]. *Nauchno prakticheskiy zhurnal TИPМК*. 2013;2:215-6.
11. Ergashev MM, Abdurakhimov ON, Tursunova NI. Rasprostranyonnost' i problemy diagnostiki yunosheskey angiofibromy [The prevalence and problems of diagnosis of juvenile angiofibroma]. *European Research*. 2017;8:56-8.
12. Yunusov AS, Zakariyev AS. Osobennosti vedeniya bol'nykh s yunosheskey angiofibromoy osnovaniya cherepa [Peculiarities of management of patients with juvenile angiofibroma of the skull base]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2009;1:385-9.
13. Ardehali MM, Samimi SH, Bakhshae M. An effective technique for endoscopic resection of advanced stage angiofibroma. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2014;26:25-30.
14. Zhang M. Biological distinctions between juvenile nasopharyngeal angiofibroma and vascular malformation: an immunohistochemical study. *Acta Histochem*. 2011;113(6):626-30.
15. Budu V, Bulescu I, Mogoanta CA. Particular aspects in endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibromas. Case reports and review of literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):867-70.
16. Oliveira JA, Tavares MG, Aguiar CV, Azevedo JF, Sousa JR, Almeida PC, et al. Comparison between endoscopic and open surgery in 37 patients with nasopharyngeal angiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(1):75-80.
17. Godoy MD, Bezerra ThF, Pinna FR, Voegels RL. Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(2):120-5.
18. Chakraborty S. Conformal radiotherapy in the treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1398-404.
19. Flint P. *Cummings. Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 6th edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2014. 3624 p.
20. Battaglia P, Mario TZ, Lacopo D, Stefania G, Eleonora S, Giovanni P, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):696-702.
21. Nicolai P. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(2):67-72.
22. Zimmermann E, Selonke I, Gavazzoni FB, Pereira RG, Machado S, Tanamati TK. Endoscopic surgery of nasopharyngeal angiofibroma. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2010;14(2):206-11.

23. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P. European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology*. 2010;Suppl.22:1-143.
24. Leong SC. A systematic review of surgical outcomes for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial involvement. *Laryngoscope*. 2013;123:1125-31.
25. Khoueir N. Exclusive endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(3):350-8.
26. Икромов МК, Азизов КН. Наш опыт хирургического лечения юношеской ангиофибромы основания черепа. *Вестник Авиценны*. 2015;3:32-6.
27. Hota A, Sarkar Ch, Gupta SD, Rakesh K, Thakar A. Expression of vascular endothelial growth factor in juvenile angiofibroma. *Internat J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):900-2.
28. Mallick S, Benson R, Mohanti BK. Head and neck long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35:75-9.
29. Zada G. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). In: *Atlas of sellar and parasellar lesions*. Springer International Publishing; 2016. p. 387-390.
30. Makhasana JAS, Kulkarni MA, Shroff AS. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20(2):330-8.
31. Cloutier T, Pons Y, Blancal JP, Sauvaget E, Kania R, Bresson D, Herman Ph. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: does the external approach still make sense? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(5): 958-63.
32. Hackman T. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: The expanded endonasal approach. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):95-9.
33. Karmon Y, Siddiqui AH, Hopkins LN. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma – how should we embolize, if at all? *World Neurosurgery*. 2011;76(3-4):263-5.
34. Lutfullaev G. Epipharyngeal angiofibroma in female patient. *Medical and Health Science Journal*. 2011;5:91-2.
35. Mattei TA, Nogueira GF, Ramina R. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(3):498-504.
36. Mena CC, Bogado GR, Klassen CZ. Nuestra experiencia em los últimos 10 anos y revisión de La literature. *An ORL Méx*. 2009;69:243-8.
37. Yi Z. Nasopharyngeal angiofibroma: A concise classification system and appropriate treatment options. *Am J Otolaryngol*. 2013;34:133-41.
38. Martins MBB, Lima FVF, Junior RCS. Nasopharyngeal angiofibroma: our experience and literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013;17(1):14-9.
39. Bayonne E. Removal of cranial extension of juvenile nasopharyngeal angiofibroma by transfacial approach. *European Archives of Otorhinolaryngology and Head & Neck*. 2010;264(suppl. 1):273.
40. de Mello-Filho FV. Resection of a juvenile nasoangiofibroma by Le Fort I osteotomy: Experience with 40 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(8):1501-4.
41. Stokes SM, Castle JT. Nasopharyngeal angiofibroma of the nasal cavity. *Head Neck Pathol*. 2010;4(3):210-3.
42. Sun XC, Wang DH, Yu HP, Wang F, Wang W, Jiang JJ. Analysis of risk factors associated with recurrence of nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39(1):56-61.
23. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P. European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology*. 2010;Suppl.22:1-143.
24. Leong SC. A systematic review of surgical outcomes for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial involvement. *Laryngoscope*. 2013;123:1125-31.
25. Khoueir N. Exclusive endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(3):350-8.
26. Ikromov MK, Azizov KN. Nash opyt khirurgicheskogo lecheniya yunosheskoy angiofibromy osnovaniya cherepa [Our experience in the surgical treatment of juvenile angiofibroma of the skull base]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:32-6.
27. Hota A, Sarkar Ch, Gupta SD, Rakesh K, Thakar A. Expression of vascular endothelial growth factor in juvenile angiofibroma. *Internat J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):900-2.
28. Mallick S, Benson R, Mohanti BK. Head and neck long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35:75-9.
29. Zada G. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). In: *Atlas of sellar and parasellar lesions*. Springer International Publishing; 2016. p. 387-390.
30. Makhasana JAS, Kulkarni MA, Shroff AS. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20(2):330-8.
31. Cloutier T, Pons Y, Blancal JP, Sauvaget E, Kania R, Bresson D, Herman Ph. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: does the external approach still make sense? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(5): 958-63.
32. Hackman T. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: The expanded endonasal approach. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):95-9.
33. Karmon Y, Siddiqui AH, Hopkins LN. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma – how should we embolize, if at all? *World Neurosurgery*. 2011;76(3-4):263-5.
34. Lutfullaev G. Epipharyngeal angiofibroma in female patient. *Medical and Health Science Journal*. 2011;5:91-2.
35. Mattei TA, Nogueira GF, Ramina R. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(3):498-504.
36. Mena CC, Bogado GR, Klassen CZ. Nuestra experiencia em los últimos 10 anos y revisión de La literature. *An ORL Méx*. 2009;69:243-8.
37. Yi Z. Nasopharyngeal angiofibroma: A concise classification system and appropriate treatment options. *Am J Otolaryngol*. 2013;34:133-41.
38. Martins MBB, Lima FVF, Junior RCS. Nasopharyngeal angiofibroma: our experience and literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013;17(1):14-9.
39. Bayonne E. Removal of cranial extension of juvenile nasopharyngeal angiofibroma by transfacial approach. *European Archives of Otorhinolaryngology and Head & Neck*. 2010;264(suppl. 1):273.
40. de Mello-Filho FV. Resection of a juvenile nasoangiofibroma by Le Fort I osteotomy: Experience with 40 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(8):1501-4.
41. Stokes SM, Castle JT. Nasopharyngeal angiofibroma of the nasal cavity. *Head Neck Pathol*. 2010;4(3):210-3.
42. Sun XC, Wang DH, Yu HP, Wang F, Wang W, Jiang JJ. Analysis of risk factors associated with recurrence of nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39(1):56-61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Икромов Махмадуло Курбонovich, врач оториноларинголог, больничный ординатор I ЛОР отделения, Национальный медицинский центр Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-5364-362X

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

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получал.

Конфликт интересов: отсутствует.

AUTHOR INFORMATION

Ikromov Makhmadulo Kurbonovich, Otorhinolaryngologist, Attending Physician of I ENT Department, National Medical Center of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-5364-362X

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Икромов Махмадуло Курбонovich

врач оториноларинголог, больничной ординатор I ЛОР отделения, Национальный медицинский центр Республики Таджикистан

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

Тел.: +992 (918) 530898

E-mail: ikromov.mk-71@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ikromov Makhmadulo Kurbonovich

Otorhinolaryngologist, Attending Physician of I ENT Department, National Medical Center of the Republic of Tajikistan

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

Tel.: +992 (918) 530898

E-mail: ikromov.mk-71@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ИМК

Сбор материала: ИМК

Анализ полученных данных: ИМК

Подготовка текста: ИМК

Редактирование: ИМК

Общая ответственность: ИМК

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: IMK

Data collection: IMK

Analysis and interpretation: IMK

Writing the article: IMK

Critical revision of the article: IMK

Overall responsibility: IMK

Поступила 18.05.2019

Принята в печать 26.09.2019

Submitted 18.05.2019

Accepted 26.09.2019

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ

Е.О. ФИЛИППОВА^{1,2,3}, А.С. ЧЕРНЯКОВ³, Н.М. ИВАНОВА¹

¹ Лаборатория плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

² Кафедра офтальмологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

В статье представлена критическая оценка применения полимерных материалов в кератопластике с описанием возможных осложнений в послеоперационном периоде. Подробно рассматриваются преимущества и недостатки имплантации различных биосовместимых полимеров: глицерил-метакрилата, пластмассы АКР-7, оргстекла, полиметилметакрилата, желатина, гидрогеля и его модификаций и других. Значительная часть статьи посвящена использованию биополимеров, многие из которых, согласно исследованиям, вызывают воспалительную реакцию, реорганизацию коллагеновых волокон и изменение самого имплантата. Отдельным аспектом статьи является применение биodeградируемых полимеров в кератопластике. Большим преимуществом использования данных материалов является возможность контролирования скорости биodeградации путём изменения их структуры вследствие добавления анионных и катионных поверхностно-активных веществ. Из всех пригодных для офтальмологии форм полимеров в кератопластике большую популярность получили микросферы, плёнки и мембраны. Многочисленные исследования применения биodeградируемых материалов показали, что, несмотря на недостатки (высокая себестоимость, сложность изготовления), данного типа полимеры имеют большой потенциал в лечении различных заболеваний роговицы.

Ключевые слова: кератопластика, полимерные материалы, роговица, биodeградируемые материалы, биосовместимость.

Для цитирования: Филиппова ЕО, Черняков АС, Иванова НМ. Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы. Вестник Авиценны. 2019;21(3):496-501. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501>.

THE USE OF POLYMERIC MATERIALS IN THE TREATMENT OF CORNEAL DISEASE

Е.О. FILIPPOVA^{1,2,3}, А.С. CHERNYAKOV³, N.M. IVANOVA¹

¹ Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

² Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Department of Histology, Cytology, and Embryology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The article presents a critical assessment of the use of polymeric materials in keratoplasty, describing possible postoperative complications. The benefits and disadvantages of implanting various bio-compatible polymers: glyceryl-methacrylate, plastics ACR-7, plexiglass, polymethylmethacrylate, gelatin, hydrogel, and its modifications and others. The significant part of the article focuses on the use of biopolymers, many of which, according to studies, cause an inflammatory reaction, reorganization of collagen fibers and the change of the implant itself. A separate aspect of the article is the use of biodegradable polymers in keratoplasty. The great benefits of using these materials are the ability to control the rate of biodegradation by changing their structure by adding anions and cations superficially active substances. Of all the forms of polymers suitable for ophthalmology in keratoplasty, microspheres, films, and membranes have become very popular. Numerous studies using biodegradable materials have shown that despite the disadvantages (high cost, the complexity of manufacturing), of this type of polymers have great potential in the treatment of various corneal diseases.

Keywords: Keratoplasty, polymeric materials, cornea, biodegradable materials, biocompatibility.

For citation: Filippova EO, Chernyakov AS, Ivanova MM. Primenenie polimernykh materialov v lechenii zabolevaniy rogovitsy [The use of polymeric materials in the treatment of corneal disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):496-501. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501>.

Кератопластика является сложным микрохирургическим вмешательством на роговице, выполняемым с лечебной, косметической и рефракционной целью. Среди всех существующих видов кератопластики наиболее обоснованным хирургическим способом является сквозная аллотрансплантация, которая включает в себя пересадку донорской роговицы, взятой у умершего человека и являющейся тканью, способной при соблюдении перечня определённых условий прижиться прозрачно и вернуть зрение больному. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества данного метода, возникают определённые трудности уже на этапе получения донорского материала, что способствует поиску и разработке искусственных материалов полимерного происхождения для использования в кератопластике в качестве имплантатов.

Разработка искусственных материалов по замещению роговичных лоскутов ведётся на протяжении последних пятидесяти лет. Одна из первых интрастромальных имплантаций искусственных материалов – линз из целлоидина – была выполнена группой учёных во главе с Barraquer J в 1966 г., однако, из-за выраженной неоваскуляризации роговой оболочки целлоидные линзы не нашли своего применения в офтальмологии, и от них были вынуждены отказаться [1].

Год спустя, Dohlman CH провёл серию экспериментов по имплантации глицерил-метакрилатных дисков в строму роговицы, которые получили название «Бостонские кератопротезы». Полученные результаты свидетельствовали о высокой биосовместимости, отсутствии тканевого ответа и появлении единичных иммунокомпетентных клеток, но при длительном пребывании

имплантата в собственном веществе роговицы происходила его медленная дегидратация, что снижало способность проходить водянистой влаги в слои роговицы, и, как следствие, нарушало её метаболизм [2].

Идею имплантации полимерных материалов в глубокие слои роговицы поддержали и советские офтальмологи во главе с Морхатом ИВ в 1976 г. Учёные, проводя исследования по интрастромальной имплантации линз из пластмассы АКР-7, являющейся метиловым эфиром метакриловой кислоты, диаметром 6-7 мм и толщиной 0,5-1,0 мм, пришли к выводу, что ареактивное пребывание в роговице (отсутствие асептического некроза и экстррузии) свойственно имплантатам с меньшим диаметром [3].

Кроме того, советскими офтальмологами в период с 1970 по 1972 г. была произведена серия экспериментов по имплантации в строму роговицы линз из оргстекла. Ареактивность материала и возможность использования диоптрийных линз натолкнуло авторов на мысль о создании имплантатов в форме кольца для ослабления рефракции. Кольца положительной диоптрийности, выполненные из оргстекла, с внутренним и внешним диаметрами 4 мм и 6 мм или 5 мм и 7 мм соответственно были применены в качестве кератоимплантатов и показали свою высокую эффективность в ослаблении рефракции, однако из-за недостаточного количества клеток на поверхности имплантата, вследствие ослабленной адгезии, наблюдались случаи его экстррузии [4].

В 1986 году два офтальмолога Lane SL и Crawford JB независимо друг от друга провели серию имплантаций полисульфоновых [5] и силиконовых [6] роговичных линз в слои роговицы. Преимуществом данных полимеров, по мнению учёных, была возможность коррекции рефракции, устойчивость материалов к УФ излучению и простота операции. Однако имплантируемые линзы способствовали образованию капсулы, эпителиальных кист, истончению переднего эпителия, что нарушало прозрачность роговицы и изменяло в дальнейшем её оптические свойства. К тому же к данным имплантатам предъявлялись определённые требования, касательно процесса их производства с тем, чтобы не допустить токсического перерождения материала. Таким образом, указанный материал не нашёл своего применения в клинической практике.

Одним из наиболее привлекательных полимеров для интракорнеальной имплантации оказался полиметилметакрилат, предложенный Ferrata de Chunha P в 1994 г. Материал выгодно отличался от других: имел высокую биосовместимость с роговицей, обладал рефракционным индексом, близким к роговичному, был достаточно пластичным, лёгким в обработке, плотным и упругим одновременно. Однако высокий процент возникающих в послеоперационном периоде зрительных аберраций и нарушение сумеречного зрения способствовали ограничению применения данного полимера в клинической практике [7].

В последнее время всё больший интерес в офтальмологии вызывают биodeградируемые полимеры. Большим преимуществом использования данных материалов является возможность контролирования скорости биodeградации путём изменения их структуры вследствие добавления анионных и катионных поверхностно-активных веществ. Биоразлагаемые полимеры являются материалами выбора для создания систем для доставки лекарственных средств в различные структуры глазного яблока. Они изготавливаются на основе разнообразных материалов: сложных полиэфигов (лактид и гликолид сополимеры, поликапролактоны, поли (-гидроксипутираты)), полиамидов (включая

природные полимеры, такие как коллаген, желатин и альбумин), гетерополисахаридов (хитозан), полимеров молочной и гликолевой кислот и их сополимеров [8-10]. Существует широкий спектр форм биodeградируемых материалов, пригодных для офтальмологии: микро- и наносферы, стержни, диски, мембраны, скаффолды, однако в кератопластике большую популярность получили микросферы, плёнки и мембраны.

Микросферы представляют собой твёрдые частицы полимера, полученные путём выпаривания растворителя [11]. Наиболее успешными полимерами в форме микросфер для офтальмологии считаются полимолочная кислота, поликапролактон и поли-D, L-лактид-ко-гликолид. Полиамино-ко-гликолевая кислота (PLGA), из-за своей высокой биосовместимости, получила широкое распространение в офтальмологической практике в качестве микросфер для доставки дексаметазона [12], бримонидина и тимолола [13]. Заинтересовавшись данным полимером и возможностью нагружать его лекарственными средствами, а также используя предыдущий опыт коллег, группа учёных под руководством Fei WL в 2008 г. предложила использовать полимер в качестве глазных капель после сквозной кератопластики [14]. Несмотря на явные преимущества материала (биосовместимость, прозрачность полимера), он вызывал умеренную воспалительную реакцию в нижней трети стромы роговицы, выражавшейся в виде макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, и значительную – в передней трети основного вещества, где наблюдались полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, лимфоциты. Кроме того, в отдалённые сроки (после 3 недель имплантации) наблюдалось помутнение материала у некоторых животных в эксперименте *in vivo*. Группа учёных во главе с Giordano GG, заинтересовавшись полиамино-ко-гликолевой кислотой, провела исследования по имплантации данного полимера в виде микросфер в витреальную полость, однако значимых результатов они не получили вследствие нарушения прозрачности стекловидного тела [15].

Haleh Bakhshandeh в 2011 г. совместно с другими учёными разработали мембрану из поли-ε-капролактона, обработав её предварительно плазмой [16]. Учёные высоко оценили свойства данного материала (высокая пропускная способность и гидрофильность, способность к значительному растяжению, наличие достаточного количества пор, содействующих клеточной миграции и диффузии водянистой влаги), однако из-за высокой себестоимости и сложности изготовления данный материал не получил дальнейшего развития.

Модификацией поликапролактона занялась группа исследователей во главе с Zhaoliang Zhang. В 2013 г. они изобрели обработанную иммуносупрессором рапамицином поли(ε-капролактон)-полиэтиленгликолевую суспензию в виде наносфер [17]. Её отличительной особенностью является обработка рапамицином (сиролимусом), что предотвращает активацию T- и B-клеток, и, следовательно, возникновение иммунного ответа на имплантат. Однако высокая цена рапамицина и его аналогов определяет значительные затраты на изготовление данного материала, что является препятствием для его повсеместного использования в кератопластике.

В 2008 г. российские офтальмологи Дронов ММ, Каранов ВС апробировали желатиновую плёнку толщиной 3-5 мкм в качестве интрастромального имплантата при лечении различных дистрофий роговицы. Несмотря на неоспоримые достоинства материала (биосовместимость, биоинертность), полимер требовал фиксации узловыми швами, что приводило к формированию индуцированного астигматизма роговицы [18].

Привлекательным материалом для разработки внутрироговичных имплантатов оказался гидрогель и различные его модификации. Одно из первых исследований по применению гидрогеля было проведено группой учёных под руководством Sipehia R в 2000 г., в результате чего были разработаны внутрироговичные линзы из сополимера гидроксипропилметакрилата, предварительно обработанные аммониевой газообразной плазмой для увеличения гидрофильности материала [19]. Новый материал обладал биосовместимостью, хорошими адгезионными свойствами, однако со временем был подвержен помутнению.

Первопроходцем в использовании гидрогелевых интракорнеальных линз в России стал Багров СН с соавторами, разработавший фиброгель – сополимер гидрогеля и фибронектина с насыщением гликозаминогликанов [20]. Материал показал высокую биосовместимость, низкую биоинертность, пластичность. В послеоперационном периоде были отмечены случаи экстрюзии, помутнения полимера и капсулообразования. Кроме того, автор отмечал чрезмерную «мягкость» материала и, как следствие, затруднённую его имплантацию.

В 2009 г. российский офтальмолог Дружинин ИБ продолжил исследования гидрогеля в качестве интракорнеальных линз и произвёл имплантацию материала при лечении буллёзной кератопатии [21]. Однако, высокая гидрофильность имплантируемого полимера не способствовала стабилизации патологического процесса и уменьшению гидратации роговицы.

Учитывая недостатки предыдущих модификаций гидрогеля, Шустеров ЮА в 2014 г. получил имплантат из полиуретана с 38% влагосодержанием, предварительно обработав его в низкотемпературной газоразрядной плазме. К несомненным достоинствам данного материала относились высокая биосовместимость, прозрачность, гибкость, отсутствие ярко выраженной воспалительной реакции и неоваскуляризации. Однако, в работе автора отсутствуют наблюдения в долгосрочном периоде, что ставит под сомнения высокую эффективность данного материала [22].

В 2009 г. были получены силиконовые плазменно модифицированные биосовместимые имплантаты «Пламокс» на основе гидрогеля. Несмотря на то, что материал успешно прошёл первую апробацию, в клинической практике имплантат пока не применяется [23].

Значительный риск различных послеоперационных осложнений полимеров небиологического типа натолкнул многих офтальмологов на мысль использования коллагена. Так, Фёдоров СН, Омиадзе МР и другие в 1992 г. осуществили имплантацию внутрироговичных линз из сополимера коллагена [24]. Полимер был гидрофилен и эластичен, с рефракционным индексом, близким к роговичному. Однако воспалительные реакции в раннем послеоперационном периоде ограничили его применение.

В 2014 г. немецкий офтальмолог Fuchsluger Т осуществил успешную имплантацию биосинтетических коллагеновых мембран [25]. Hackett JM et al апробировали модифицированный карбомидом коллагеновый материал, который был устойчив к тканевым протеазам, обладал высокой эластичностью, что обуславливало гибкость хирургической методики [26]. Однако некорректная обработка коллагеновой матрицы и специфическая техника наложения швов для закрепления мембраны на поверхности роговицы способствовали изменениям в поведении клеток и самих коллагеновых волокон, что приводило к клеточной гиперплазии, реорганизации волокон и изменениям формы самого имплантата.

Шуланова ЖЖ в 2016 г. путём фотохимического наноструктурирования гидроколлоида гиалуроновой кислоты и матричного пептида получила материал под названием «Гиаматрикс», который показал положительные результаты в экспериментах *in vivo*: способствовал уменьшению продолжительности фазы воспаления, ускорению наступления фазы пролиферации, хорошей адгезии клеток. Исследования имели исключительно доклинический характер [27].

В последнее время наблюдается тенденция использования природных биополимеров в изготовлении материалов для кератопластики. Так, например, в 2000 г. группа учёных под руководством Suh JK разработала биоинженерную искусственную внутрироговичную линзу из хитозана – вещества, формирующего твёрдый экзоскелет членистоногих. Исследователей привлекла распространённость материала в природе, контролируемые механические свойства и его антибактериальная активность, которая достигалась за счёт положительно заряженных аминогрупп. Однако в послеоперационном периоде авторы отметили непредсказуемость поведения адгезированных клеток [28].

Позднее, в 2013 г., Berkay Ozelic попытался модифицировать хитозан и получил хитозан-полиэтилен гликольгидрогелевую плёнку для тканевой инженерии роговицы [29]. Наряду с прежними достоинствами, был отмечен один существенный недостаток – выделение в результате его биодеградации токсических продуктов.

Особым направлением в разработке материалов для кератопластики является использование мембран. Так, Джанаева ЗН в 2013 г. произвела имплантацию пористого тетрафторэтилена для закрытия язвенных дефектов роговицы. Материал в ходе эксперимента показал свою ареактивность и способствовал образованию аваскуляризованного рубца [30]. Однако, спустя некоторое время после имплантации материал был отторгнут.

Группа учёных под руководством Liqiang Wang апробировала геликоидальный мембранный имплантат аргинилглицил-аспарагиновой кислоты (helicoidal multilamellar arginine-glycine-aspartic acid-functionalized silk biomaterials) в экспериментах по имплантации материала в слои роговицы *in vivo*. Полученные результаты (отсутствие неоваскуляризации и выраженного иммунного ответа) свидетельствовали о высокой биосовместимости материала. Однако, некоторые аспекты, такие как проницаемость мембраны для макромолекул и её деградация со временем, остаются мало изученными [31].

Tonsomboon К со своей научной группой разработал мембрану с заданной пористостью на основе альгината. Материал выгодно отличался от аналогов: позволял контролировать в ходе его производства пористость, был биосовместим и биоинертен. Поверхность полимера не обеспечивала достаточную адгезию, что не позволило имплантат использовать более широко [32].

К новейшим совместным разработкам офтальмологов и учёных можно отнести N-изопрропилакриламид-ко-глицидилметакрилатные мембраны [33], внутрироговичные линзы из гидроксипропилметакрилата [34], линзы из олигоуретанметакрилата [35], интраокулярные линзы из акрила с гидрофильным покрытием [36]. Все вышеперечисленные материалы являются малоизученными и обладают такими сходными недостатками, как неполная прозрачность имплантата и роговицы и образование соединительнотканной капсулы вокруг материала.

Отдельным направлением в кератопластике послужило использование фибрина. Фибрин является природным биополимером мономера фибриногена. Матрицы на основе фибрина, благодаря своей удовлетворительной прозрачности, адекватной

механической прочности и биоразлагаемости *in vivo*, нашли своё применение в качестве клеточных носителей для эндотелиальных клеток [37]. Группа учёных под руководством Rama P, апробируя имплантацию фибринового матрикса с эпителиальными клетками пациентам с дефицитом лимбальных стволовых клеток, показала значительную эффективность данного метода и полимера: восстановленная прозрачность роговицы оставалась стабильно на протяжении 10 лет [38, 39]. Хотя применение фибрина достигло успешных клинических результатов в тканевой

инженерии роговицы, были описаны случаи аллогенного отторжения данного типа полимера и развитие воспалительных реакций [40].

Таким образом, на сегодняшний день не существует оптимального полимерного материала для лечения различных заболеваний роговицы. Выбор того или иного полимера определяется необходимостью баланса между клинико-функциональной эффективностью и риском развития послеоперационных осложнений и должен решаться в каждом случае индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

- Francis WP, Marianne O. *Price DSEK: What you need to know about endothelial keratoplasty*. SLACK Incorporated; 2009. 191 p.
- Odorcic S, Haas W, Gilmore MS, Dohlman CH. Fungal infections after Boston type 1 Keratoprosthesis implantation: Literature review and in vitro antifungal activity of hypochlorous acid. *Cornea*. 2015;34(12):1599-605.
- Марванова ЛР, Марванова ЗР. *Способ лечения буллёзной кератопатии*. Патент Российской Федерации № 2539662. 20.01.2015.
- Измайлова СБ, Малюгин БЭ, Поручикова ЕП. Математическое обоснование новой модели полимерных роговичных сегментов для интрастромальной кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2017;4:30-4.
- Azar TD. *Refractive Surgery*. Elsevier Health Sciences; 2019. 562 p.
- Agarwal A, Agarwal A, Jacob S. *Phacoemulsification*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 612 p.
- Andregretti E, Hashimoto M, Domingues MAC, Antunes VAC, Segundo PDS, Silva MRBD. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013;28(9):632-40.
- Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-11.
- Ershuai Z, Chuanshun Z, Jun Y, Hong S, Xiaomin Z, Suhua L, et al. Electrospun PDLA/PLGA composite membranes for potential application in guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;58:278-85.
- Licciardi M, Stefano D, Craparo M, Amato EF, Fontana G, Cavallaro G, et al. PHEA-graft-polybutylmethacrylate copolymer microparticles for delivery of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;433(1-2):16-24.
- Saini S, Kumar S, Choudhary M, Nitesh, Budhwar V. Microspheres as controlled drug delivery system: An updated review. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(5):1760-8.
- Rong X, Yuan W, Lu Y, Mo X. Safety evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic-acid) microspheres through intravitreal injection in rabbits. *International Journal of Nanomedicine*. 2014;9:3057-68.
- Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. Hybrid Dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano*. 2012;6(9):7595-606.
- Fei WL, Chen JQ, Yuan J, Quan DP, Zhou SY. Preliminary study of the effect of FK506 nanospheric-suspension eye drops on rejection of penetrating keratoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(2):235-44.
- Sethuraman S, Krishnan UM, Subramanian A. *Biomaterials and nanotechnology for tissue engineering*. CRC Press; 2016. 352 p.
- Haleh B, Masoud S, Saied SH, Hashemi H, Shabani I, Shafiee A, et al. Poly(ϵ -caprolactone) nanofibrous ring surrounding a polyvinyl alcohol hydrogel for the development of a biocompatible two-part artificial cornea. *Dove Press Journal: International Journal of Nanomedicine*. 2011;6:1509-15.
- Zhaoliang Z, Lu X, Hao C, Xingyi L. Rapamycin-loaded poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethyleneglycol)-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles: preparation, characterization and potential application in corneal transplantation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;66:557-63.
- Дронов ММ, Каранов ВС. *Способ лечения буллёзной кератопатии*. Патент Российской Федерации № 208236410-4М. 21.01.2008.

REFERENCES

- Francis WP, Marianne O. *Price DSEK: What you need to know about endothelial keratoplasty*. SLACK Incorporated; 2009. 191 p.
- Odorcic S, Haas W, Gilmore MS, Dohlman CH. Fungal infections after Boston type 1 Keratoprosthesis implantation: Literature review and in vitro antifungal activity of hypochlorous acid. *Cornea*. 2015;34(12):1599-605.
- Marvanova LR, Marvanova ZR. *Sposob lecheniya bullyoznoy keratopatii [Method for the treatment of bullous keratopathy]*. Patent Rossiyskoy Federatsii № 2539662. 20.01.2015.
- Izmaylova SB, Malyugin BE, Poruchikova EP. Matematicheskoe obosnovanie novoy modeli polimernykh rogovichnykh segmentov dlya intrastromal'noy keratoplastiki [Mathematical substantiation of the new model of polymer corneal segments for intrastromal keratoplasty]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2-17;4:30-4.
- Azar TD. *Refractive Surgery*. Elsevier Health Sciences; 2019. 562 p.
- Agarwal A, Agarwal A, Jacob S. *Phacoemulsification*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 612 p.
- Andregretti E, Hashimoto M, Domingues MAC, Antunes VAC, Segundo PDS, Silva MRBD. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013;28(9):632-40.
- Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-11.
- Ershuai Z, Chuanshun Z, Jun Y, Hong S, Xiaomin Z, Suhua L, et al. Electrospun PDLA/PLGA composite membranes for potential application in guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;58:278-85.
- Licciardi M, Stefano D, Craparo M, Amato EF, Fontana G, Cavallaro G, et al. PHEA-graft-polybutylmethacrylate copolymer microparticles for delivery of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;433(1-2):16-24.
- Saini S, Kumar S, Choudhary M, Nitesh, Budhwar V. Microspheres as controlled drug delivery system: An updated review. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(5):1760-8.
- Rong X, Yuan W, Lu Y, Mo X. Safety evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic-acid) microspheres through intravitreal injection in rabbits. *International Journal of Nanomedicine*. 2014;9:3057-68.
- Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. Hybrid Dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano*. 2012;6(9):7595-606.
- Fei WL, Chen JQ, Yuan J, Quan DP, Zhou SY. Preliminary study of the effect of FK506 nanospheric-suspension eye drops on rejection of penetrating keratoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(2):235-44.
- Sethuraman S, Krishnan UM, Subramanian A. *Biomaterials and nanotechnology for tissue engineering*. CRC Press; 2016. 352 p.
- Haleh B, Masoud S, Saied SH, Hashemi H, Shabani I, Shafiee A, et al. Poly(ϵ -caprolactone) nanofibrous ring surrounding a polyvinyl alcohol hydrogel for the development of a biocompatible two-part artificial cornea. *Dove Press Journal: International Journal of Nanomedicine*. 2011;6:1509-15.
- Zhaoliang Z, Lu X, Hao C, Xingyi L. Rapamycin-loaded poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethyleneglycol)-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles: preparation, characterization and potential application in corneal transplantation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;66:557-63.
- Dronov MM, Karanov VS. *Sposob lecheniya bullyoznoy keratopatii [A method for the treatment of bullous keratopathy]*. Patent Rossiyskoy Federatsii № 208236410-4М. 21.01.2008

19. Meichsner J, Schmidt M, Schneider R, Wagner HE. *Nonthermal plasma chemistry and physics*. CRC Press; 2012. 564 p.
20. Багров СН, Маклакова ИА, Ларионов ЕВ, Тимошкина НТ, Медведев ИБ, Карамян АА, и др. Способ улучшения биосовместимости интракорнеальных линз из гидрогелей с тканями роговицы, методом насыщения их раствором гликозаминогликанов. *Офтальмохирургия*. 1999;1:71-2.
21. Дружинин ИБ. *Способ лечения буллезной кератопатии*. Патент Российской Федерации № 2405513. 13.10.2009.
22. Шустеров ЮА. Морфологические аспекты рефракционной кератопластики гидрогелевым експлантатом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;3:113.
23. Шустеров ЮА, Брагин ВЕ, Елисеева ЕВ, Карибаева ДС. Модифицированные синтетические материалы для офтальмохирургии. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии*. Москва; 2009. 50-51с.
24. Фёдоров СН, Аксёнов АО, Омиадзе МР. Коррекция афакии методом имплантации ИОЛ из нового биосовместимого материала сополимера коллагена (первый опыт применения). *Офтальмохирургия*. 1992;2:24-9.
25. Fuchsluger T, Salehi S, Petsch CB. Bachmann neue Möglichkeiten der Augenoberflächen Rekonstruktion. *Der Ophthalmologe*. 2014;11:1019-26.
26. Hackett JM, Lagali N, Merrett K, Edelhauser H, Sun Y, Gan L, et al. Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:651-7.
27. Шуланова ЖЖ. Перспективы применения в хирургии биополимерных матриц на основе гиалуроновой кислоты. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(1):135-8.
28. Leone G, Barbucci R. Polysaccharide based hydrogels for biomedical applications. *Hydrogels*. 2009;1:25-41.
29. Berkay O, Brown KD, Blencowe A, Daniell M, Stevens GW, Qiao G. Ultrathin chitosan-poly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Materialia*. 2013;9(5):6594-605.
30. Джанаева ЗН, Хрипун КВ, Коненкова ЯС, Николаенко ВП. Тектоническая кератопластика с использованием пористого политетрафторэтилена. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(4):9-14.
31. Wang L, Ma R, Du G, Guo H, Huang Y. Biocompatibility of helicoidal multilamellar arginine-glycine-aspartic acid-functionalized silk biomaterials in a rabbit corneal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(1):204-11.
32. Tonsomboon K, Oyen ML. Composite electrospun gelatin fiber-alginate gel scaffolds for mechanically robust tissue engineered cornea. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;21:185-94.
33. Madathil BK, Kumar PR, Kumary TV. N-Isopropylacrylamide-co-glycidylmethacrylate as a thermoresponsive substrate for corneal endothelial cell sheet engineering. *Bio Med Research International*. 2014;2014:450672.
34. Мушкова ИА, Борзенко СА, Каримова АН, Шкандина ЮВ. Гистоморфологические изменения роговицы кролика после имплантации внутрироговичных линз и электронно-микроскопическое обоснование полученных результатов. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015;12:151-5.
35. Малугин БЭ, Борзенко СА, Мушкова ИА, Шевлягина НВ, Шкандина ЮВ, Островский ДС, Попов ИА. Морфологическое исследование биосовместимости интракорнеальных полимерных линз с роговицей человека в эксперименте in vitro. *Офтальмохирургия*. 2016;4:51-60.
36. Mojzis P, Studeny P, Werner L. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with a hydrophobic surface after air injection in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty in a patient with Fuchs dystrophy. *Cataract Refractive Surgery*. 2016;42(3):485-8.
37. Marino G, Rosso F, Ferdinando P, Grimaldi A, De Biasio G., Cafiero G, et al. Growth and endothelial differentiation of adipose stem cells on polycaprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2012;100(3):543-8.
19. Meichsner J, Schmidt M, Schneider R, Wagner HE. *Nonthermal plasma chemistry and physics*. CRC Press; 2012. 564 p.
20. Bagrov SN, Maklakova IA, Larionov EV, Timoshkina NT, Medvedev IB, Karamyan AA, i dr. Sposob uluchsheniya biosovmestimosti intrakorneal'nykh linz iz gidrogeley s tkanyami rogovitsy, metodom nasyshcheniya ikh rastvorom glikozaminoglikanov [Method for improving the biocompatibility of intracorneal lenses from hydrogels with corneal tissues, by saturating them with glycosaminoglycan solution]. *Oftal'mokhirurgiya*. 1999;1:71-2.
21. Druzhinin IB. *Sposob lecheniya bullyoznoy keratopatii* [A method for the treatment of bullous keratopathy]. Patent Rossiyskoy Federatsii № 2405513. 13.10.2009.
22. Shusterov YuA. Morfologicheskie aspekty refraktsionnoy keratoplastiki gidrogelevym eksplantatom [Morphological aspects of refractive keratoplasty by hydrogel explant]. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2014;3:113.
23. Shusterov YuA, Bragin VE, Eliseeva EV, Karibaeva DS. Modifitsirovannyye sinteticheskiye materialy dlya oftal'mokhirurgii [Modified synthetic materials for ophthalmic surgery]. *Sovremennyye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii*. Moskva; 2009. p. 50-51.
24. Fyodorov SN, Aksyonov AO, Omiadze MR. Korrektsiya afakii metodom implantatsii IOL iz novogo biosovmestimogo materiala sopolimera kollagena (pervyy opyt primeneniya) [Aphakia correction by implanting an IOL from a new biocompatible material of a collagen copolymer (first experience of application)]. *Oftal'mokhirurgiya*. 1992;2:24-9.
25. Fuchsluger T, Salehi S, Petsch CB. Bachmann neue Möglichkeiten der Augenoberflächen Rekonstruktion. *Der Ophthalmologe*. 2014;11:1019-26.
26. Hackett JM, Lagali N, Merrett K, Edelhauser H, Sun Y, Gan L, et al. Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:651-7.
27. Shulanova ZhZh. Perspektivy primeneniya v khirurgii biopolimernykh matryts na osnove gialuronovoy kisloty [Prospects for use in surgery biopolymer matrices based on hyaluronic acid]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2016;11(1):135-8.
28. Leone G, Barbucci R. Polysaccharide based hydrogels for biomedical applications. *Hydrogels*. 2009;1:25-41.
29. Berkay O, Brown KD, Blencowe A, Daniell M, Stevens GW, Qiao G. Ultrathin chitosan-poly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Materialia*. 2013;9(5):6594-605.
30. Dzhanaeva ZN, Khripun KV, Konenkova YaS, Nikolaenko VP. Tektonicheskaya keratoplastika s ispol'zovaniem poristogo politetrafluoroetilena [Tectonic keratoplasty using porous polytetrafluoroethylene]. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2013;6(4):9-14.
31. Wang L, Ma R, Du G, Guo H, Huang Y. Biocompatibility of helicoidal multilamellar arginine-glycine-aspartic acid-functionalized silk biomaterials in a rabbit corneal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(1):204-11.
32. Tonsomboon K, Oyen ML. Composite electrospun gelatin fiber-alginate gel scaffolds for mechanically robust tissue engineered cornea. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;21:185-94.
33. Madathil BK, Kumar PR, Kumary TV. N-Isopropylacrylamide-co-glycidylmethacrylate as a thermoresponsive substrate for corneal endothelial cell sheet engineering. *Bio Med Research International*. 2014;2014:450672.
34. Mushkova IA, Borzenok SA, Karimova AN, Shkandina YuV. Gistomorfologicheskiye izmeneniya rogovitsy krolika posle implantatsii vnutrirogovichnykh linz i elektronno-mikroskopicheskoe obosnovanie poluchennykh rezul'tatov [Histomorphological changes in the cornea of a rabbit after implantation of intracorneal lenses and electron-microscopic substantiation of the results]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;12:151-5.
35. Malyugin BE, Borzenok SA, Mushkova IA, Sevlyagina NV, Shkandina YuV, Ostrovskiy DS, i dr. Morfologicheskoe issledovanie biosovmestimosti intrakorneal'nykh polimernykh linz s rogovitsey cheloveka v eksperimente in vitro [Morphological study of the biocompatibility of intracorneal polymer lenses with the human cornea in an in vitro experiment]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2016;4:51-60.
36. Mojzis P, Studeny P, Werner L. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with a hydrophobic surface after air injection in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty in a patient with Fuchs dystrophy. *Cataract Refractive Surgery*. 2016;42(3):485-8.
37. Marino G, Rosso F, Ferdinando P, Grimaldi A, De Biasio G., Cafiero G, et al. Growth and endothelial differentiation of adipose stem cells on polycaprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2012;100(3):543-8.

38. Pellegrini G, Rama P, Mavilio F, De Luca M, Pathol J. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;217(2):217-28.
39. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):147-55.
40. Edwards JV, Buschle-Diller G, Goheen SC. *Modified fibers with medical and specialty applications*. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2010. 248 p..
38. Pellegrini G, Rama P, Mavilio F, De Luca M, Pathol J. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;217(2):217-28.
39. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):147-55.
40. Edwards JV, Buschle-Diller G, Goheen SC. *Modified fibers with medical and specialty applications*. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2010. 248 p..

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Екатерина Олеговна, кандидат технических наук, инженер лаборатории плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; ассистент кафедры офтальмологии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-0425-1213

Черняков Александр Сергеевич, студент 3 курса, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет

Иванова Нина Михайловна, аспирант, лаборатория плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет

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

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, в рамках Федеральной целевой программы (соглашение № 14.575.21.0140, уникальный идентификатор RFMEFI57517X0140).

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Филиппова Екатерина Олеговна

кандидат технических наук, инженер лаборатории плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; ассистент кафедры офтальмологии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет

634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 30
Тел.: +7 (3822) 606333
E-mail: katerinabosix@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Сбор материала: ФЕО
Анализ полученных данных: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Подготовка текста: ФЕО
Редактирование: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Общая ответственность: ФЕО

Поступила 23.05.2019
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Filippova Ekaterina Olegovna, Candidate of Technical Sciences, Engineer, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University; Assistant of the Department of Ophthalmology, and the Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-0425-1213

Chernyakov Aleksandr Sergeevich, 3rd year Student, Department of Histology, Cytology, and Embryology, Siberian State Medical University

Ivanova Nina Mikhaylovna, Postgraduate Student, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The research was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russian Federation within the framework of the Federal Task Program (contract № 14.575.21.0140, ID RFMEFI57517X0140).

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Filippova Ekaterina Olegovna

Candidate of Technical Sciences, Engineer, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University; Assistant of the Department of Ophthalmology, and the Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University

634050, Russian Federation, Tomsk, Lenin Ave., 30
Tel.: +7 (3822) 606333
E-mail: katerinabosix@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: FEO, ChAS, INM
Data collection: FEO
Analysis and interpretation: FEO, ChAS, INM
Writing the article: FEO
Critical revision of the article: FEO, ChAS, INM
Overall responsibility: FEO

Submitted 23.05.2019
Accepted 26.09.2019

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ЧАСТЬ 1)

М.У. ШАРОФОВА^{1,2}, Ш.С. САГДИЕВА^{1,2}, С.Д. ЮСУФИ³

¹ Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

² Институт медицины Авиценны и фармакологии, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Авторами проведён анализ многочисленных научных исследований, касающихся проблемы сахарного диабета II типа, масштабы распространения которого вызывают опасения у специалистов во всём мире. Обзор посвящён изучению и анализу причин неуклонного роста заболеваемости данной патологией, высокого риска развития тяжёлых осложнений, сопутствующих заболеваний и летальных исходов, причин роста распространённости заболевания среди детей. Принимая во внимание недостаточную эффективность медикаментозного лечения диабета с использованием синтетических лекарственных препаратов, авторы приводят сведения о фитотерапии сахарного диабета. Первая часть настоящего обзора посвящена эпидемиологии, современным теориям развития заболевания, роли эндотелия и значению его дисфункции в развитии диабета II типа, анализу основных причин смертности при данной патологии. В обзоре также уделено внимание вопросам затрат систем здравоохранения различных стран в связи с заболеваемостью сахарным диабетом II типа и его осложнениями.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, диабетогенез, фармакотерапия, фитотерапия.

Для цитирования: Шарофова МУ, Сагдиева ШС, Юсуфи СД. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):502-12. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512>.

DIABETES MELLITUS: THE MODERN STATE OF THE ISSUE (PART 1)

M.U. SHAROFOVA^{1,2}, SH.S. SAGDIEVA^{1,2}, S.D. YUSUFI³

¹ Center for Research on Innovative Technologies under the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The authors analyzed numerous scientific studies on the problem of type 2 diabetes mellitus (T2DM), the extent of the spread is causing concern among experts around the world. The review examines and analyses the causes of the unrelated increase in the incidence of this pathology, the high risk of severe complications, comorbidities and deaths, reasons for the increase in the prevalence of the disease among children. Taking into account insufficient effectiveness of medical treatment of T2DM using synthetic drugs, the authors cite information on herbal medicine diabetes. The first part of this review examines to epidemiology, modern theories of the development of the disease, the role of endothelium and the importance of its function and dysfunction of T2DM development, analyzing the main cause of death in this pathology. The review also focuses on the issue of the costs of health systems in different countries due to the incidence of T2DM and its complications.

Keywords: type 2 diabetes, T2DM, diabetogenesis, pharmacotherapy, herbal medicine.

For citation: Sharofova MU, Sagdieva ShS, Yusufi SD. Sakharnyy diabet: sovremennoe sostoyanie voprosa (chast' 1) [Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 1)]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):502-12. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512>.

Эпидемиология

Проблема борьбы с сахарным диабетом (СД) из года в год становится всё более актуальной для современной медицины, в связи с повальным ростом заболеваемости во всём мире. Особенности условий и образа жизни людей в XXI веке, связанные с гипокинезией; употреблением продуктов с высоким содержанием углеводов, соли, жиров, синтетических добавок; частые стрессовые ситуации, вызванные ускорением темпов жизни; вредные привычки и многие другие факторы лежат в основе повышения массы тела, развития метаболического синдрома (МС) и СД II типа (СД II). Немаловажное влияние оказывают также множественные генетические и экологические факторы, способствующие распространению данной патологии. На сегодняшний день СД является одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний человека после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, приводящим к инвалидности и, нередко, летальным исходам.

СД, часто называемый просто диабетом, представляет собой серьёзное хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в сыворотке крови (гипергликемия), которое связано с различными сопутствующими состояниями, такими как ухудшение зрения, плохое заживление ран, эректильная дисфункция, почечная недостаточность, сердечные заболевания и т.д.

Многие исследователи отмечают, что распространённость СД неуклонно растёт во всём мире. Ежегодная статистическая оценка заболеваемости СД со стороны ВОЗ показывает, что в 2014 году 422 миллиона взрослого населения во всём мире страдало этим заболеванием, демонстрируя неуклонный рост из года в год. Опасения вызывает и тот факт, что количество недиагностированных случаев заболевания составляет около 50% от числа официально зарегистрированных. По документам ВОЗ болезнь у большинства людей может быть диагностирована по прошествии нескольких лет от её начала, уже после возникно-

вения осложнений. Глобальная распространённость диабета среди людей старше 18 лет возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 году^{1,2,3}. Считается, что в течение следующих 20 лет количество людей с диабетом увеличится почти в два раза. По оценкам Международной Федерации Диабета (2013), к 2040 году у одного из 10 взрослых будет диабет².

Известно, что подавляющее большинство больных, страдающих от данной патологии, имеет СД II. Этот, так называемый инсулиннезависимый или взрослый диабет, является, как правило, следствием нездорового образа жизни, результатом избыточной массы тела и физической инертности. Вызывает большие опасения и тот факт, что «до недавнего времени диабет этого типа наблюдался лишь среди взрослых людей, но в настоящее время он поражает и детей»².

По основным фактам, представленным ВОЗ¹, диабет – это хроническая болезнь, развивающаяся в тех случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин⁴. В результате неконтролируемого диабета возникает гипергликемия, или повышенный уровень содержания сахара в крови, приводящий со временем у лиц страдающих этим недугом к серьёзным повреждениям многих систем организма, особенно кровеносных сосудов и нервов.

Распространение диабета происходит быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода². Исследования ВОЗ по возрастному распределению заболеваемости СД среди населения показывают резкое увеличение распространённости диабета у людей старше 60 лет именно в странах с низким уровнем дохода, тогда как в странах с высоким уровнем дохода увеличение числа больных СД наблюдается после 70-75 лет. По данным Асфандияровой НС общая распространённость СД в разных странах колеблется в пределах между 10% и 24% [1].

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ СД

Впервые заболевание, при котором больные стремительно теряли вес и имели учащённое мочеиспускание, описывается в египетских папирусах (папирус Эберса, датируемый 1500 годом до н. э.). Описание заболевания содержит отдельные характерные признаки, такие как жажда, полиурия, похудание, кожные проявления. Более того, описано также место локализации болезни «у желудка, но не связанное с самим желудком» [2, 3].

По данным исторических источников название «диабет» впервые введено в 138 г.г. н.э. римским врачом Аретеусом Каппадокийским (Аретей) от греческого слова «diabaino» – «прохожу сквозь, переход, пересечение». По его описанию, диабет – «ужасное страдание», когда больных мучают неутолимая жажда (полидипсия), изнурительное мочеиспускание (полиурия), поскольку плоть больного растворяется и становится мочой, сухость кожи и слизистых. У таких больных жизнь мучительна и коротка» [4, 5]. Гален (131-201 годы н. э.) впервые отметил связь данного заболевания с дисфункцией почек и назвал её мочевым поносом (diarrhea urinosa). Упоминание о болезни с изнурительным мочеиспусканием имеется также в древнем тибетском

трактате «Чжуд-ши», где отмечалось, что её развитие основано на неправильном питании, образе жизни и переохлаждении. В V-VI веках нашей эры Сушрута и другие древние индийские врачи отмечали, что «медовый вкус мочи» привлекает насекомых [4].

В X веке подробное описание симптоматики и осложнений, всецело связанных с клинической картиной СД II, дал великий таджикский врач, учёный-энциклопедист Абуали ибни Сино (Авиценна). Он описал болезнь как «нехорошую», связанную с заболеванием почек. Определение заболевания и постановка диагноза проводились изучением цвета, запаха и осадка мочи. Позже, британский врач Томас Уиллис (1675) также описал характерный вкус мочи при диабете, что и послужило причиной определения болезни термином «сахарный» (от лат. mellitus – «сладкий, как мёд») [5]. Для определения повышенного содержания глюкозы в моче к началу XIX века были изобретены химические тесты. Уже тогда было выявлено, что ограничение потребляемой пищи способствует улучшению состояния больных.

В ходе микроскопических исследований немецкий анатом и гистолог Пауль Лангерганс в 1869 году описал структуру поджелудочной железы. В 1920 году американским врачом Мозесом Барроном была определена связь между островками поджелудочной железы и развитием диабета. Позже врачи-физиологи Фредерик Грант Бантинг из Канады и шотландец Джон Маклеод совместно выделили гормон инсулин, за что были награждены Нобелевской премией.

XX век ознаменовался стремительным ростом заболеваемости СД, достигнув, по данным ВОЗ, 108 миллионов в 1980 году, а в 2014 году, как ранее отмечалось, 422 миллионов больных⁵. Вызывает опасения факт значительного роста смертности, прямо или косвенно связанной с диабетом или его последствиями у трудоспособного населения в возрасте до 70 лет во всех странах мира.

В своей медицинской системе Авиценна изначально определил особенности «мизаджа» здорового человека, затем его изменения при болезнях, а также «мизадж» лекарств, которые назначают для исправления болезненного «мизаджа». «Мизадж» часто переводится как «темперамент» [6] или иногда как «природа» [7]. «Мизадж» человека основывается на сбалансированном взаимодействии четырёх конфликтующих главных сил/качеств (тепла, холодности, сухости и влажности), представленных внутри элементов – земли, воздуха, воды и огня [8,9].

«Мизадж» здорового человека считался «mutadil» – нейтральным или спокойным, когда все четыре свойства: тепло, холод, сухость и влажность находятся в гармонии и пропорциональном количестве, присущем определённому человеку или органу. Авиценна описал 16 различных типов расстройств темперамента «Sue mezaj» или дистемперамент – недостаточность и снижение физиологической активности и реакций организма, таким образом, что в его химической активности происходят нарушения или дисбаланс. Задача врача состояла в том, чтобы восстановить баланс нарушенного «мизаджа» до уровня «mutadil», т.е. «уравновешенного характера» с помощью подходящих лекарств [10].

В то время, как современная медицина часто нацелена на лечение симптомов и управление болезнями, система медицины Авиценны была нацелена на лечение болезней и управление здоровьем [6]. В традиционной медицине были введены различные методы лечения или ilaj, которые сгруппированы в Ilaj-bil-Tadbeer (психофизическая терапия), Ilaj-bil-Ghiza (диетоте-

1 Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016 г.

2 IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/>

3 Информационный бюллетень ВОЗ № 312, Июнь 2016 г.

4 World Health Organization, Geneva, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.

5 Инф. бюллетень ВОЗ, ноябрь 2016 г.

рапия), Ilaj-bil-Dawa (фармакотерапия), Ilaj-bil-Yad (хирургия) [6]. Авиценна предупреждал, что при лечении диабета нельзя принимать одно и то же лекарство длительными (или повторными курсами).

Классификация СД

По принятой во многих странах мира классификации, различаются следующие типы СД, признанные на сегодняшний день гетерогенной группой заболеваний:

- Диабет I типа (ранее известный как инсулинозависимый, юношеский или детский), иммуноопосредованный, идиопатический, для которого характерно отсутствие выработки инсулина, в связи с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. Причина этого типа диабета неизвестна, больным необходимо ежедневное введение инсулина⁴ [11].
- Сахарный диабет II типа (ранее именуемый инсулин-независимым или взрослым) развивается в результате относительной недостаточности и неэффективного использования инсулина организмом⁴ с инсулинорезистентностью (ИР) или без неё. Большинство больных диабетом (90-95%) страдает от СД II⁴ [11], что в значительной мере является результатом излишнего веса и физической инертности.
- Гестационный диабет (впервые выявленный или диагностированный во время беременности [12]).
- Другие специфические типы СД, связанные с генетическими дефектами, эндокринопатиями, индуцированными инфекциями и химическими препаратами. Пониженная толерантность к глюкозе (ПТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) считаются промежуточными состояниями между нормой и диабетом.

Глобальная эпидемия диабета на сегодняшний день представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения. ВОЗ и Международная Федерация Диабета (IDF) подчеркивают, что основное увеличение числа больных диабетом происходит в тех частях мира, где нет возможностей оказания необходимой помощи в нужном объёме. В странах и регионах с низким и средним уровнем доходов, где так много людей, страдающих от хронических проблем со здоровьем, их выявление, лечение и профилактика являются весьма актуальными для систем здравоохранения⁶.

Основными факторами риска развития СД II у большинства людей являются пищевые привычки, связанные с употреблением большого количества высококалорийной и легко усвояемой пищи и напитков, физическая инертность или гипокinezия, повышенная масса тела или ожирение, повседневная бытовая и трудовая деятельность, сопряжённая с высоким риском психоэмоционального напряжения. Немаловажное значение имеют также широкое распространение вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя, бесконтрольное применение лекарственных препаратов синтетического происхождения, в особенности злоупотребление гормональными средствами и антибиотиками.

Таким образом, учитывая скорость развития научно-технического прогресса, оказывающего влияние, как на профессиональную деятельность, так и на бытовые условия жизнедея-

тельности, практически каждый человек подвергается риску развития СД II.

Современные теории диабетогенеза

Все основные патогенетические механизмы развития СД II включают в себя ИР, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. На уровень гликемии влияют многочисленные факторы, определяющие функциональную активность и количество выделяемой в кровь глюкозы в течение суток. Суточные флюктуации глюкозы, т.е. циркадная регуляция гомеостаза гликемии, определяются степенью физической активности, пищевыми привычками, состоянием психоэмоциональной сферы и др. Развитию диабетогенеза способствует также повышение тонуса симпатического отдела ВНС, увеличивая так называемый контраинсулярный эффект гормонов [13].

Выявление ранних нарушений углеводного обмена при СД, согласно ВОЗ, включает определение нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак и их сочетания. По данным многочисленных исследований, до 14% взрослого населения в европейских странах имеет нарушение толерантности к глюкозе, у 7% обследованных выявлены нарушения уровня глюкозы натощак, а у 3-4% – обнаружено сочетание этих нарушений. Ранние нарушения углеводного обмена сегодня всё больше склоняются называть состоянием «предиабет».

Результаты мета-анализа 8 крупных популяционных исследований, предпринятого Unwin N et al [14] показали, что на период исследования общее число людей в мире, страдающих нарушением толерантности к глюкозе, составляет около 300 млн. человек. Эти данные подтверждают прогнозы, что среди взрослого населения число лиц с предиабетом более, чем в два раза превышает число больных СД II, и в ближайшие 20 лет ожидается прогрессирование данного процесса.

Всё большее число исследований даёт основание считать, что предиабет, нарушение толерантности к глюкозе и другие проявления нарушений углеводного обмена, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Таким образом, раннее выявление каких-либо нарушений углеводного обмена может служить прогностическим признаком развития СД и сердечно-сосудистой патологии. В последние рекомендации по лечению СД, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, включён широкий контроль уровня гликемии у пациентов, что является важной мерой профилактики осложнений СД и сердечной патологии [16, 17].

При СД у больных может иметь место относительная недостаточность инсулина, связанная с возрастанием потребности в нём при инфекциях, чрезмерных физических нагрузках, психоэмоциональных стрессах, способствуя развитию гипоксии и, как следствие, состоянию ацидоза, усугубляющего состояние гипоксии. ИР оказывает основное влияние на β -клетки поджелудочной железы, чтобы усилить секрецию ими инсулина для компенсации снижения активности инсулина. Только в случае, если β -клетки способны достаточно увеличить секрецию инсулина, чтобы компенсировать ИР, толерантность к глюкозе остаётся нормальной. Тем не менее, постепенно β -клетки начинают ослабевать, и первоначальный уровень глюкозы в крови после приёма пищи, а затем концентрация глюкозы в плазме натощак начинает расти, что приводит к возникновению явного диабета [18]. О снижении массы β -клеток и секреции инсулина сообщалось в

6 IDF Diabetes Atlas. 5-th edition. 2012. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/>

многочисленных исследованиях на пациентах с СД II [19]. Начало и темп развития недостаточности β -клеток определяют скорость прогрессирования гипергликемии. Существует тесная взаимосвязь между массой панкреатических β -клеток и функциональной секрецией инсулина. Величина массы β -клеток остаётся постоянной во взрослом периоде, что указывает на ограниченность воспроизводства β -клеток у людей. При СД II появляется различная комбинация потери их массы и функции [19]. Недавние исследования показали, что наблюдается новообразование β -клеток у людей с ожирением, беременностью и нарушением толерантности к глюкозе, однако степень их влияния на массу β -клеток остаётся неясной [20]. К тому времени, когда диагноз диабета установлен, пациент уже теряет более 80% функции своих β -клеток, и крайне важно, чтобы врач активно вмешивался в терапию, принятую для исправления известных патофизиологических нарушений функций β -клеток [21].

Возникновение полиурии, одного из ведущих симптомов СД, известного с древних времён, происходит, когда уровень глюкозы превышает так называемый почечный порог. Наше понимание СД II значительно улучшилось, благодаря определению роли переносчиков глюкозы в почках при регулировании уровня глюкозы в плазме и гипергликемии. У лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и среднесуточной дозой глюкозы в плазме в течение всего дня 100 мг/дл вся глюкоза всасывается обратно, за счёт расположенных в проксимальных канальцах белков котранспортёров SGLT 1 и SGLT 2 (sodium glucose transporter/натрий-глюкозные котранспортёры 1 и 2), поэтому глюкоза не выводится с мочой [22]. Если SGLT 2 локализуется строго в почках; то SGLT 1 имеются также в кишечнике, сердце и лёгких [23]. У здоровых людей глюкозурия может начинаться с уровня глюкозы в плазме 180 мг/дл. Адаптивная реакция почек на высокий уровень гликемии в почечных клубочках – это сохранение глюкозы за счёт увеличения её реабсорбции путём повышения активности SGLT 2 [23] и увеличения пропускной способности глюкозы [24] у людей с СД II. Это способствует сохранению гипергликемии. У субъектов с СД II вся отфильтрованная глюкоза, превышающая максимальную пропускную способность глюкозы почками, выделяется с мочой [22].

Поскольку натрий и глюкоза котранспортируются в клетках проксимальных канальцев почек, у людей с СД II наблюдается увеличение общего содержания натрия в организме и высокий риск гипертонии [25]. Ингибирование SGLT 2, которое отвечает приблизительно за 90% реабсорбции почечной глюкозы, увеличивает экскрецию глюкозы в мочу и снижает концентрацию глюкозы в крови. Ингибиторы SGLT 2 улучшают гликемический контроль, уменьшают массу тела и кровяное давление, что связано с низким риском гипогликемии [26]. Использование растительных диуретиков основано не только на физиологической детоксикации организма, но и на экскреции почками избыточного количества глюкозы [27-29].

Потеря воды и электролитов с мочой приводит к дегидратации и гемоконцентрации. Падение объёма циркулирующей крови вызывает недостаточность периферического кровообращения, гипотонию, гипоксию и даже аноксию тканей, с повышением концентрации молочной кислоты в крови. Отсутствие коррекции вышеперечисленных нарушений и углеводного обмена приводит к коме и фатальному исходу.

В настоящее время известно, что недостаток инсулина приводит к нарушениям не только углеводного, но и белкового и жирового обменов. Существует мнение, что механизм развития СД II связан с повышенным употреблением насыщенных жиров,

в основном омега-9 и омега-6, т.е. нарушениями пищевого поведения и образа жизни. Многие авторы считают, что, помимо неправильного питания, СД II развивается на фоне генетической предрасположенности, наличия СД II у родителей, массы тела ребёнка, превышавшей 4 кг при рождении, склонности к ожирению, частых вирусных инфекций и стрессов [30, 31].

Токсическое воздействие свободных жирных кислот на секреторные β -клетки поджелудочной железы и гипергликемия усиливают секреторный инсулиновый дефект. Нарастанию гипергликемии способствует увеличение уровней глюкагона, кортизола, глюкокортикоидов, адреналина, гормонов щитовидной железы, андрогенов, тестостерона и гормона роста (особенно в период бурного роста у детей), являющихся контраинсулярными гормонами. ИР, гипергликемия, дислипидемия и окислительный стресс ведут к развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют прогрессированию атеросклероза [32].

С учётом общего системного поглощения всего около 10% глюкозы [33] жировая ткань может играть лишь незначительную роль в метаболизме глюкозы после приёма пищи. С другой стороны, растёт число данных, свидетельствующих о нарушении метаболизма адипоцитов и изменении топографии жира в патогенезе непереносимости глюкозы при СД II. Инсулин подавляет липолиз жиров [34, 35], что приводит к снижению доставки глицерина в печень, а также снижению содержания ацетил-СoА в печени. Инсулин также регулирует выраженность базальной липопротеин-липазы, активность ряда других белков [36-38].

Накопление висцеральной жировой ткани является основным фактором, который в конечном итоге вызывает ИР и ухудшает воспалительный и гормональный профиль, что, в конце концов, способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертрофия адипоцитов и другие неясные факторы вызывали патологические изменения адипоцитов-макрофагов [39], что приводило к развитию адипоцитарной ИР и хронического выделения жирных кислот [35] с токсическими эффектами (липотоксичность) в отдалённых тканях [40], таких как мышечная, печёночная и β -клетки поджелудочной железы, а также сердечная мышечная ткань и сосудистая сеть [41].

Однако 10-45% взрослого населения с ожирением представлены метаболически здоровыми тучными людьми, которые обладают уникальным подмножеством характеристик, снижающих метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска, несмотря на наличие избыточной жировой массы [42].

При относительной недостаточности инсулина снижается усвоение глюкозы, в том числе, и жировой тканью, что приводит ко вторичной гипертриглицеридемии, синтезу липопротеинов очень низкой плотности из свободных жирных кислот в печени. Возрастают концентрации ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот в венозной крови, вызывая кетонемию, усугубляя метаболический, диабетический ацидоз, кетонурию и полиурию.

Широко признано, что жировая ткань, помимо первичного хранения энергии, играет очень важную роль в метаболизме организма, главным образом, путём взаимодействия адипоцитов и макрофагов, высвобождая адипонектин и жирные кислоты [43]. Подчёркивается участие жиров (адипоцитокينات) и белков (С-реактивный белок) в развитии механизмов системного воспаления тканей при диабете. Однако данные в отношении свойств адипонектина, как прогностического фактора в плане развития осложнений со стороны сосудистого русла, в разных исследованиях носят противоречивый характер.

Тот факт, что дислипидемия и артериальная гипертензия являются предшественниками развития сердечно-сосудистых

осложнений у больных СД II, на сегодняшний день не вызывает сомнений. По данным многих авторов, атеросклеротическое поражение сосудов у больных СД II медленно прогрессирует на основе иммуновоспалительных реакций в течение длительного периода, начинаясь задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. По данным Вербового АФ и Морковских НВ «...наиболее информативными прогностическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых осложнений для всех больных СД II являются показатели С-реактивного белка и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий, а для мужчин – показатель уровня адипонектина плазмы» [44].

Известно, что выработка цитокинов способствует жировая ткань. По данным Дедова ИИ и Шестаковой МВ «...дислипидемия при СД, характеризующаяся увеличением легко окисляемых липопротеинов низкой плотности, способствует прогрессированию воспаления, тромбообразования и атеросклеротического процесса, ведя к закупорке сосудов и нарушению региональной гемодинамики» [45].

Недостаток энергии в организме активизирует катаболические процессы, способствует активному использованию в качестве источника энергии липидов, что ведёт к повышению выделения гормона глюкагона. Снижается активность клеток-мишеней, увеличивается накопление кетоновых тел, развивается компенсированный, а затем некомпенсированный метаболический кетоацидоз, в связи с истощением ёмкости буферных систем крови.

При нарушении метаболизма инсулина и глюкозы имеет место нарушение белкового обмена, прежде всего в таких тканях-мишенях, как скелетные мышцы и гепатоциты. Нарастающая внутриклеточная дегидратация, усиление катаболических процессов, нарушение электролитного обмена, в связи с выходом ионов калия во внеклеточное пространство и кровь, создают опасность потери внутриклеточных электролитов с мочой.

Состояние метаболического ацидоза усугубляется также при гипервентиляции лёгких, по причине дополнительной потери жидкости организмом, ведущей к развитию гиперосмотической дегидратации, а в последующем, диабетической комы. Немаловажная роль в развитии отёков при диабете отводится выходу альбумина в межклеточное пространство, в связи с нарушениями архитектоники эндотелиоцитов, что способствует накоплению интерстициальной жидкости [45].

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО ДИСФУНКЦИИ В ГЕНЕЗЕ СД

Эндотелий представляет собой метаболически активный тонкий одиночный слой клеток, образующий границу между циркулирующей кровью и стенкой кровеносного сосуда. У здоровых людей он регулирует всесторонний баланс факторов, которые поддерживают сосудистый гомеостаз и нормальные артериальные функции, включая клеточную адгезию и воспаление стенки сосуда, в дополнение к поддержанию васкулогенеза и ангиогенеза [46]. Изменения в функциях эндотелия связаны с микрососудистыми осложнениями, такими как ретинопатия, невритопатия и нефропатия. Изменения функций эндотелия, характеризующиеся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими состояниями, проявляются нарушениями нормального функционирования эндотелиальных клеток. Многие авторы рассматривают важность эндотелия сосудов в эндокринной регуляции основных метаболических процессов и активном участии в развитии многих заболеваний в организме, в том числе СД [46-49].

Дисфункция эндотелия возникает при дисбалансе эндотелий-зависимых факторов, необходимых для оптимального течения ряда процессов, нарушение которых лежит в основе развития сердечно-сосудистой патологии и СД с его сосудистыми осложнениями [50, 51]. В основе развития ангиопатий лежит непосредственный контакт агрессивных свободных радикалов и влияние высокого гидростатического давления на клетки эндотелиальной выстилки сосудов, а также гиперхолестеринемия с повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности и гипергликемия, сопровождающиеся определённым сдвигом рН крови в ацидную сторону [52-56].

В работе Альфонсовой ЕВ и Кузника БИ указывается, что уже при снижении рН крови до 7,2 продолжительностью от 30 до 60 мин наблюдалось набухание и деструкция эндотелиоцитов в сосудах, поступление органоидов эндотелиальных клеток в кровоток, способствовавших агрегации эритроцитов и тромбоцитов, нарушению микроциркуляции и образованию тромбов. Авторы подчеркивают, что при повреждении клеток, межклеточного вещества тканей, в основе которых лежат нарушения окислительно-восстановительных процессов и внутриклеточного дыхания, происходит накопление в тканях протонов и развитие ацидоза, что, в свою очередь, влечёт за собой деструктивно-дегенеративные изменения различных тканей и органов [56]. Недавние исследования способствовали более глубокому пониманию патогенеза, проявлений и последствий глобальной дисфункции сосудистого эндотелия при СД [57]. Состояние гипергликемии эндотелиальных клеток, индуцируя повышение диацилглицерина, активирует путь протеинкиназы С, что приводит к увеличению окислительного стресса [58, 59].

По мнению Галстян ГР с соавторами дисфункция эндотелия развивается при метаболическом синдроме (МС) и ИР. Они отмечают, что комплекс симптомов, сопровождающих развитие МС и СД, приводит к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции, как эндокринного органа, и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [60].

С патогенезом эндотелиальной дисфункции связан комплекс факторов [46]. Эта причинность не всегда очень хорошо выявляется. К примеру, были охарактеризованы пути, ведущие к микроваскулопатии, такие как расщепление эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и дефицит NO, окислительный и нитрозативный стресс, лимитирующие проницаемость лизосомной мембраны, и дефицит NAD-зависимой диацетилазы сиртуина 1, увеличение производства факторов воспаления, аномального ангиогенеза, преждевременного старения эндотелиальных клеток и их предшественников, дезинтеграции эндотелиального гликокаликса [57, 61, 62]. Возрастает интерес к модуляционной роли микро-РНК в сосудистой дисфункции, вызванной диабетом [46, 57]. Комбинация системного воспаления и наличие высоких концентраций глюкозы в крови способны нарушать функции эндотелия сосудов, что предрасполагает к заболеванию атеросклерозом. Повышенный уровень окислительного стресса [59], высокое содержание циркулирующих свободных жирных кислот и нарушение метаболизма липидов вызывают повреждения структуры сердца, что также может привести к диабетической кардиомиопатии [63].

Шестакова МВ подчеркивает, что поэтапная функциональная перестройка эндотелия первоначально сопровождается повышенной синтетической активностью клеток эндотелия, приводя к дисбалансу факторов, регулирующих оптимальные физиологические процессы с нарушением барьерной функции и повышением проницаемости эндотелия, ведущими к истощению и

гибели его клеток. При этом нивелируется сосудорасширяющее и антиатерогенное действия NO, создавая условия для развития атерогенеза [63].

Эндокринологам и диабетологам хорошо известно, что развитие ангиопатий при СД – наиболее грозное состояние, ведущее к инвалидности и даже фатальным исходам. Нарушения углеводного и жирового обмена на фоне системного воспаления сосудистого русла при СД, усиление проницаемости эндотелия и его пролиферативной активности и адгезивности и, как следствие, усиление прокоагулянтной активности, способствуют развитию значительных нарушений гемодинамики, микро- и макроангиопатий с катастрофическими последствиями, такими как диабетическая стопа, слепота, инфаркт и инсульт [45].

Природа взаимосвязей между дисфункцией эндотелия и ИР при СД до настоящего времени до конца не выяснена. Мнение исследователей расходится по вопросу последовательности происхождения ИР и дисфункций эндотелия. При СД, независимо от варианта развития ИР и эндотелиопатии, наблюдается прогрессирование процесса атерогенеза, так как все состояния, наблюдающиеся при МС, способствуют прогрессированию дисфункции эндотелия.

В настоящее время стало совершенно очевидно, что тот или иной препарат только в том случае сможет оказать антиатерогенное воздействие и предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, если он прямо или опосредованно восстанавливает нормальную функцию эндотелиальных клеток [64]. Многими авторами подчеркивается эффективность антиоксидантов в лечении и профилактике ИР и дисфункции эндотелия.

Таким образом, одним из приоритетных направлений развития современной фармакологии может считаться поиск и создание новых эндотелиопротекторных препаратов с антиоксидантным эффектом, предпочтительно природного происхождения.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ПРИ СД

Увеличение заболеваемости СД II сопровождается, соответственно, и ростом смертности. Как известно, основной причиной смерти в популяции являются сердечно-сосудистые (48%) и онкологические (21%) заболевания; в общей структуре смертности среди неинфекционных заболеваний диабет, по некоторым данным, составляет 3,5%⁷ [65].

По данным ВОЗ, в 2012 году 1,5 миллиона случаев смерти напрямую были обусловлены диабетом. Кроме того, 2,2 миллиона случаев смерти были связаны с высоким уровнем глюкозы в крови¹. В своём глобальном докладе за 2016 год ВОЗ отметила также, что практически половина всех случаев смерти из-за высокого содержания глюкозы в крови была отмечена у лиц в возрасте до 70 лет.

Как отмечается в большинстве исследований, основной причиной смерти больных СД II, является, прежде всего, сердечно-сосудистая патология. Однако за последние годы отмечено увеличение случаев смерти от сопровождающих СД II инфекционных заболеваний дыхательных и мочеполовых органов, а также злокачественных новообразований, возникновение которых связывают также с побочными действиями антидиабетических средств [66-69].

Этническая принадлежность, диабет в семейном анамнезе (генетика), наличие гестационного диабета в анамнезе, вес при

рождении, некоторые лекарства⁸, курение и пожилой возраст также играют важную роль. По данным Асфандияровой НС «...сравнительный анализ показателей смертности от СД в развитых странах по этническим особенностям свидетельствует, что наиболее высокие её показатели наблюдаются в США, Италии, Израиле, самая низкая смертность отмечена во Франции, Греции, Японии. Этнические различия оказывают определённое влияние на показатели смертности. Так, в Америке смертность от СД II выше у индейцев, а у выходцев из Африки смертность ниже, чем у европейцев»⁹ [1].

Распространённость СД в мире оценивают при помощи так называемого «правила половинки». Согласно этому правилу, несмотря на различия между странами, диагноз установлен только у половины людей, страдающих этим заболеванием. Только половина людей, получающих лечение, достигает желаемых результатов, а из них только половина не имеет осложнений диабета [1].

Существующие факторы риска смерти на сегодняшний день включают и неспецифические, такие как возраст, половая принадлежность, гиподинамия, особенности культуры питания, наличие вредных привычек, нарушения липидного обмена и повышение артериального давления.

К специфическим для СД относят факторы, связанные с длительностью и тяжестью заболевания, уровнем глюкозы в крови и гипогликемией, а также периодом от начала возникновения заболевания. Женщины с гестационным диабетом являются потенциальными больными диабетом I или II типа в последующий период жизни.

Прогнозы общих последствий диабета за последующие десятилетия показывают, что со временем поражение и риск развития болезней сердца, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервов будет возрастать ещё более быстрыми темпами. Следствием диабетической ретинопатии может быть обусловлен 1% глобальных случаев слепоты. Диабет входит в число основных причин почечной недостаточности^{8,9,10}.

Известно, что общий риск смерти среди людей с диабетом, как минимум, в 2 раза превышает риск смерти среди людей того же возраста, у которых нет диабета. Определение факторов риска смертельных исходов при диабете необходимо с целью разработки мер профилактики высокой и ранней смертности, а также для увеличения продолжительности ремиссий и предупреждения развития осложнений при СД II.

Соблюдение необходимых и простых мер по поддержанию здорового образа жизни (ЗОЖ), по рекомендациям ВОЗ, может уменьшить бремя СД или отсрочить его развитие. Комбинация унаследованных, экологических и поведенческих факторов приводит к метаболическому синдрому [70] и, в конечном итоге, к началу СД II. Эксперты ВОЗ подчёркивают, что, благодаря здоровому питанию, регулярной физической активности умеренного характера, поддержанию массы тела в пределах физиологической нормы и воздержанию от вредных привычек, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, можно предупредить или отсрочить СД II и его осложнения. Своевременная диагностика и корректное лечение [71-74] с соблюдением вышеперечисленных рекомендаций ВОЗ значительно улучшают состояние больных диабетом и на долгое время сохраняют трудоспособность⁹.

8 Global data on visual impairments 2010. Geneva, World Health Organization, 2012

9 Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.

10 «Программа улучшения жизни пациентов с сахарным диабетом» (www.novonordisk.com/ апрель 2015 г.)

7 Мировая статистика здравоохранения 2012. Доклад ВОЗ. 2013, 1-180. Доступно по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/8/9789244564448_rus.pdf

ЗАТРАТЫ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ СД

По данным Международной Федерации Диабета² расходы здравоохранения на борьбу с СД составили 10,8% от общих затрат на здравоохранение в 2013 г. во всём мире. Подавляющее большинство стран затратило на борьбу с СД от 5% до 18% от общего объёма затрат на здравоохранение, включая как расходы системы здравоохранения, так и личные расходы больных и их семей. В целом, затраты всемирного здравоохранения на лечение диабета и профилактику его осложнений по всем странам составили около 548 млрд. долларов США, что в расчёте на одного человека составило в среднем 1437 долларов США.

Однако следует отметить, что объём расходов значительно колеблется в разных странах. Основная масса общих затрат всемирного здравоохранения (36%) приходится на США. Таким образом, на одного больного СД в США затрачивается около 6 тысяч долларов, тогда как в странах с низким и средним уровнем доходов, где проживает большинство людей с СД (80%), приходится в среднем 356 долларов США в год, в Таджикистане – 87 долларов, а в отдельных странах Африки ниже 30 долларов в год на одного больного СД². Ожидается, что к 2035 году экономические затраты на лечение СД существенно превысят 600 млрд. долларов.

Таким образом, лечение СД и его осложнений требует больших экономических затрат как для самих пациентов и их семей, так и для систем здравоохранения и социальной защиты каждой

страны. Так, например, исследование проблематики «Программа улучшения жизни пациентов с сахарным диабетом»¹⁰ содержит данные о состоянии СД в России. В документе указывается, что 9-10 миллионов россиян имеют СД, из них заболевание диагностировано только у 4 млн. В Программе подчёркивается, что диабет является пожизненным состоянием. 85% пациентов с СД не достигают целей терапии, лишь 8% живут без осложнений. Указывается, что уже на момент постановки диагноза до 50% пациентов имеют осложнения микрососудистого характера. Затраты на лечение больных СД в целом по России составили 12,5 млн. долларов США в 2015 году, из них 91% прямых затрат связаны с лечением осложнений СД.

Контроль за умеренным содержанием глюкозы и липидов в крови, кровяного давления, уход за ногами, скрининг на ретинопатию, выявление ранних признаков болезней почек, исключение алиментарных факторов риска, позволяют сэкономить расходы и являются практически осуществимыми.

Эпиднадзор по борьбе с диабетом, осуществляемый ВОЗ в партнёрстве с Международной Федерацией Диабета, призван стимулировать и поддерживать принятие эффективных мер по предупреждению СД и его осложнений. Однако, к сожалению, разработанные на сегодняшний день нормы и стандарты по борьбе с СД, обеспечение осведомлённости населения о глобальной эпидемии, научные руководящие принципы контроля над СД не способны в полной мере уменьшить масштабы данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова НС. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):12-21
2. Балаболкин МИ. *Диабетология*. Москва, РФ: Медицина; 2002. 672 с.
3. Бест Ч. Основные периоды в истории изучения диабета. В: Уильямсон Р. (ред.) *Диабет*. Москва, РФ: Медицина; 1964. с. 64-193.
4. Бест Ч. *Сахарный диабет*. Рига, Латвия: Знание; 1989. 10 с.
5. Костяков СЕ, Демяненко АН. Исторические предпосылки открытия инсулина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2013;3(12):90-7.
6. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemperament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician*. 2016;8(12):3378.
7. Haji AA, Nuraliev Yu, Habbasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo (from the perspective of the medical system of Avicenna and Evidence-Based Medicine)*. Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.
8. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 12. *Канон врачебной науки. Книга первая*. Душанбе, РТ: Дониш; 2010. 735 с.
9. Abu-Asab M, Amri H, Micozzi M. *Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care*. Rochester, Vermont: Healing Art Press; 2013. 462 p.
10. Нуралиев ЮН. *Медицинская система Ибн Сины (Авиценны)*. Душанбе, РТ: Дониш; 2005. 300 с.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1-112.
12. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl.):82-4.

REFERENCES

1. Asfandiyarova NS. Smertnost' pri sakharnom diabete 2 tipa [Type 2 diabetes mortality]. *Sakharniy diabet*. 2015;18(4):12-21.
2. Balabolkin MI. *Diabetologiya [Diabetology]*. Moscow, RF: Meditsina; 2002. 672 p.
3. Best Ch. Osnovnye periody v istorii izucheniya diabeta. V: Williamson R. (red.) *Diabet* [The main periods in the history of the study of diabetes]. In: Williamson R. (ed.) *Diabetes*. Moscow, RF: Meditsina; 1964. p. 64-193.
4. Best Ch. *Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]*. Riga, Latvia: Znanie; 1989. 10 p.
5. Kostikov SE, Demyanenko AN. Istoricheskie predposylki otkrytiya insulina [Historical background to the discovery of insulin]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2013;3:90-7.
6. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemperament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician*. 2016;8(12):3378.
7. Haji AA, Nuraliev Yu, Habbasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo (from the perspective of the medical system of Avicenna and Evidence-Based Medicine)*. Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.
8. Abu Ali ibn Sina (Avitsenna). Sochineniya. Kanon vrachebnoy nauki. *Kniga pervaya*. T. 12 [Writings. Canon of Medicine. Book one. Vol. 12]. Dushanbe, RT: Donish; 2010. 735 p.
9. Abu-Asab M, Amri H, Micozzi M. *Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care*. Rochester, Vermont: Healing Art Press; 2013. 462 p.
10. Nuraliev YuN. *Meditsinskaya sistema Ibn Siny (Avitsenny) [Medical system of Ibn Sina (Avicenna)]*. Dushanbe, RT: Donish; 2005. 300 p.
11. Dedov II, Shestakova MV. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nim sakharnym diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. *Sakharniy diabet*. 2017;20(1S):1-112.
12. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl.):82-4.

13. Михайличенко ВЮ, Столяров СС. Роль инсулярных и контринсулярных гормонов в патогенезе аллоксанового сахарного диабета у крыс в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4:485.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med*. 2002;19:1-17.
15. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13.
16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. Обновлённые клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААЕ) и Американского колледжа эндокринологов (АЕ), 2015. *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2015;4(4):17-21.
17. Мамедов МН, Поддубская ЕА, Ковригина МН, Угурчиева ЗО, Дигигова РТ. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(1):81-7.
18. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic β cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:288-309.
19. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 2): S113-S119.
20. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):109.
21. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*. 2011;91(2):733-94.
23. Ghezzi Ch, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97.
24. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2008;14(6):782-90.
25. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;121:204-14.
26. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):271-8.
27. Киселёва ТЛ, Смирнова ЮА, Блинков ИЛ, Дронова МА, Цветаева ЕВ. *Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: справочник практического врача*. Москва, РФ: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов; 2010. 592 с.
28. Куркина АВ. *Флавоноиды фармакопейных растений*. Самара, РФ: ООО «Офорт». 2012. 290 с.
29. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Измерова НИ. *Детоксикационное питание*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с.
30. Шепелев АП, Шовкун ЛА. *Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии*. Ростов-на-Дону, РФ: РостГМУ; 2012. 363 с.
31. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
32. Микаелян НР, Нгуен ХЗ, Микаелян АА. Нарушение обмена жирных кислот при ожирении и сахарном диабете 2-го типа у женщин с инсулинорезистентностью. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(6): 28-32.
33. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, et al. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(9):E1134-E1141.
13. Mikhaylichenko VYu, Stolyarov SS. Rol' insulyarnykh i kontrinsulyarnykh gormonov v patogeneze alloksanovogo sakharnogo diabeta u krysv v eksperimente [The role of insular and contra-insular hormones in the pathogenesis of alloxan diabetes in rats in an experiment]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4:485.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med*. 2002;19:1-17.
15. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13.
16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. Obnovlyonnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sakharnogo diabeta Amerikanskoj assotsiatsii klinicheskikh endokrinologov (AAE) i Amerikanskogo koledzha endokrinologov (AE) [Updated clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes by the American Association of Clinical Endocrinologists (AAE) and the American College of Endocrinologists (ACE)]. *Diabet. Ozhirinnya. Metabolichnyy sindrom*. 2015;4(4):17-21.
17. Mamedov MN, Poddubskaya EA, Kovrigina MN, Ugurchieva ZO, Digigova RT. Pervichnaya profilaktika sakharnogo diabeta: korrektsiya rannikh narusheniy uglevodnogo obmena v kardiologicheskoy praktike [Primary prevention of diabetes: correction of early disorders of carbohydrate metabolism in cardiology practice]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012;8(1):81-7.
18. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic β cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:288-309.
19. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 2): S113-S119.
20. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):109.
21. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*. 2011;91(2):733-94.
23. Ghezzi Ch, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97.
24. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2008;14(6):782-90.
25. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;121:204-14.
26. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):271-8.
27. Kiseleva TL, Smirnova YuA, Blinkov IL, Dronova MA, Tsvetaeva EV. *Kratkaya entsiklopediya sovremennoy fitoterapii s osnovami gomeopatii: spravochnik prakticheskogo vracha [A brief encyclopedia of modern herbal medicine with the basics of homeopathy: a practitioner's guide]*. Moscow, RF: Isd-vo Professional'noy assotsiatsii naturoterapevtov; 2010. 592 p.
28. Kurkina AV. *Flavonoidy farmakopeynykh rasteniy [Flavonoids of pharmacopoeial medicinal plants]*. Samara, RF: ООО «Ofort»; 2012. 290 p.
29. Pilat TL, Kuzmina LP, Izmerova NI. *Detoksikatsionnoe pitaniye [Detox nutrition]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 688 p.
30. Shepelev AP, Shovkun LA. *Perikisnoe okislenie lipidov i sistema antioksidantov v norme i pri patologii [Lipid peroxidation and the antioxidant system in normal and pathological conditions]*. Rostov-na-Donu, RF: RostGMU; 2012. 363 p.
31. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
32. Mikaelyan NP, Nguen KhZ, Mikaelyan AA. Narusheniye obmena zhirnykh kislot pri ozhireniy i sakharnom diabete 2 tipa u zhenshchin s insulinorezistentnost'yu [Impaired fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes in women with insulin resistance]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;21(6):28-32.
33. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, et al. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(9):E1134-E1141.

34. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745-58.
35. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain-liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
36. Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, De Natale C, Giacco R, Bozzetto L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(5):e110-e114.
37. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(7):919-33.
38. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(9):1601-7.
39. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(4):306-15.
40. Kolka CM, Richey JM, Castro AVB, Broussard JL, Ionut V, Bergman RN. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11):E1001-E1009.
41. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
42. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
43. DeClercq V, d'Eon B, McLeod RS. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(9):1123-33.
44. Вербовой АФ, Морковских НВ. Маркёры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011;3:37-42.
45. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет*. Москва, РФ: Универсум Паблишинг; 2003. 455 с.
46. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):472-82.
47. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels. *Diabetes*. 2017;66(9):2472-82.
48. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74.
49. Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada D, Ramkumar K. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(02):223-46.
50. Рябченко АЮ, Долгов АМ, Денисов ЕН, Аптикеева НВ, Туманова НГ. Маркёры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов. *Доктор.РУ*. 2016;4:22-5.
51. Соболева ГН, Федулов ВК, Самко АН, Левицкий ИВ, Рогоза АН, Балахонova ТВ, Карпов ЮА. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:54-8.
52. Инжутова АИ, Салмина АБ, Петрова ММ. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145(6):648-51.
53. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):57-67.
54. Зубаиров ДМ, Зубаирова ЛД. *Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с.
34. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745-58.
35. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain-liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
36. Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, De Natale C, Giacco R, Bozzetto L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(5):e110-e114.
37. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(7):919-33.
38. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(9):1601-7.
39. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(4):306-15.
40. Kolka CM, Richey JM, Castro AVB, Broussard JL, Ionut V, Bergman RN. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11):E1001-E1009.
41. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
42. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
43. DeClercq V, d'Eon B, McLeod RS. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(9):1123-33.
44. Verbovoy AF, Morkovskich NV. Markyory endokrinnoy sistemy i vospaleniya kak prognosticheskie faktory riska razvitiya sosudistykh oslozhneniy pri sakharnom diabete 2 tipa [Markers of the endocrine system and inflammation as prognostic risk factors for the development of vascular complications in type 2 diabetes]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2011;3:37-42.
45. Dedov II, Shestakova MV. *Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]*. Moscow, RF: Universum Publishing; 2003. 455 p.
46. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):472-82.
47. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels. *Diabetes*. 2017;66(9):2472-82.
48. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74.
49. Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada D, Ramkumar K. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(02):223-46.
50. Ryabchenko AYU, Dolgov AM, Denisov EN, Aptikeeva NV, Tumanova NG. Markyory disfunktsii endoteliya pri ishemicheskom insul'te v zavisimosti ot ego patogeneticheskikh podtipov [Markers of endothelial dysfunction in ischemic stroke depending on its pathogenetic subtypes]. *Doktor. RU*. 2016;4:22-5.
51. Soboleva GN, Fedulov VK, Samko AN, Levitskiy IV, Rogoza AN, Balakhonova TV, Karpov YuA. Prognosticheskoe znachenie disfunktsii endoteliya koronarnykh i plechevoy arterii, traditsionnykh faktorov riska v razvitiy serdechno-sosudistykh oslozhneniy u patsientov s mikroosudistoy stenokardiey [Prognostic value of coronary and brachial artery endothelial dysfunction, traditional risk factors in the development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2017;3:54-8.
52. Inzhutova AI, Salmina AB, Petrova MM. Rol' CD38 v mezhkletochnykh vzaimodeystviyakh pri endotelial'noy disfunktsii [The role of CD38 in intercellular interactions in endothelial dysfunction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008;145(6):648-51.
53. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):57-67.
54. Zubairov DM, Zubairova LD. *Mikrovezikuly v krvi, funktsiya i ikh rol' v tromboobrazovanii [Microvesicles in the blood, function and their role in thrombosis]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 168 p.

55. Кузник БИ. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита, РФ: Экспресс-издательство; 2010. 832 с.
56. Альфонсова ЕВ, Кузник БИ. Влияние метаболического ацидоза на структурную организацию эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2014;10-8:1451-5.
57. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9:434-49.
58. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*. 2016;118:1808-29.
59. Panigrahy SK, Bhatt R, Kumar A. Reactive oxygen species: sources, consequences and targeted therapy in type 2 diabetes. *Journal of Drug Targeting*. 2017;25(2):93-101.
60. Галстян ГР, Гальявич АС, Гринёва ЕН, Гуревич ВС, Ежов МВ, Калашников ВЮ, и др. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):103-6.
61. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312(2):F266-F275.
62. Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab*. 2014;5(4):1000364.
63. Шестакова МВ. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. *Сахарный диабет*. 2008;11(1):97-9.
64. Botnariu G, Bulgaru-Iliescu D. Determinant factors of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: literature review. *Rom J Leg Med*. 2010;18(4):309-14.
65. Рощин ДО, Сабгайда ТП, Евдокшина ГН. Проблема учёта наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;5:1-13.
66. Henry RR. DURATION-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide once weekly (QW) over 6 years in patients with T2DM. *Diabetes*. 2014;63:A247.
67. Home PD. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:179-87.
68. Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118:168-70.
69. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):474-9.
70. Gonzalez-Bulnes A, Astiz S, Ovilo C, Garcia-Contreras C, Vazquez-Gomez M. Nature and nurture in the early-life origins of metabolic syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016;17(7):573-86.
71. Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Сагдиева ШС. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным». *Вестник Авиценны*. 2015;3:151-6.
72. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
73. Куликова НГ, Байтокова РР. Медико-социальные проблемы сахарного диабета. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2011;2:23-4.
74. Хабриев РУ, Маличенко ВС, Маличенко СБ. Проблемы лекарственного обеспечения больных диабетом 2-го типа. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(4):196-200.
55. Kuznik BI. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in normal and pathological conditions]. Chita, RF: Ekspress-izdatel'stvo; 2010. 832 p.
56. Alfonsova EV, Kuznik BI. Vliyanie metabolicheskogo atsidoz na strukturnuyu organizatsiyu endoteliya [The effect of metabolic acidosis on the structural organization of the endothelium]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10-8:1451-5.
57. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9:434-49.
58. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*. 2016;118:1808-29.
59. Panigrahy SK, Bhatt R, Kumar A. Reactive oxygen species: sources, consequences and targeted therapy in type 2 diabetes. *Journal of Drug Targeting*. 2017;25(2):93-101.
60. Galstyan GR, Galyavich AS, Grinyova EN, Gurevich VS, Ezhov MV, Kalashnikov VYu, i dr. Vozmozhnosti lipidsnizhayushchey terapii v uluchshenii prognoza u patsientov s ateroskleroticheskimi serdechno-sosudicnymi zabolevaniyami i sakharnym diabetom: rol' ingibitorov PCSK 9 [The potential of lipid-lowering therapy in improving prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of inhibitors of PCSK9]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(12):103-6.
61. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312(2):F266-F275.
62. Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab*. 2014;5(4):1000364.
63. Shestakova MV. Kommentarii endokrinologa k rekomendatsiyam po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam ESC-EASD 2007 [Endocrinologist's comments on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease recommendations ESC-EASD 2007]. *Sakharnyy diabet*. 2008;11(1):97-9.
64. Botnariu G, Bulgaru-Iliescu D. Determinant factors of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: literature review. *Rom J Leg Med*. 2010;18(4):309-14.
65. Roshchin DO, Sabgayda TP, Evdokushina GN. Problema uchyota nalichiya sakharnogo diabeta pri diagnostike prichin smerti [The problem of accounting for the presence of diabetes in the diagnosis of causes of death]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2012;5:1-13.
66. Henry RR. DURATION-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide once weekly (QW) over 6 years in patients with T2DM. *Diabetes*. 2014;63:A247.
67. Home PD. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:179-87.
68. Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118:168-70.
69. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):474-9.
70. Gonzalez-Bulnes A, Astiz S, Ovilo C, Garcia-Contreras C, Vazquez-Gomez M. Nature and nurture in the early-life origins of metabolic syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016;17(7):573-86.
71. Nuraliev YuN, Sharofova MU, Sagdieva ShS. O sushchnosti i tyazhyolykh posledstviyakh taktiki terapii sakharnogo diabeta po printsipu «podobnoe podobnym» [Essence and severe consequences of therapy tactics of diabetes mellitus by principle «like cures like»]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:151-6.
72. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
73. Kulikova NG, Baytokova RR. Mediko-sotsial'nye problemy sakharnogo diabeta. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2011;2:23-4.
74. Khabriev RU, Malichenko VS, Malichenko SB. Problemy lekarstvennogo obespecheniya bof'nykh diabetom 2-go tipa [The problems of pharmaceutical support of patients with diabetes mellitus type II]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2016;24(4):196-200.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарофова Мижгона Умеджоновна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии
ORCID ID 0000-0002-7155-7194

Сагдиева Шоиста Самаровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; учёный секретарь Института медицины Авиценны и фармакологии
ORCID ID 0000-0002-0595-3666

Юсуфи Саломудин Джаббор, академик Академии медицинских наук Республики Таджикистан, доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по науке и издательской работе, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID 0000-0002-1442-9508

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

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

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шарофова Мижгона Умеджоновна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 229/3

Тел.: +992 (918) 614123

E-mail: mijgona72@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМУ, СШС

Сбор материала: ШМУ, СШС

Анализ полученных данных: ШМУ, СШС, ЮСД

Подготовка текста: ШМУ, СШС

Редактирование: ШМУ, СШС, ЮСД

Общая ответственность: ШМУ

Поступила 24.04.2019

Принята в печать 26.09.2019

И AUTHOR INFORMATION

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology
ORCID ID: 0000-0002-7155-7194

Sagdieva Shoista Samarovna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Scientific Secretary of the Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology
ORCID ID 0000-0002-0595-3666

Yusufi Salomudin Dzhabbor, Academician of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Full Professor, Vice Rector for Science and Publishing, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID 0000-0002-1442-9508

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

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:

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna

Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 229/3 Ayni Street

Tel.: +992 (918) 614123

E-mail: mijgona72@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMU, SShS

Data collection: ShMU, SShS

Analysis and interpretation: ShMU, SShS, YSD

Writing the article: ShMU, SShS

Critical revision of the article: ShMU, SShS, YSD

Overall responsibility: ShMU

Submitted 24.04.2019

Accepted 26.09.2019

ЛОЖНАЯ АНЕВРИЗМА ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ: КРАТКИЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М.Х. МАЛИКОВ¹, О. НЕЪМАТЗОДА², И.К. ГИЁСИЕВ², ХАЙРУЛЛОИ НАЗРИЛЛО², Н.А. МАХМАДКУЛОВА³

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

² Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В статье описывается случай успешного лечения псевдоаневризмы лучевой артерии (ПЛА). Особенностью описываемого случая является то, что в результате получения ранения в области нижней трети предплечья имело место повреждение боковой стенки лучевой артерии; на фоне давящей повязки дефект артерии временно тромбировался, и признаков кровотечения не было. В связи с этим, при проведении первичной хирургической обработки раны хирург не обратил внимания на состояние стенки артерии и наложил глухие швы на кожу. В последующем, из-за возобновления кровотечения, развилась пульсирующая гематома с дальнейшей её трансформацией в ложную аневризму. ПЛА может привести к развитию опасных осложнений – разрыву, кровотечению, инфицированию, компрессии нервных стволов предплечья. Во избежание их развития необходимо во всех случаях устранение ПЛА. В настоящее время предложены миниинвазивные вмешательства: эндоваскулярная эмболизация полости аневризмы спиральями, установка стент-графта в позицию сосудистого дефекта, компрессионный метод, а также пункционная методика путём инъекции тромбина в полость ПЛА под лучевым контролем. Однако опыт их применения показывает, что, несмотря на все их преимущества, открытые операции продолжают оставаться «золотым стандартом» в лечении ПЛА. Авторы статьи также придерживались этой тактики, что позволило добиться хорошего результата.

Ключевые слова: ложная аневризма, лучевая артерия, диагностика, хирургическое лечение.

Для цитирования: Маликов МХ, Неъматзода О, Гиёсиев ИК, Хайруллои Назрилло, Махмадкулова НА. Посттравматическая ложная аневризма лучевой артерии: краткий обзор литературы и описание клинического случая. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):513-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-513-519>.

FALSE ANEURYSM OF THE RADIAL ARTERY: BRIEF LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

M.KH. MALIKOV¹, O. NEMATZODA², I.K. GIYOSIEV², KHAYRULLOI NAZRILLO², N.A. MAKHMADKULOVA³

¹ Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The article describes a case of successful treatment of pseudoaneurysm of the radial artery (PRA). The peculiarity of the described case is that as a result of injury in the lower third of the forearm there was damage to the lateral wall of the radial artery; against the background of the pressure bandage, the artery defect temporarily clotted, and there were no signs of bleeding. In this regard, in the initial surgical treatment of the wound, the surgeon did not pay attention to the condition of the artery wall and put stitches on the skin. Subsequently, due to the resumption of bleeding, a pulsatile hematoma was spread in its further transformation into a false aneurysm. PRA can lead to the development of dangerous complications – rupture, bleeding, infection, compression of nerve trunks of the forearm. In order to avoid their development, it is necessary in all cases to eliminate the PRA. Currently, proposed mini-invasive interventions: endovascular aneurysm embolization, stent-grafting of vascular defect, compression method, as well as puncture technique by injecting thrombin into the cavity of the PRA under X-ray control. However, the experience of their application shows that, despite all their advantages, open operations continue to be the «gold standard» in the treatment of PRA. The authors of the article also adhered to this tactic, which allowed them to achieve a good result.

Keywords: False aneurysm, radial artery, diagnosis, surgical treatment.

For citation: Malikov MKh, Nematzoda O, Giyosiev IK, Khayrulloi Nazrillo, Makhmadkulova NA. Posttraumatica lozhnaya anevrizma luchevoj atrerii: kratkiy obzor literatury i opisaniye klinicheskogo sluchaya [False aneurysm of the radial artery: brief literature review and case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):513-9. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-513-519>.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев аневризмы периферических артерий имеют посттравматический генез и часто развиваются после колото-резаных ранений и рентгеноэндоваскулярных лечебных вмешательств [1-4]. За последнее десятилетие, из-за увеличения частоты конфликтов с применением холодного оружия, участились случаи повреждения периферических артерий с последующим развитием пульсирующей гематомы и ложной аневризмы [5-8]. Кроме того, из-за повсеместного внедрения различных внутриартериальных вмешательств, в основном рентгеноэндо-

васкулярного характера, участились случаи развития ложных аневризм [4, 9, 10, 11]. Обычно после травмы стенки лучевой артерии возникает пульсирующая гематома, которая вовремя распознается и лечится [12, 13]. Однако в 9,5% наблюдений, вследствие различных причин, развивается ложная аневризма, существование которой чревато развитием ряда опасных осложнений, в частности разрыва и кровотечения, инфицирования, тромбоза и дистальной эмболизации с ишемией кровоснабжаемого сегмента конечности [12, 13]. Кроме того, при увеличении размеров аневризмы возможно сдавление сопровождающих

нервов с развитием неврита и потери чувствительной и двигательной активности конечности [14].

Клиническая диагностика посттравматических аневризм лучевой артерии не представляет особых трудностей. В медиальной поверхности предплечья, в проекции лучевой артерии, определяется округлой или овальной формы образование, которое в большинстве случаев выбухает и пульсирует. Также над образованием или вблизи его имеет место рубец кожи от полученного ранения. При надавливании, в случае отсутствия тромбов в его просвете, оно может частично или полностью спадаться. При аускультации над образованием выслушивается систолический шум, а при наличии артериовенозного сообщения между лучевой артерией и сопровождающими венами определяется систолическое дрожание.

Исчерпывающую информацию о топографо-анатомических особенностях аневризмы можно получить при помощи современных визуализирующих лучевых методов исследования, таких как дуплексное сканирование (ДС), рентгено-контрастная и КТ ангиография [3, 15, 16]. В последние годы ДС, из-за широкой доступности и простоты выполнения, приобрело большую популярность и применяется в большинстве специализированных клиник. В ряде случаев после проведения ДС можно получить полную характеристику аневризмы, её стенок, взаимоотношения с соседними структурами, а также информацию о характере и скоростных параметрах кровотока в ней [10, 16].

До конца XX века основным методом лечения ложных аневризм периферических сосудов являлись открытые операции – резекция аневризмы с (или без) восстановлением проходимости сосуда [1, 17]. Развитие технологий способствовало появлению менее инвазивных методов лечения аневризм, к которым относятся эндоваскулярная эмболизация полости аневризмы спиралями, установка стент-графта в проекцию сосудистого дефекта, компрессионный метод лечения без хирургического вмешательства, а также пункционный метод путём инъекции тромбина в полость аневризмы под лучевым контролем и др. Опыт применения вышеуказанных методов в лечении ложных аневризм показал свою эффективность в 50-97,2% случаев; на эти результаты значительно повлияли размеры аневризмы, глубина её расположения в тканях и количество камер в составе самой аневризмы [5, 12, 17-21].

Несмотря на преимущества компрессионного метода лечения ложных аневризм, его эффективность составляет 49-88%, а у каждого двадцатого пациента имеется риск развития острого разрыва аневризмы с кровотечением, эмболии дистального русла или тромбоза артерий [17, 22-24].

Сдерживающими факторами применения эндоваскулярных методов в лечении посттравматических аневризм лучевой артерии являются: ограниченная доступность методики, невозможность последующего использования лучевой артерии для повторных эндоваскулярных вмешательств; закрытие стент-графтов в ближайшем или отдалённом послеоперационном периоде, а также возможная деформация имплантируемых стент-графтов вследствие различных движений в лучезапястном суставе [18, 25-27].

Другим многообещающим методом лечения небольших ложных аневризм лучевой артерии является пункционный метод путём инъекции тромбина в её полость, эффективность которого составляет 90-100% [28, 29]. Однако, согласно данным Bauer P et al. (2014), в 13% случаев после применения этой методики развиваются различные осложнения, в основном – эмбо-

лия, приводящая к ишемии дистального сегмента конечности и возможной её ампутации [29].

Таким образом, несмотря на достижения современной ангио- и рентгеноэндоваскулярной хирургии, проблема лечения ложных аневризм лучевой артерии остаётся до конца нерешённой, так как множество способов коррекции аневризм имеет свои преимущества и недостатки. В связи с этим, приводим пример успешного выполнения резекции ложной аневризмы лучевой артерии с наложением анастомоза конец в конец с применением оптического увеличения и прецизионной техники.

Клинический пример

Пациент СА, 2004 г.р., поступил 15.03.2018 года с жалобами на наличие пульсирующего образования нижней трети правого предплечья. Из анамнеза выяснилось, что 2 декабря 2017 года порезал руку стеклом. Обратился в одну из городских клинических больниц г. Душанбе, где была произведена первичная хирургическая обработка раны. Спустя 3-4 дня после этого появилось опухолевидное образование в области ушитой раны. Пациент обратился повторно по месту первичного оказания помощи, после чего ему была назначена консервативная терапия. Но образование стало пульсировать и увеличиваться в объёме. В последующем, из-за неэффективности лечения и увеличения образования в размерах, пациент был направлен в специализированный сосудистый центр.

При обращении общее состояние больного относительно удовлетворительное. Местно в нижней трети предплечья, в проекции лучевой артерии, имеется слегка инфицированная рана с наличием пульсирующего образования размерами 4×4×3 см, при пальпации над образованием отмечается дрожание (рис. 1), движения в пальцах кисти сохранены (рис. 2), чувствительность не нарушена.

При ДС в проекции дистального сегмента лучевой артерии визуализируется образование с тонкими стенками, размерами 33×31 мм, внутри которого регистрируется извращённый магистральный кровоток (рис. 3). Линейная скорость кровотока в приводящем колене составила 21 см/с, в отводящем – 14 см/с.

На основании анамнеза заболевания, данных ангиологического осмотра и ДС выставлен диагноз: посттравматическая ложная аневризма дистального сегмента правой лучевой артерии.



Рис. 1 Припухлость с изъязвлением кожи нижней трети предплечья



Рис. 2 Движения пальцев не нарушены

Под блокадой плечевого сплетения выполнена аневризмэктомия с восстановлением непрерывности лучевой артерии путём анастомоза «конец в конец». Под оптическим увеличением произведена мобилизация основного ствола лучевой артерии на протяжении с обнажением самой аневризмы (рис. 4). При мобилизации имело место плотное сращение аневризмы с нижележащими тканями, и при дальнейшей ревизии установлено, что она исходит из боковой стенки лучевой артерии (рис. 5).

При дальнейшей мобилизации образования и её полного иссечения (рис. 6.) выявлено, что по боковой стенке артерии имеется травматический дефект размерами 4x3 мм с неровными фестончатыми краями.

Проведена резекция области дефекта артерии в пределах здоровых участков, при этом диастаз составил 2 см (рис. 7). После снятия клипс – ante- и ретроградный кровоток в лучевой артерии удовлетворительный. В результате адекватной мобилизации проксимального и дистального концов лучевой артерии под оптическим увеличением удалось без натяжения сформировать анастомоз «конец в конец». После пуска кровотока – проходимость анастомоза удовлетворительная, деформации нет (рис. 8).

Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. При ДС после операции проходимость линии анастомоза хорошая, на лучевой артерии – магистральный кровоток с ЛСК 22 см/с, ткани вокруг восстановленного сосуда без изменений (рис. 9).

Рис. 4 Мобилизация аневризмы



Рис. 3 Дуплексное сканирование образования

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на улучшение условий оказания медицинской помощи при повреждениях периферических сосудов, частота развития ложных аневризм остаётся на высоком уровне и составляет 0,001%-11,2% [1, 5, 7]. Так, согласно данным Tatli E et al (2015), среди 10324 пациентов, 2652 из которых проводились чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и 7672 – коронароангиография, ложная аневризма лучевой артерии развилась всего лишь у одного пациента – 0,009%! По некоторым данным, общая частота доступ-ассоциированных осложнений составляет 0,44% (45 пациентов) [3]. Схожие данные приводят и Nahalis G et al (2016): у 1600 пациентов, перенёсших ЧКВ, псевдоаневризма лучевой артерии также развилась в одном случае, с развитием её окклюзии и ишемии кисти [4].

Вместе с тем, по другим данным среди ложных аневризм периферических сосудов в большинстве случаев встречается аневризма лучевой артерии, которая обусловлена как проведением внутриартериальных манипуляций с использованием именно этой артерии, так и особой её топографией, так как сосуд находится более поверхностно и часто поражается при ранениях или оперативных вмешательствах [30, 31].

Существование псевдоаневризмы лучевой артерии чревато развитием различных осложнений. Согласно данным Tosti R

Рис. 5 Мобилизация аневризмы

Рис. 6 Вид аневризмы после удаления





Рис. 7 Резецированные концы



Рис. 8 Восстановление лучевой артерии



Рис. 9 ДС восстановленной лучевой артерии: в дистальном сегменте артерии визуализируется магистральный кровоток

et al (2017), тромбоз аневризмы с развитием ишемии развился у 36% пациентов, а неврологические осложнения (карпальный синдром) были отмечены у 9,1% наблюдаемых с большими размерами аневризмы (более 3 см) [16]. Bhuayan SK et al (2016) отмечают, что увеличение размеров аневризмы и развитие осложнений зависят от локализации дефекта стенки лучевой артерии. Авторы описывают клиническое наблюдение, когда аневризма приобрела значительные размеры, спустя 4 года от момента получения травмы, из-за локализации дефекта в тесном пространстве, где имеется множество плотных структур [8].

Клиническая диагностика повреждений лучевой артерии не представляет особых трудностей. Хотя, по данным Temam M et al (2015), во Франции при оказании медицинской помощи пострадавшим с ранениями верхних конечностей основное внимание уделялось ревизии и восстановлению нервных стволов и сухожильно-мышечного аппарата. Такой подход способствовал развитию различных сосудистых осложнений, в том числе ложных аневризм лучевой артерии [32].

Также имеется ряд заболеваний, клинически протекающих под маской аневризмы лучевой артерии, в частности это нейрофиброматоз типа 1 и болезнь Кимура [33]. Однако тщательный опрос пациентов о возможной травме, а также визуальная оценка кожи области образования позволяют определить генез аневризмы.

Для диагностики аневризмы любых локализаций применяют комплекс лучевых методов исследования – ДС, обычную ангиографию, КТ- или МР-ангиографию [15, 34]. Скрининговым методом, позволяющим уточнить как саму аневризму, так и провести её дифференциальную диагностику с другими образованиями является ДС. Возможность неоднократного применения, отсутствие лучевой нагрузки, а также получение информации о скоростных параметрах кровотока делают дуплексное скани-

рование методом выбора при первичной диагностике ложных аневризм лучевой артерии. Кроме того, этим методом контролируется эффект проведённой операции и развитие различных осложнений в послеоперационном периоде.

К рентгенконтрастной или КТ- и МР-ангиографии прибегают при сложных диагностических ситуациях, а также для определения ангиоархитектоники дистального русла с целью выбора тактики лечения.

На сегодняшний день имеется множество методов лечения аневризм лучевой артерии, сравнительная эффективность которых приведена в табл.

Как видно из представленной таблицы, в настоящее время открытые операции продолжают оставаться «золотым» стандартом в лечении ложных аневризм лучевой артерии. Необходимо отметить, что некоторые авторы являются сторонниками применения миниинвазивных методов лечения и прибегают к открытым хирургическим вмешательствам после их неэффективности [35-38]. Вместе с тем, другие авторы рекомендуют, что при отрицательном тесте Аллена нет необходимости в восстановлении непрерывности лучевой артерии, и возможно лигирование последней [3, 32]. Однако следует помнить, что у лиц молодого и среднего возраста лучевая артерия может в последующем понадобиться для выполнения интервенционных вмешательств.

Таким образом, выбор тактики лечения ложных аневризм лучевой артерии зависит от её размеров, локализации и наличия осложнений. Интерес приведённого нами клинического наблюдения состоит в том, что при получении ранения имелось повреждение боковой стенки лучевой артерии, которая на фоне давящей повязки временно тромбировалась, и кровотечение остановилось. В связи с этим, при проведении хирургической обработки раны хирург не обратил внимания на состояние стенки

Таблица Сравнительная эффективность методов лечения аневризм лучевой артерии

Авторы	Метод лечения	Эффективность	Частота осложнений
Raherinantenaina F et al (2017) [5]	Открытые операции	100%	0
Carrafiello G et al (2011) [12]	Стентирование	95,2%	4,8%
Ghanavati R et al (2017) [17]	Инъекция тромбина в полость аневризмы	74,8%	5,2%
Igari K et al (2013) [35]	Открытые операции	100%	0

артерии и наложил глухие швы на кожу. В последующем, из-за возобновления кровотечения, развилась пульсирующая гематома с её последующим увеличением в объёме и формированием ложной аневризмы. Мы оценили это как допущенную на этапах оказания первичной медицинской помощи диагностическую и тактическую ошибку. Наш опыт показывает, что своевременная диагностика и адекватно проведённая операция при ложной

аневризме в условиях специализированного центра сводит риск лигирующих операций к нулю. Однако наличие уже имеющейся инфекции при запоздалом обращении пострадавших, либо высокий риск её развития в послеоперационном периоде вынуждают провести перевязку сосуда и/или применить экстраанатомическое шунтирование в зависимости от гемодинамической значимости поражённой артерии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гаибов АД, Султанов ДД, Садриев ОН. Диагностика и принципы хирургического лечения аневризм ветвей дуги аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10(5):58-63. Available from: <https://doi.org/10.17116/kardio201710558-63>.
2. Patwardhan M, Mehra S, Movahed A, Daggubati R. Vascular complications of percutaneous transradial cardiac catheterization. *Rev Cardiovasc Med*. 2016;17(1-2):76-9.
3. Tatli E, Buturak A, Cakar A, Vatan BM, Degirmencioglu A, Agac TM, et al. Unusual vascular complications associated with transradial coronary procedures among 10,324 patients: case based experience and treatment options. *J Interv Cardiol*. 2015;28(3):305-12. Available from: <https://doi.org/10.1111/joi.12206>.
4. Hahalis G, Tsigkas G, Kakkos S, Panagopoulos A, Tsota I, Davlourous P, et al. Vascular complications following transradial and transulnar coronary angiography in 1600 consecutive patients. *Angiology*. 2016;67(5):438-43. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003319715592095>.
5. Raheerintanaina F, Rakotorahalahy RAL, Andrianandraina MCG, RakotoRatsimba HN, Rajaonahary TMA. Management of traumatic and iatrogenic arterial pseudoaneurysms in a tropical environment. *J Med Vasc*. 2017;42(6):338-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2017.09.003>.
6. Ratschiller T, Müller H, Schachner T, Zierer A. Pseudoaneurysm of the radial artery after a bicycle fall. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(5):395-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/1538574418764058>.
7. Djuricic G, Milosevic Z, Radovic T, Dasic I, Alempijevic D, Sopta J. A posttraumatic pseudoaneurysm of the left radial artery as a result of a stab wound in an 8-year-old girl. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018; 14(3):406-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12024-018-9975-9>.
8. Bhuyan SK, Dey S, Baruah PK, Bordoloi BJ. A Pseudoaneurysm of a peripheral artery arising four years after trauma to a limb: a case report. *JBJS Case Connect*. 2016;6(1):e71-e75. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.0.00127>.
9. Patel KN, Gandhi SP, Sutariya HC. Radial artery pseudoaneurysm: A rare complication after a single arterial puncture for blood-gas analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):622-6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0972-5229.192066>.
10. Alerhand S, Apakama D, Nevel A, Nelson BP. Radial artery pseudoaneurysm diagnosed by point-of-care ultrasound five days after transradial catheterization: A case report. *World J Emerg Med*. 2018;9(3):223-6. Available from: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.010>.
11. Paxiuta J, Lobão MJ, Carvalho L. Radial artery pseudoaneurysm: rare complication of a frequent procedure. *BMJ Case Rep*. 2017;10:2016218313. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218313>.
12. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Fontana F, Recaldini C, Piacentino F, et al. Percutaneous treatment of traumatic upper-extremity arterial injuries: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):34-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.09.015>.
13. Hachem K, Kfoury J, Tohmé J, Chalhoub V. Rupture of an infected radial artery false aneurysm. *Can J Anaesth*. 2017;64(1):92-3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0737-4>.
14. Stocker RL, Kosak D. Compression of the ulnar nerve at Guyon's canal caused by a pseudoaneurysm of the ulnar artery following trauma. *Handchir Mikrochir PlastChir*. 2012;44(1):51-4. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301916>.
15. Гаибов АД, Мухаммадиева ХС, Калмыков ЕЛ, Баратов АК, Садриев ОН. Возможности лучевой диагностики окклюзионно-стенотических пора-
1. Gaibov AD, Sultanov DD, Sadriev ON. Diagnostika i printsipy khirurgicheskogo lecheniya anevrism vetvey dugi aorty [Diagnosis and surgical treatment of supra-aortic vessels aneurysms]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2017;10(5):58-63. Available from: <https://doi.org/10.17116/kardio201710558-63>.
2. Patwardhan M, Mehra S, Movahed A, Daggubati R. Vascular complications of percutaneous transradial cardiac catheterization. *Rev Cardiovasc Med*. 2016;17(1-2):76-9.
3. Tatli E, Buturak A, Cakar A, Vatan BM, Degirmencioglu A, Agac TM, et al. Unusual vascular complications associated with transradial coronary procedures among 10,324 patients: case based experience and treatment options. *J Interv Cardiol*. 2015;28(3):305-12. Available from: <https://doi.org/10.1111/joi.12206>.
4. Hahalis G, Tsigkas G, Kakkos S, Panagopoulos A, Tsota I, Davlourous P, et al. Vascular complications following transradial and transulnar coronary angiography in 1600 consecutive patients. *Angiology*. 2016;67(5):438-43. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003319715592095>.
5. Raheerintanaina F, Rakotorahalahy RAL, Andrianandraina MCG, RakotoRatsimba HN, Rajaonahary TMA. Management of traumatic and iatrogenic arterial pseudoaneurysms in a tropical environment. *J Med Vasc*. 2017;42(6):338-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2017.09.003>.
6. Ratschiller T, Müller H, Schachner T, Zierer A. Pseudoaneurysm of the radial artery after a bicycle fall. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(5):395-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/1538574418764058>.
7. Djuricic G, Milosevic Z, Radovic T, Dasic I, Alempijevic D, Sopta J. A posttraumatic pseudoaneurysm of the left radial artery as a result of a stab wound in an 8-year-old girl. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018; 14(3):406-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12024-018-9975-9>.
8. Bhuyan SK, Dey S, Baruah PK, Bordoloi BJ. A Pseudoaneurysm of a peripheral artery arising four years after trauma to a limb: a case report. *JBJS Case Connect*. 2016;6(1):e71-e75. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.0.00127>.
9. Patel KN, Gandhi SP, Sutariya HC. Radial artery pseudoaneurysm: A rare complication after a single arterial puncture for blood-gas analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):622-6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0972-5229.192066>.
10. Alerhand S, Apakama D, Nevel A, Nelson BP. Radial artery pseudoaneurysm diagnosed by point-of-care ultrasound five days after transradial catheterization: A case report. *World J Emerg Med*. 2018;9(3):223-6. Available from: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.010>.
11. Paxiuta J, Lobão MJ, Carvalho L. Radial artery pseudoaneurysm: rare complication of a frequent procedure. *BMJ Case Rep*. 2017;10:2016218313. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218313>.
12. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Fontana F, Recaldini C, Piacentino F, et al. Percutaneous treatment of traumatic upper-extremity arterial injuries: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):34-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.09.015>.
13. Hachem K, Kfoury J, Tohmé J, Chalhoub V. Rupture of an infected radial artery false aneurysm. *Can J Anaesth*. 2017;64(1):92-3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0737-4>.
14. Stocker RL, Kosak D. Compression of the ulnar nerve at Guyon's canal caused by a pseudoaneurysm of the ulnar artery following trauma. *Handchir Mikrochir PlastChir*. 2012;44(1):51-4. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301916>.
15. Gaibov AD, Mukhammadieva KhS, Kalmykov EL, Baratov AK, Sadriev ON. Vozmozhnosti luchevoy diagnostiki okklyuzionno-stenoticheskikh porazheniy ar-

- жений артерий нижних конечностей. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2016; 3:3-11.
16. Tosti R, Özkan S, Schainfeld RM, Eberlin KR. Radial artery pseudoaneurysm. *J Hand Surg Am*. 2017; 42(4):295.e1-295.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2017.01.024>.
 17. Ghanavati R, Arab Ahmadi M, Behnam B. Successful nonsurgical treatment of a radial artery pseudoaneurysm following transradial coronary angiography. *J Tehran Heart Cent*. 2017; 12(2):82-4.
 18. Tsiafoutis I, Zografos T, Koutouzis M, Katsivas A. Percutaneous endovascular repair of a radial artery pseudoaneurysm using a covered stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(11):e91-e92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.047>.
 19. Jargiełło T, Sobstyl J, Świątłowski Ł, Kuczyńska M, Kuklik E, Sojka M, et al. Ultrasound-guided thrombin injection in the management of pseudoaneurysm after percutaneous arterial access. *J Ultrason*. 2018;18:85-9. Available from: <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0012>.
 20. Moussa Pacha H, Alraies MC, Soud M, Bernardo NL. Minimally invasive intervention of radial artery pseudoaneurysm using percutaneous thrombin injection. *Eur Heart J*. 2018;39(3):257. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx592>.
 21. Sessa M, Tonni D, Salsi D, Bodini FC, Michieletti E, Cuda D. Management of radial artery pseudoaneurysm in radial forearm free flap: case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2018;14(1):10-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.08.021>.
 22. Joseph V, Sambhaji C, Prakashini K. Radial artery pseudoaneurysm managed by prolonged ultrasound-guided compression repair and aided by interval application of compression device. *Australas Med J*. 2013;6(4):192-5. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1677>.
 23. Ceccanti S, Frediani S, Andreoli GM, Giannini L, Ferro R, Cozzi DA. Effective compression bandage for repair of a complicated radial artery pseudoaneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(5):1319.e9-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.12.006>.
 24. Nazer B, Boyle A. Treatment of recurrent radial artery pseudoaneurysms by prolonged mechanical compression. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(7):358-9.
 25. Babunashvili AM, Pancholy SB, Kartashov DS. New technique for treatment of postcatheterization radial artery pseudoaneurysm. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(3):393-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ccd.26717>.
 26. Nough H, Bagherinasab M, Emami M, Sarebanhassanabadi M, Hadiani L. Endovascular treatment of post-traumatic pseudoaneurysms of ulnar and radial artery. *Acta Med Iran*. 2014;52(11):865-7.
 27. Маликов МХ, Давлатов АА, Ибрагимов ЭК, Камолов АН, Каримзаде ГД, Махмадқулова НА, Хайруллои Н, Мирзобеков ХФ. Реконструктивная хирургия сочетанных повреждений верхних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2018;20(4):410-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-410-415>.
 28. Cauchi MP, Robb PM, Zemple RP, Ball TC. Radial artery pseudoaneurysm: a simplified treatment method. *J Ultrasound Med*. 2014;33(8):1505-9. Available from: <https://doi.org/10.7863/ultra.33.8.1505>.
 29. Bauer P, Koshty A, Hamm CW, Gündüz D. Ultrasound guided percutaneous thrombin injection in a radial artery pseudoaneurysm following percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(12):1022-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0744-9>.
 30. Calotta NA, Gornet ME, McCarthy EF, Magid D, Deune EG. Radial artery pseudoaneurysm with aberrant radial artery anatomy: an unusual presentation of flexor tenosynovitis. *J Hand Microsurg*. 2016;8(3):170-4. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597552>.
 31. Clerico C, Benatar M, Dumontier C. Radial artery pseudoaneurysm: a rare complication after arthroscopic treatment of a volar wrist ganglion in a hemophilia patient. *Chir Main*. 2014;33(5):361-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.main.2014.07.003>.
 32. Temam M, Abadie O, Chetboun A, Mamane W. Pseudoaneurysm of the radial artery in the hand. *J Mal Vasc*. 2015;40(1):53-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2014.12.006>.
 33. Picard C, Belot A, Long A, Rouviere O, Chotel F, Dijoud F, et al. Kimura disease mimicking an aneurysm of the radial artery. *J Pediatr*. 2015;167(5):1166-6.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.069>.
 34. Гаибов АД, Неъматзода О, Султанов ДД, Курбанов НР, Абдусаматов КА, Гаибова ЗВ. Редкий вариант развития ложной аневризмы нижней ягодичной артерии. *Вестник Авиценны*. 2017;19(4):571-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-571-575>.
 35. teriy nizhnikh konechnostey [Radial diagnostics capabilities of occlusive-stenotic lesions of the lower limb arteries]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana*. 2016;3:3-11.
 36. Tosti R, Özkan S, Schainfeld RM, Eberlin KR. Radial artery pseudoaneurysm. *J Hand Surg Am*. 2017; 42(4):295.e1-295.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2017.01.024>.
 37. Ghanavati R, Arab Ahmadi M, Behnam B. Successful nonsurgical treatment of a radial artery pseudoaneurysm following transradial coronary angiography. *J Tehran Heart Cent*. 2017; 12(2):82-4.
 38. Tsiafoutis I, Zografos T, Koutouzis M, Katsivas A. Percutaneous endovascular repair of a radial artery pseudoaneurysm using a covered stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(11):e91-e92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.047>.
 39. Jargiełło T, Sobstyl J, Świątłowski Ł, Kuczyńska M, Kuklik E, Sojka M, et al. Ultrasound-guided thrombin injection in the management of pseudoaneurysm after percutaneous arterial access. *J Ultrason*. 2018;18:85-9. Available from: <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0012>.
 40. Moussa Pacha H, Alraies MC, Soud M, Bernardo NL. Minimally invasive intervention of radial artery pseudoaneurysm using percutaneous thrombin injection. *Eur Heart J*. 2018;39(3):257. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx592>.
 41. Sessa M, Tonni D, Salsi D, Bodini FC, Michieletti E, Cuda D. Management of radial artery pseudoaneurysm in radial forearm free flap: case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2018;14(1):10-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.08.021>.
 42. Joseph V, Sambhaji C, Prakashini K. Radial artery pseudoaneurysm managed by prolonged ultrasound-guided compression repair and aided by interval application of compression device. *Australas Med J*. 2013;6(4):192-5. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1677>.
 43. Ceccanti S, Frediani S, Andreoli GM, Giannini L, Ferro R, Cozzi DA. Effective compression bandage for repair of a complicated radial artery pseudoaneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(5):1319.e9-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.12.006>.
 44. Nazer B, Boyle A. Treatment of recurrent radial artery pseudoaneurysms by prolonged mechanical compression. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(7):358-9.
 45. Babunashvili AM, Pancholy SB, Kartashov DS. New technique for treatment of postcatheterization radial artery pseudoaneurysm. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(3):393-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ccd.26717>.
 46. Nough H, Bagherinasab M, Emami M, Sarebanhassanabadi M, Hadiani L. Endovascular treatment of post-traumatic pseudoaneurysms of ulnar and radial artery. *Acta Med Iran*. 2014;52(11):865-7.
 47. Malikov MKH, Davlatov AA, Ibragimov EK, Kamolov AN, Karimzade GDzh, Makhmadkulova NA, Khayrulloi Narzillo, Mirzobekov KhF. Rekonstruktivnaya khirurgiya sochetannykh povrezhdeniy verkhnikh konechnostey [Reconstructive surgery of combined injuries of the upper limbs]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):410-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-410-415>.
 48. Cauchi MP, Robb PM, Zemple RP, Ball TC. Radial artery pseudoaneurysm: a simplified treatment method. *J Ultrasound Med*. 2014;33(8):1505-9. Available from: <https://doi.org/10.7863/ultra.33.8.1505>.
 49. Bauer P, Koshty A, Hamm CW, Gündüz D. Ultrasound guided percutaneous thrombin injection in a radial artery pseudoaneurysm following percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(12):1022-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0744-9>.
 50. Calotta NA, Gornet ME, McCarthy EF, Magid D, Deune EG. Radial artery pseudoaneurysm with aberrant radial artery anatomy: an unusual presentation of flexor tenosynovitis. *J Hand Microsurg*. 2016;8(3):170-4. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597552>.
 51. Clerico C, Benatar M, Dumontier C. Radial artery pseudoaneurysm: a rare complication after arthroscopic treatment of a volar wrist ganglion in a hemophilia patient. *Chir Main*. 2014;33(5):361-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.main.2014.07.003>.
 52. Temam M, Abadie O, Chetboun A, Mamane W. Pseudoaneurysm of the radial artery in the hand. *J Mal Vasc*. 2015;40(1):53-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2014.12.006>.
 53. Picard C, Belot A, Long A, Rouviere O, Chotel F, Dijoud F, et al. Kimura disease mimicking an aneurysm of the radial artery. *J Pediatr*. 2015;167(5):1166-6.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.069>.
 54. Gaibov AD, Nematzoda O, Sultanov DD, Kurbanov NR, Abdusamadov KA, Gaibova ZV. Redkiy variant razvitiya lozhnoy anevrizmy nizhney yagodichnoy arterii [Rare case of inferior gluteal artery false aneurysm formation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-571-575>.

35. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Jibiki M, Inoue Y. Surgical treatment of aneurysms in the upper limbs. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(3):637-41. Available from: <https://doi.org/10.3400/avd.0a.13-00024>.
36. Iłzecki M, Zubilewicz T, Przywara S, Wojtak A, Kęsik JJ, Olejniczak-Nowakowska M, et al. Efficacy evaluation of bio trombina® 400 in mini mall y invasive treatment of complications (pseudoaneurysms), after venipuncture for diagnostic purposes. Authors' own experience – case study of 38 patients. *Pol Przegl Chir.* 2014;86(8):359-63. Available from: <https://doi.org/10.2478/pjs-2014-0064>.
37. Султанов ДД, Усманов НУ, Курбанов УА, Баратов АК, Курбанов НР. Хирургическая тактика при травматических повреждениях артерий голени. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2003;9(2):111-7.
38. Гаибов АД, Камолов АН, Шарипов МА, Калмыков ЕЛ. Хирургическая тактика при ятрогенной травме сосудов и её последствиях. *Аннали хирургии.* 2009;2:35-9.
35. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Jibiki M, Inoue Y. Surgical treatment of aneurysms in the upper limbs. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(3):637-41. Available from: <https://doi.org/10.3400/avd.0a.13-00024>.
36. Iłzecki M, Zubilewicz T, Przywara S, Wojtak A, Kęsik JJ, Olejniczak-Nowakowska M, et al. Efficacy evaluation of bio trombina® 400 in mini mall y invasive treatment of complications (pseudoaneurysms), after venipuncture for diagnostic purposes. Authors' own experience – case study of 38 patients. *Pol Przegl Chir.* 2014;86(8):359-63. Available from: <https://doi.org/10.2478/pjs-2014-0064>.
37. Sultanov DD, Usmanov NU, Kurbanov UA, Baratov AK, Kurbanov NR. Khirurgicheskaya taktika pri travmaticheskikh povrezhdeniyakh arteriy goleni [Surgical management of traumatic injuries to the tibial arteries]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2003;9(2):111-7.
38. Gaibov AD, Kamolov AN, Sharipov MA, Kalmykov EL. Khirurgicheskaya taktika pri yatrogennoy travme sosudov i yeyo posledstviyakh [Surgical approach for vascular iatrogenic injury and its consequences]. *Annali khirurgii [Annals of surgery]*. 2009; 2:35-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маликов Мирзобадал Халифаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-7816-5521
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

Неъматзода Окилджон, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0001-6857-6653
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Гиёсиев Иброхим Калониддинович, рентгенэндоваскулярный хирург, соискатель, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0003-0709-1446

Хайруллои Назрилло, аспирант, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0001-6030-858X

Махмадқулова Нигора Ахтамовна, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-4269-6611

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:

Неъматзода Окилджон
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33
Тел.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: MMX
Сбор материала: ГИК, ХН, МНА
Анализ полученных данных: ГИК
Подготовка текста: НО, МНА
Редактирование: MMX, НО
Общая ответственность: MMX

Поступила 22.05.2019
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Malikov Mirsobadal Khalifaevich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-7816-5521
E-mail: mmirzobadal@mail.ru

Nematzoda Okildzhon, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
ORCID ID: 0000-0001-6857-6653
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Giyosiev Ibrokhim Kaloniddinovich, Endovascular Surgeon, Applicant, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
ORCID ID: 0000-0003-0709-1446

Khayrulloi Nazrillo, Postgraduate Student, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
ORCID ID: 0000-0001-6030-858X

Makhmadkulova Nigora Akhtamovna, Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-4269-6611

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
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:

Nematzoda Okildzhon
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 33 Sanoi street
Tel.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MMKh
Data collection: GIK, KhN, MNA
Analysis and interpretation: GIK
Writing the article: NO, MNA
Critical revision of the article: MMKh, NO
Overall responsibility: MMKh

Submitted 22.05.2019
Accepted 26.09.2019

**ХАМИДОВ НАБИДЖОН ХАМИДОВИЧ**

*член-корр. АН Республики Таджикистан, доктор медицинских наук,
профессор*

85 лет со дня рождения

6 сентября 2019 года исполнилось 85 лет со дня рождения известного учёного и педагога, одного из основателей кафедры внутренних болезней № 2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, член-корр. АН РТ, доктора медицинских наук, профессора Хамидова Набиджона Хамидовича.

Хамидов Н.Х. в 1951 г. с «золотой медалью» окончил среднюю школу. В 1951 поступил в Таджикский государственный медицинский институт 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 участковую больницу. Клиническую ординатуру прошёл на кафедре факультетской терапии ТГМУ, 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 лечением¹³¹». После возвращения из аспирантуры работает в ТГМУ им. Абуали ибни Сино сначала ассистентом, затем доцентом. С 1974 по 2010 г.г. заведовал кафедрой внутренних болезней № 2. С 2010 года по настоящее время является профессором этой кафедры. С 1973 по 1978 г.г. являлся деканом по подготовке интернов и клинических ординаторов ТГМУ.

В течение определённого периода Н.Х. Хамидов занимался проблемами эндокринологии и гематологии. Одновременно заведовал гематологическим отделением, открытым при его непосредственном руководстве (1966 г.). Он одним из первых в республике широко внедрил метод стерильной пункции в диагностике заболеваний системы крови.

На протяжении длительного времени Набиджон Хамидович активно занимается проблемой артериальной гипертензии. Изучены некоторые 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 гипертонии. Предложенная ими классификация систолической артериальной гипертонии до настоящего времени применяется в клинической практике во многих странах постсоветского пространства. 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 гипертония 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. 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. На сегодняшний день под руководством Н.Х. Хамидова по избранной теме 3 соискателя кафедры успешно прошли первичную экспертизу на межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам, которая рекомендовала указанные работы к защите.

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. Хамидов Н.Х. – член диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «внутренние болезни», является активным членом редакционной коллегии журнала «Вестник Авиценны».

В настоящее время Хамидов Набиджон Хамидович находится в расцвете сил и энергии, остаётся образцом для подражания для своих учеников и коллег.

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!



АСАДУЛЛАЕВ САМАД ХИДОЯТОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор

80 лет со дня рождения

9 сентября 2019 года исполнилось 80 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Асадуллаева Самада Хидоятовича.

Асадуллаев С.Х. родился 9 сентября 1939 года в г. Самарканде Узбекской ССР. В 1963 году окончил Таджикский государственный медицинский институт им. Абуали ибни Сино. С 1963 по 1964 г.г. работал заведующим СУБ Сагирдашт Калаи-Хумбского района, а затем, с 1964 по 1965 годы – врачом-терапевтом Калаи-Хумбской ЦРБ. В 1965-1966 г.г. Асадуллаев С.Х. – клинический ординатор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ТГМИ. В 1966-1983 г.г. – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 лечебного факультета ТГМИ, в 1987-1993 г.г. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии педиатрического факультета ТГМУ, в 1996-2000 г.г. – доцент кафедры факультетской терапии.

В 1971 году Асадуллаев С.Х. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Содержание микроэлементов в цельной крови у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом и влияние терапии (комплексной) сосудорасширяющей и витаминной на динамику микроэлементов».

В 1998 году он защищает докторскую диссертацию на тему: «Клинико-патогенетические особенности гипертонической болезни у жителей различных природно-климатических регионов Республики Таджикистан. Вопросы лечения и профилактики».

В 2000-2003 г.г. Асадуллаев С.Х. был избран сначала профессором кафедры внутренних болезней № 1, а с 2003 по 2011 г.г. – заведующим этой кафедры.

С.Х. Асадуллаев на высоком профессиональном уровне читает лекции, проводит семинарские занятия, участвует в приёме экзаменов по факультетской терапии, а также и выпускных государственных экзаменов, принимает активное участие в общественной жизни кафедры.

Учебную работу С.Х. Асадуллаев сочетает с проведением методической работы. Является автором многих учебно-методических разработок по заболеваниям внутренних органов, их диагностике и лечению. С.Х. Асадуллаевым опубликовано более 140 научных работ. Под его руководством защищена одна кандидатская диссертация, и, кроме того, утверждены темы ещё 3 кандидатских работ.

С.Х. Асадуллаев является квалифицированным врачом, имеет высшую квалификационную категорию врача, награждён значком «Отличник здравоохранения СССР».

С.Х. Асадуллаев – талантливый педагог, профессионал, воспитавший целую плеяду врачей-терапевтов, многие из которых работают как в республике, так и за её пределами. Заметна роль С.Х. Асадуллаева и в подготовке кадров для медико-санитарных частей промышленных отраслей – врачей, занимающихся профессиональными заболеваниями.

Самад Хидоятович – скромный и доброжелательный человек, он снискал большое уважение среди коллег, учеников и пациентов, что делает его жизнь счастливой.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Самада Хидоятовича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия, оптимизма и больших успехов в трудовой деятельности!

**ХАШИМОВА МАВЛЮДА АБДУМАДЖИДОВНА***кандидат медицинских наук, доцент***70 лет со дня рождения**

Хашимова Мавлюда Абдумаджидовна родилась 29 июля 1949 года в Бободжон Гафуровском районе Ленинабадской области Республики Таджикистан в интеллигентной семье. В 1966 году окончила с «золотой медалью» среднюю школу. В 1966 году поступила на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который успешно закончила в 1972 году.

После окончания медицинского института поступила в клиническую ординатуру при кафедре факультетской терапии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. С 1974 по 1983 годы работала врачом-терапевтом в Республиканской клинической больнице № 3, в отделении гематологии. В 1984 году по конкурсу избрана ассистентом кафедры внутренних болезней № 1 ТГМИ им. Абуали ибни Сино, где работала до 1994 года. В 1985-1989 г.г. одновременно была соискателем той же кафедры.

В 1990 году в Киргизском НИИ кардиологии Хашимова М.А. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Исследование в сыворотке крови липидов и липопротеидов здоровых и больных с ишемической болезнью сердца, коренных жителей среднегорья и низкогогорья Таджикистана» под руководством профессора М.Х. Бобоходжаева.

Хашимовой М.А. в ходе проведённого исследования впервые разработаны нормативы липидного и липопротеидного обмена для коренных жителей разных высот Таджикистана, за что она в 1990 году была удостоена премии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан. Кроме того, её заслуги отмечены и другими наградами Министерства здравоохранения Республики Таджикистан и ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

С 1994 по 1999 годы Хашимова М.А. работала в качестве доцента кафедры внутренних болезней № 1 ТГМУ, а с 1999 года по настоящее время является доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Доцент Хашимова М.А. – автор 72 научных работ, в том числе 5 методических пособий для студентов медицинских вузов и практических врачей терапевтов и кардиологов, 49 статей и 18 тезисов.

В течение долгих лет Хашимова М.А. являлась консультантом и наставником для врачей терапевтов, гематологов и кардиологов лечебно-профилактических учреждений г. Душанбе, Хатлонской, Согдийской областей и районов республиканского подчинения.

Хашимова М.А., являясь прекрасным клиницистом, чутким и вдумчивым педагогом, снискала к себе любовь и признательность студентов, врачей и многочисленных больных. Доцент М.А. Хашимова встречает свой юбилей в расцвете творческих сил и продолжает плодотворно трудиться во благо таджикского народа.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Мавлюду Абдумаджидовну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, благополучия и долгих лет плодотворной жизни!



ХОДЖИЕВА ГУЛНОРА БОБОЕВНА

кандидат медицинских наук, доцент

60 лет со дня рождения

Ходжиева Гулнора Бобоевна родилась 3 сентября 1959 года в семье служащих. После окончания средней школы № 53 г. Душанбе, в 1976 г. поступила в Таджикский государственный медицинский институт им. Абуали ибни Сино, который окончила в 1982 г. Проходила интернатуру на базе нефрологического отделения РКБ № 3, затем работала во взрослом приёмном отделении РКБ № 3 в качестве терапевта. В 1986-1988 г.г. проходила клиническую ординатуру, в 1988-1991 г.г. – очную аспирантуру на базе кафедры внутренних болезней № 3 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Кандидатскую диссертацию на тему «Состояние водно-солевого обмена у здоровых и больных гипертонической болезнью в условиях различных высот проживания» защитила в 1992 году в НИИ кардиологии г. Бишкека.

После окончания аспирантуры Ходжиева Г.Б. принята ассистентом, а в 2002 году зачислена старшим преподавателем кафедры внутренних болезней № 3 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. С 2009 года по настоящее время является доцентом этой кафедры. Как курирующий доцент гематологического отделения Национального медицинского центра Республики Таджикистан она проводит плановые обходы тяжёлых больных, проводит утренние клинические конференции, активно готовит студентов и клинических ординаторов к конференциям молодых учёных. В течение ряда лет Ходжиева Г.Б. была ответственной за лечебную работу на кафедре. Принимала активное участие в отчётах отделений эндоскопии, нефрологии, гастроэнтерологии, гематологии, пульмонологии, консультативной поликлиники, клинической лаборатории.

В течение 11 лет Ходжиева Г.Б. работала секретарём экспертной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ, в течение 5 лет являлась секретарем государственных экзаменов 6 курса лечебного факультета. С 2007 по 2016 год она работала заведующей отделом аспирантуры и магистратуры ТГМУ им. Абуали ибни Сино. С марта 2016 г. является председателем женсовета ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Активно участвует на собраниях, мероприятиях и ежегодных конференциях женщин учёных Комитета по делам женщин и семьи при Правительстве Республики Таджикистан.

Ходжиева Г.Б. проводит занятия с курсантами по усовершенствованию врачебной квалификации. Подготовила программы по гематологии, нефрологии, пульмонологии, гастроэнтерологии для усовершенствования врачей. За весь период работы подготовила 8 клинических ординаторов, 3 интернов, 4 магистров, в том числе 2 иностранных магистров из Исламской Республики Афганистан, готовит одного иностранного докторанта PhD.

В данное время на кафедре внутренних болезней № 3 Ходжиева Г.Б. является ответственной по науке. Доцент Ходжиева Г.Б. – автор 127 статей, 14 методических рекомендаций, 10 рационализаторских предложений, соавтор монографии «Инфаркт миокарда у лиц молодого возраста», книги на государственном языке «Саволҳои интихобгардидаи кардиология» и 5 учебников по внутренним болезням на русском и государственном языках.

Ходжиева Г.Б. награждена грамотами Министерства просвещения и Комитета по делам женщин и семьи при Правительстве Республики Таджикистан, в 2017 году она удостоена звания «Отличник здравоохранения РТ».

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Гулнору Бобоевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, бодрости, творческого долголетия и счастья в личной жизни!



ГУЛЯМОВ МИНХОЖ ГУЛЯМОВИЧ

*учёный, педагог, организатор здравоохранения,
заслуженный деятель науки, член-корр. АМН СССР,
доктор медицинских наук, профессор*

(03.09.1929-06.05.1996)

Минхож Гулямович Гулямов родился 3 сентября 1929 года в семье служащих. В раннем возрасте, лишившись отца, он работал на хлопковом поле в колхозе. После окончания с отличием лечебного факультета Самаркандского медицинского института им. И.П. Павлова в 1952-1954 г.г. М.Г. Гулямов проходил клиническую ординатуру в Институте психиатрии Министерства здравоохранения СССР, а в 1954-1957 г.г. – аспирантуру по психиатрии во Всесоюзном НИИ общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. В 1957 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-экспериментальное исследование псевдодеменции», а в 1965 году – докторскую диссертацию на тему «Синдром психического автоматизма Кандинского в рамках различных клинико-нозологических форм психозов».

После защиты кандидатской диссертации М.Г. Гулямов был приглашён министром здравоохранения на работу в Таджикистан, где возглавлял нынешний Республиканский клинический центр психиатрии. С 1957 по 1996 г.г., как главный психиатр Министерства здравоохранения Таджикистана, он вложил много сил, энергии и знаний в организацию и совершенствование специализированной психиатрической, наркологической и судебно-психиатрической помощи. Им впервые в бывшем Советском Союзе организована и открыта наркологическая больница с реанимационным блоком, внедрено анонимное лечение больных алкоголизмом, впервые в республике внедрён метод гемосорбции в лечении некоторых форм шизофрении. В 1992-1994 г.г., в период гражданской войны, по инициативе профессора М.Г. Гулямова и при поддержке Министерства здравоохранения в г. Душанбе были открыты Республиканский центр реабилитации и восстановления психического здоровья и Республиканский детско-подростковый центр психического здоровья.

С 1960 по 1996 г.г. профессор М.Г. Гулямов заведовал кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии Таджикского госмедуниверситета им. Абуали ибни Сино. В 1983 г. он был избран членом Научного совета по наркологии при Президиуме Академии медицинских наук СССР. Им подготовлено 2 доктора и 35 кандидатов наук по психиатрии и наркологии. Более 40 лет своей жизни профессор М.Г. Гулямов отдал благородному делу охраны здоровья народа, подготовки медицинских кадров. Сегодня его воспитанники и ученики плодотворно трудятся не только в вузах и медицинских учреждениях Таджикистана, но и за его пределами (Азербайджан, Англия, Германия, Израиль, Казахстан, Польша, Россия, США, Узбекистан, Франция и др.).

Перу учёного принадлежит 377 научных трудов, в том числе 8 учебников, 19 монографий и книг, 15 изобретений и 15 работ, опубликованных в странах дальнего зарубежья. Учебник «Психиатрия», изданный в 1993 г., и в настоящее время широко используется во многих высших учебных заведениях государств Содружества.

Самоотверженный труд врача-психиатра, организатора здравоохранения, педагога и учёного снискали ему любовь и уважение медицинских работников, научной общественности и населения Таджикистана, а результаты проводимых возглавляемым им коллективом научных исследований обеспечили ему известность далеко за пределами СНГ.

Именем Гулямова М.Г. названы описанные им психопатологические феномены и разновидности психозов: «Гулямова галлюцинаторный вариант синдрома психического автоматизма», «Гулямова ротоглоточные галлюцинации», «Синдром Кандинского-Кларамбо-Гулямова». После его смерти изданы написанные им учебники «Равонпизишкӣ» и «Общая, возрастная и частная психология».

В течение 26 лет (1970-1996 г.г.) профессор М.Г. Гулямов был проректором по науке Таджикского госмедуниверситета. В 1994 г. он был назначен Председателем специализированного совета по специальностям «Внутренние болезни», «Детские болезни» и «Психиатрия» при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино.

В годы существования СССР он неоднократно избирался заместителем председателя Всесоюзного научного общества психиатров по республикам Средней Азии и Казахстана, а в последние годы жизни он являлся вице-президентом Федерации научных обществ и ассоциаций психиатров и наркологов стран Содружества. Возглавлял Ассоциацию психиатров РТ. В 1996 г. М.Г. Гулямов был избран членом Всемирной Ассоциации психиатров.

М.Г. Гулямов в течение многих лет возглавлял Учёный медицинский совет Министерства здравоохранения РТ, был членом редакционного совета «Журнала невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (Москва), журнала «Здравоохранение Таджикистана».

М.Г. Гулямов неоднократно представлял советскую и таджикскую науку за рубежом, будучи участником международных конгрессов, симпозиумов, съездов, в том числе V-VIII Всемирных конгрессов психиатров. На VII Конгрессе в Афинах (Греция, 1989 г.) распространялись специальные бюллетени о злоупотреблениях советской психиатрии. В списке ведущих психиатров СССР против фамилии М.Г. Гулямова стояла сноска, которая гласила: «Не замешан в психиатрических преступлениях».

Одним из свидетельств признания заслуг М.Г. Гулямова в развитии мировой психиатрии является его назначение 7 января 1986 г. экспертом ВОЗ по вопросам психиатрии и наркологии сроком на 2 года и продление этих полномочий по решению Генерального Директора ВОЗ через каждые два года. И на сегодняшний день М.Г. Гулямов считается первым и единственным представителем медицинской науки в ВОЗ из бывших республик Средней Азии.

Профессор М.Г. Гулямов являлся автором проекта Закона РТ о психиатрической помощи, принятого Парламентом Республики. Закон направлен на обеспечение граждан РТ, страдающих психическими расстройствами, медицинской и социальной помощью, улучшение условий их жизни и труда.

За заслуги в развитии советской и таджикской медицинской науки учёный награждён многочисленными правительственными грамотами, орденами Ленина, Октябрьской Революции, двумя орденами Знак Почёта, знаком «Отличник Министерства химической промышленности Народной Республики Болгарии» (за участие в апробации новых препаратов НРБ). Он посмертно награждён почётным Знаком XVI сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. За монографии «Диагностическое и прогностическое значение синдрома Кандинского» и «Эпилептические психозы» в 1977 г. ему присуждена Государственная премия РТ имени Абуали ибни Сино в области науки и техники.

Член-корреспондент АМН СССР и РАМН, заслуженный деятель науки и техники РТ, заслуженный врач Республики Таджикистан, лауреат Госпремии им. Абуали ибни Сино, профессор М.Г. Гулямов среди учёных РТ 60-90 годов по своему вкладу в развитие медицинской науки, подготовку научно-педагогических кадров занимает особое место. Ярким подтверждением тому являются слова нашего Президента Эмомали Рахмона, высказанные им в июле 1994 года, когда он был Председателем Верховного Совета РТ: «Местом проведения столь авторитетного форума Таджикистан выбран не случайно. Таджикская школа психиатров, которой бесценно, на протяжении вот уже трёх десятилетий, руководит всемирно известный учёный, профессор Минхож Гулямов, внесла заметный вклад в развитие мировой науки и практики» (из обращения к участникам международного консультативного совещания психиатров).

Минхож Гулямович Гулямов был прекрасным человеком, строгим, честным, справедливым, надёжным другом, в то же время открытым и очень добрым. Он был хорошим заботливым сыном, братом, мужем, отцом, дедом. Кроме того, у него было отличное чувство юмора, он умел прекрасно готовить, из каждой поездки привозил не только новые рецепты, но, и нередко, различные приспособления для их готовки. При всей своей колоссальной занятости он всегда находил время читать новинки художественной литературы (в тот период времени дефицитной), был всегда в курсе политических событий.

Сегодняшние учёные-медики, врачи, которые много лет назад слушали уникальные и неповторимые лекции М.Г. Гулямова, вспоминают дословно некоторые фразы и высказывания профессора и больных, которых он им представлял. Надо отметить, что М.Г. Гулямов, в первую очередь, всегда был врачом с большой буквы, больные и их родные буквально боготворили его, иногда профессору было достаточно побеседовать с больным, как его психическое состояние улучшалось.

6 мая 1996 года в период гражданского конфликта в стране, в весенний солнечный день ректор ТГМУ им. Абуали ибни Сино, профессор Исхаки Ю.Б. и проректор Гулямов М.Г. погибли в результате террористического акта в городе Душанбе...

Решением Учёного совета ТГМУ им. Абуали ибни Сино и Коллегии Минздрава РТ в декабре 1997 г. кафедре психиатрии присвоено имя профессора М.Г. Гулямова, а в 2004 г. постановлением Правительства РТ Республиканскому клиническому центру наркологии также присвоено имя профессора М.Г. Гулямова. С 2013 года решением Городского совета народных депутатов одна из улиц нашей столицы носит имя профессора М.Г. Гулямова.

Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»



АСИМОВ АСЛИДДИН САЙФИДДИНОВИЧ

8 августа 2019 года не стало известного учёного, врача-уролога, профессора Асимова Аслиддина Сайфиддиновича.

Асимов А.С. родился 29 января 1933 года в г. Худжанд. После окончания школы, в 1948 году он поступил в медицинскую школу Худжанда, по окончании которой, с 1952 по 1953 годы работал фельдшером в областной больнице. В 1953 году Аслиддин Сайфиддинович поступил в Таджикский государственный медицинский институт им. Абуали ибни Сино и в 1959 году окончил его по специальности «лечебное дело». С 1959 по 1963 годы работал врачом-хирургом в Худжандской городской больнице. В 1963 году поступил в аспирантуру при кафедре хирургии, на курс урологии, при Таджикском государственном медицинском институте им. Абуали ибни Сино.

В 1966-1972 г.г. он работал в качестве ассистента кафедры урологии ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1969 году Асимов А.С. под руководством профессора Василия Николаевича Дунчика защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение мочекаменной болезни в условиях курорта Ходжа-Оби-Гарм». В 1972 году он стал доцентом кафедры урологии. С 1973 по 1996 год А.С. Асимов являлся Главным урологом Министерства здравоохранения Республики Таджикистан. Одновременно, с 1975 по 1982 годы он был деканом лечебного факультета ТГМИ им. Абуали ибни Сино.

После отъезда В.Н. Дунчика в 1974 году, Асимов Аслиддин Сайфиддинович стал заведующим кафедрой урологии, которой руководил до 2010 года. В 80-ые годы он являлся членом редколлегии журнала «Урология и нефрология».

Аслиддин Сайфиддинович был известен широкому кругу учёных России, Украины, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и других регионов СНГ. Асимов А.С. был участником многочисленных урологических съездов и конференций. Им опубликовано 2 монографии, 6 учебно-методических пособий, более 200 научных статей и тезисов, 10 рационализаторских предложений, под его руководством защищены 4 кандидатские диссертации.

Большой вклад профессора Асимова А.С. не остался без внимания руководства страны: в 1978 году он награждён знаком «Отличник здравоохранения СССР»; в 1983 году ему присвоено почётное звание «Заслуженный врач Республики Таджикистан». За заслуги в области высшего образования А.С. Асимов удостоен награды «Высшая школа СССР» и медали «Ветеран труда». В 1996 году ему присвоено звание профессора по кафедре урологии. В 2009 году Президент Республики Таджикистан Эмомали Рахмон наградил Аслиддина Сайфиддиновича медалью «Шафкат». В 2011 году он был признан Почётным профессором года.

По всему Таджикистану и за его пределами работают многочисленные ученики Асимова А.С. В период своей работы на кафедре урологии Асимов Аслиддин Сайфиддинович внёс большой вклад в создание урологических отделений в Худжанде, Кулябе, Курган-Тюбе, Турсун-Заде, Хоробе и районных центрах – Восе, Истравшане, Исфаре, Бохтаре, Хамадони.

Аслиддин Сайфиддинович Асимов по праву относился к числу немногих избранных и одарённых таджикских врачей – продолжателей дела великого Авиценны. Посвятив себя любимому делу врачевания, он взамен получил самое важное в жизни: безграничную всенародную любовь.

Открытая широкая душа, доброе и отзывчивое сердце, высокая эрудиция, огромный опыт и всесторонние знания – таким запомнился нам профессор Аслиддин Сайфиддинович Асимов. Светлая память об этом прекрасном человеке, учёном, враче и педагоге навсегда останется в наших сердцах.

Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»

Ретракция статей

Редколлегия журнала «Вестник Авиценны» произвела ретракцию 90 статей, опубликованных на страницах журнала в 2008-2016 годах, в связи с тем, что в отношении указанных статей были выявлены факты неправомерных заимствований или повторности публикаций

(решение учёного совета ТГМУ им. Абуали ибни Сино, протокол № 1 от 29 августа 2019 года и протокол заседания редколлегии № 14 от 28 августа 2019 года)

№ п/п	Ретрагированная статья	Источник заимствования или повторение
1	Даминова НМ, Курбонов КМ. Современные аспекты комплексной диагностики и хирургического лечения послеоперационного билиарного перитонита. Вестник Авиценны. 2008;1:24-30.	Курбонов КМ, Даминова НМ. Современные подходы в диагностике и лечении послеоперационного желчного перитонита. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2007;4:71-9.
2	Кадыров ЗА, Нусратуллоев И, Саакян АА, Кондакова ВВ, Пирназаров М, Низомов ДС. Оценка эффективности современных методов лабораторной диагностики мочекаменной болезни. Вестник Авиценны. 2008;2:56-63.	Сулейманов Сулейман Ибрафимович. Ранняя диагностика и профилактика мочекаменной болезни: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2007.
3	Абдурахманова ФМ, Рофиева ЗХ. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса. Вестник Авиценны. 2008;2:34-6.	Иванцова Диана Геннадьевна. Становление физического и полового развития девочек и девушек, перенесших вирусный гепатит В в пубертатном периоде: диссертация ... кандидата медицинских наук. Душанбе, 2006.
4	Шамсиддинов АТ, Усманова ГМ. Санитарно-эпидемиологический анализ причин возникновения внутрибольничных инфекций (ВБИ) в стоматологических и родовспомогательных учреждениях. Вестник Авиценны. 2008;3:96-9.	Шамсиддинов АТ, Усманова ГМ. Обеспечение санитарно-эпидемиологической защиты от ВБИ пациентов в лечебно-профилактических учреждениях. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007;6:28-30.
5	Миралиев СР, Магзумова ФП, Нурзод А, Ишанкулов ША. Внедрение службы врача общей практики (семейного врача) как одно из средств более оптимального использования кадровых ресурсов. Вестник Авиценны. 2008;3:107-10.	Сафаров УИ, Зарипов С.З. Прогнозируемые объёмы медицинской помощи, передаваемые от врачей специалистов врачам общей (семейной) практики. Вестник Авиценны. 2008;1:128-31.
6	Ибодов СТ, Никитюк ДБ. Вопросы классификации и морфогенеза малых желез стенок полых внутренних органов. Вестник Авиценны. 2008;3:100-7.	Вопросы классификации и закономерности строения малых желез в стенках полых внутренних органов. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шестаков А.М. Морфология. 2006;129(1):18-23.
7	Бабаева ЛА, Бабаев АБ. Влияние социально-гигиенических факторов на состояние здоровья и физическое развитие детей и подростков г. Душанбе. Вестник Авиценны. 2008;3:86-9.	Сайфуллоев Файзиддин Файзуллоевич. Влияние социально-гигиенических факторов на состояние здоровья городского населения в новых экономических условиях: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2005.
8	Хашимова МА. Сравнительный анализ методов диагностики ишемической болезни сердца у жителей низкогогорья Таджикистана. Вестник Авиценны. 2008;4:51-6.	Калашников ВЮ, Митрягина СН, Сыркин АЛ, Полтавская МГ. Сравнительный анализ методов диагностики ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2007;85(8):26-8.
9	Каратаев ММ, Субанбаева ГМ, Чен АН. Актуальные вопросы последипломной подготовки специалистов в Кыргызской Республике. Вестник Авиценны. 2008;4:96-100.	Верховодова Ольга Владимировна. Пути совершенствования последипломной подготовки специалистов, проводящих контроль качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2005.
10	Кузибаева НК. Транскраниальная ультразвуковая доплерография в диагностике нарушений мозгового кровообращения у детей с вегето-сосудистой дистонией. Вестник Авиценны. 2009;1:125-9.	Дворяковский НВ, Дворяковская ГМ, Бурсагова БИ, Маслова ОИ. Головные боли и церебральная гемодинамика у детей. Senosce international. 2001;8:76-81.
11	Додхоев ДС. Активность свободнорадикального окисления и антиоксидантная защита у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития. Вестник Авиценны. 2009;1:118-22.	Евсюкова ИИ, Арутюнян АВ, Ковальчук-Ковалевская ОВ, Прокопенко ВМ, Опарина ТИ, Додхоев ДС. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;56(3):50-5.

12	Абдурахманова ФМ, Рафиева ЗХ. Состояние здоровья детей, рождённых от матерей, подвергшихся влиянию психотравмирующих факторов. Вестник Авиценны. 2009;1:85-9.	Ионова Ольга Михайловна. Динамика здоровья детей, родившихся от ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, и профилактики его нарушений: диссертация ... кандидата медицинских наук. Иваново, 2004.
13	Файзулоев ДА, Шерназаров ИБ, Ахмедов РШ. Отдалённые результаты хирургического лечения и наблюдения детей с перекрутом яичка. Вестник Авиценны. 2009;3:43-7.	Воронюк ГМ, Бычков ВА, Кирпатовский ИД, Герасимова СЮ, Комарь ВИ, Куцкая СВ, Мажид АА. Острые заболевания органов мошонки у детей и подростков: клиника, оперативное лечение, результаты катamnестического наблюдения. Педиатрия. 2008;87(1):90-94.
14	Маъруфов АГ. Анализ закупки лекарственных средств в медицинских учреждениях Республики Таджикистан на примере республиканского клинического онкологического центра. Вестник Авиценны. 2009;3:162-5.	Маъруфов АГ. Анализ закупки лекарственных средств в медицинских учреждениях Республики Таджикистан на примере республиканского клинического онкологического центра. Здравоохранение Таджикистана. 2009;3:10-3.
15	Хушкадамов АК, Горностаев ДВ, Мирзоев ХМ, Девонаев ОТ. Особенности выделения гипоталамо-гипофизарной области в случаях смерти от ожоговой травмы. Вестник Авиценны. 2009;4:84-6.	Телков ВЕ, Горностаев ДВ. Вариант судебно-медицинского исследования гипоталамо-гипофизарной системы в случаях смерти от механической травмы. Судебно-медицинская экспертиза. 2006;49(6):9-11.
16	Бабаев АБ, Норматова СИ. Доказательная медицина в гигиене труда. Вестник Авиценны. 2009;4:98-102.	Денисов ЭИ, Чесалин ПВ. Доказательность в медицине труда: принципы и оценка связи нарушений здоровья с работой. Медицина труда и промышленная экология. 2006;11:6-14.
17	Назаров ТН, Новиков АИ, Александров ВП, Абдуллаев МА, Маджидов СА. Значение физико-химических и биохимических факторов мочи предрасполагающих к развитию сочетанной моче- и желчнокаменной болезни. Вестник Авиценны. 2010;1:55-60.	Назаров ТН, Александров ВП, Михайличенко ВВ, Кореньков ДГ, Калинина СН, Скрябин ГН, Трубникова КЕ. Роль некоторых эндогенных факторов в патогенезе сочетанной мочекаменной и желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;3:37-41.
18	Новиков АИ, Назаров ТН, Маджидов СА, Саад ЭИ. Противорецидивная терапия нефролитиаза после применения современных оперативных методов удаления конкрементов. Вестник Авиценны. 2010;1:50-4.	Назаров ТН. Восходящий литолиз и метафилактика при нефролитиазе. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;2:103-6.
19	Нусратуллоев ИН. Применение препарата "Байтач" в лечении больных уролитиазом. Вестник Авиценны. 2010;1:98-101.	Дзеранов НК, Константинова ОВ, Москаленко СА, Бешлиев ДА, Бутин ПС, Дрожжева ВВ, Конькова ТА. Роль фитотерапии в пред- и послеоперационном периоде у больных уролитиазом. Урология. 2005;2:18-20.
20	Рафиева ЗХ, Абдурахманов ФМ, Хритинин ДФ, Малахов МН, Джалолова ХА. Особенности состояния здоровья беременных женщин, подвергшихся влиянию экстремальных психотравмирующих ситуаций. Вестник Авиценны. 2010;1:107-110.	Мальгина Галина Борисовна. Патогенез, профилактика и коррекция перинатальных осложнений при психоэмоциональном стрессе в период беременности: диссертация ... доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2003.
21	Султанов ДД, Азизов АА, Авгонов УМ. Некоторые вопросы патогенеза хронической венозной недостаточности при посттромботической болезни. Вестник Авиценны. 2010;1:134-143.	Гиёсова Парвина Фаёзовна. Выбор метода операции при посттромботической болезни нижних конечностей: диссертация ... кандидата медицинских наук. Душанбе, 2007.
22	Бахромов АМ, Хурматов ХХ, Гулов МК. Учебные задачи по молекулярной медицинской генетике для студентов-медиков. Вестник Авиценны. 2010;2:133-6.	Зиновьева ВН. Задачи по молекулярной медицинской генетике для студентов медико-биологических специальностей. Вестник ВОГиС. 2009;13(3):692-7.
23	Назаров ХШ, Курбонов КМ, Шарипов ХЮ. Современные технологии в комплексной диагностике и профилактике несостоятельности толстокишечных анастомозов. Вестник Авиценны. 2010;3:25-8.	Курбонов КМ, Шарипов ХЮ, Хомидов МГ. Современные технологии в комплексной диагностике несостоятельности толстокишечных анастомозов. Колопроктология. 2009;4:43-6.
24	Ибодов НС, Умонов ИГ. Закрытые повреждения анормальных почек. Вестник Авиценны. 2010;3:64-8.	Головки ЮИ, Кучинский МП, Эль-Саба М, Азизов БДж. Закрытые повреждения анормальных почек у детей. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2009;3:86-91.
25	Особенности клинического течения аскаридоза у детей. М.С. Талабов, Ч.Ш. Умарова, М.Ш. Шодиев. Вестник Авиценны. 2010;3:104-8.	Кадочникова Галина Викторовна. Аскаридоз у детей, совершенствование диагностики и лечения: диссертация ... кандидата медицинских наук. Пермь, 2004.
26	Махмадов ФИ, Курбонов КМ, Гулахмадов АД. Сравнительная оценка хирургического лечения эхинококкоза печени. Вестник Авиценны. 2011;2:17-21.	Курбонов КМ, Даминова НМ, Косимов ХС. Современные проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени. Известия академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2006;2:99-105.
27	Олимов НХ, Нураддинов АД, Мусоев ИИ, Азимов СХ. Оценка эффективности препарата «Корвитин» в комплексном лечении больных с острым инфарктом миокарда. Вестник Авиценны. 2012;1:89-93.	Олимов НХ, Нураддинов АД, Вохидов ХР, Азимов СХ. Оценка эффективности превентивного лечения нарушения экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда. Здравоохранение Таджикистана. 2011;4:24-30.

28	Таджибаев УА. Клинико-иммунологические нарушения при урогенитальном хламидиозе у мужчин. Вестник Авиценны. 2012;1:67-71.	Касымов УА, Таджибаев УА. Клинико-иммунологические особенности хламидийного уретропростатита. Здравоохранение Таджикистана. 2011;4:19-24.
29	Мироджов ГК, Авезов СА, Махмадалиев СМ, Тухтаева НС. Распространённость цирроза печени в Таджикистане. Вестник Авиценны. 2012;2:112-5.	Мироджов ГК, Авезов СА, Тухтаева НС, Бахтибеков А, Гиясов ММ. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;5:27-32.
30	Рафиев ХК, Нуров РМ, Лукьянов НБ. Результаты терапии больных в острой стадии ВИЧ-инфекции среди заключённых. Вестник Авиценны. 2012;2:138-41.	Мирошниченко Андрей Владимирович. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины, диагностики и антиретровирусной терапии: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2005.
31	Буряков СВ, Гулин АВ. Анализ заболеваемости беременных женщин на примере исследования микроэлементарного статуса женского населения, проживающего в районах г. Липецка с различной антропогенной нагрузкой. Вестник Авиценны. 2012;2:147-50.	Шепелева Ольга Алексеевна. Влияние техногенного загрязнения на окружающую среду и здоровье детского населения в условиях города Липецка: диссертация ... кандидата биологических наук. Липецк, 2009.
32	Тюзинов ИА, Калинин СЮ. Гормонально-метаболическая концепция патогенеза заболеваний предстательной железы. Вестник Авиценны. 2012;2:174-81.	Калинин СЮ, Тюзинов ИА. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция (литературный обзор). Медицинский алфавит. 2011;20:38-43.
33	Алиева ЗД, Одинаев ШФ, Одинаев ФИ, Мехмонов ПХ. Состояние нервно-психического статуса и биоэлектрической активности головного мозга у лиц, перенёвших острую лучевую травму. Вестник Авиценны. 2012;3:127-9.	Алиева ЗД, Одинаев ШФ, Одинаев ФИ, Мехмонов ПХ. Биоэлектрическая активность головного мозга и состояние нервно-психического статуса у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдалённые сроки. Научно-практический журнал ТИППМК. 2012;2:8-11.
34	Батыгин МП, Файзулин АК, Колесниченко ММ, Глыбина ТМ. Современные подходы к феминизирующей пластике при врождённых пороках наружных гениталий у девочек с врождённой гиперплазией надпочечников. Вестник Авиценны. 2012;3:68-72.	Файзулин АК, Батыгин МП, Глыбина ТМ, Шкитырь ЗВ. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врождённой дисфункцией коры надпочечников. Андрология и генитальная хирургия. 2011;12(3):69-73.
35	Пиголкин ЮИ, Юрченко МА, Золотенкова ГВ, Ластовецкий АГ. Планиметрический и планиграфический методы определения возраста человека по рентгенограммам костей кисти. Вестник Авиценны. 2012;3:115-22.	Пиголкин ЮИ, Юрченко МА, Гончарова НН. Применение планиметрического и планиграфического методов для определения возраста человека по рентгенограммам костей кисти. Морфологические ведомости. 2012;2:118-25.
36	Мамедов НИ, Дербенев ВА, Мамедов ММ, Мусаев ХН. Показания к многоэтапному методу хирургического лечения с применением современной лазерной техники и технологии при посттравматических свищах прямой кишки. Вестник Авиценны. 2012;4:39-44.	Мамедов ММ, Мамедов НИ. Эффективность применения новых лазерных технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с посттравматическими свищами прямой кишки. Лазерная медицина. 2009;13(3):44-9.
37	Ризоев ХХ, Мираков РС, Сангов БЧ, Шанбезода РГ. Реконструкция протяжённых стриктур уретры при лихен склерозе. Вестник Авиценны. 2013;1:50-3.	Ризоев ХХ. Результаты применения букальной уретропластики при стриктурах уретры. Здравоохранение Таджикистана. 2009;3:55-9.
38	Бекбосынов АЖ. Риск нарушений мозгового кровообращения у больных с церебральным атеросклерозом в зависимости от состояния системной регуляции кровотока. Вестник Авиценны. 2013;2:74-8.	Бекбосынов АЖ. Системная регуляция кровотока при еребральном атеросклерозе и их прогностическая роль. Известия вузов (Кыргызстан). 2011;5:105-7.
39	Рафиев ХК, Нуров РМ, Турсунов РА. Анализ и значимость лабораторных показателей при ВИЧ-инфекции среди спецконтингента пенитенциарной системы Таджикистана. Вестник Авиценны. 2013;2:100-5.	Кравченко АВ, Мирошниченко АВ, Канстри ВГ, Серебровская ЛВ, Круглова АВ. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины и диагностики. Инфекционные болезни. 2005;3(3):18-22.
40	Исмоилов КИ, Исмаилова МА, Давлатов СТ. Особенности течения и лечения острой почечной недостаточности у детей раннего возраста с пневмонией. Вестник Авиценны. 2013;2:139-43.	Исмаилов КИ, Исмаилова МА, Давлатов СТ. Особенности течения и лечения острой почечной недостаточности у детей с бронхо-лёгочными заболеваниями. Вестник Авиценны. 2010;3:95-100.
41	Батыгин МП, Файзулин АК, Глыбина ТМ -51. Интроитопластика и вульвопластика при пороках наружных гениталий у девочек с врождённой гиперплазией надпочечников Вестник Авиценны. 2013;2:46-51.	Файзулин АК, Батыгин МП, Глыбина ТМ, Шкитырь ЗВ. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врождённой дисфункцией коры надпочечников. Андрология и генитальная хирургия. 2011;12(3):69-73.
42	Махмадов ФИ, Курбонов КМ, Нуров ЗХ, Собиров АДж, Гулахмадов АД. Миниинвазивная технология в диагностике и лечении механической желтухи. Вестник Авиценны. 2013;3:18-23.	Махмадов ФИ, Курбонов КМ, Нуров ЗХ, Гулахмадов АД, Собиров АДж. Современные аспекты диагностики и лечения механических желтух. Новости хирургии. 2013;21(6):113-22.

43	Неверов ВА, Курбанов СХ. Отдалённые результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава протезом «Plus Endoprothetik». Вестник Авиценны. 2013;3:35-9.	Неверов ВА, Курбанов СХ, Серб СК Отдалённые результаты эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник хирургии. 2011;170(3):96-100.
44	Халимова ФТ, Малышева ЕВ, Шукуров ФА, Гулин АВ. Комплексная диагностика антифосфолипидного синдрома. Вестник Авиценны. 2013;3:65-8.	Назирова АА, Малышева ЕВ, Гулин АВ. Диагностика коагулянтов волчаночного типа у женщин. Вестник ТГУ. 2012;17(1):315-7.
45	Винник ЮС, Дябкин ЕВ. К вопросу об иммунных нарушениях при обтурационной желтухе. Вестник Авиценны. 2013;3:101-5.	Дябкин ЕВ, Дунаевская СС, Винник ЮС. Состояние иммунной системы при патологии печени. Новости хирургии. 2011;19(1):112-6
46	Мингазова ЭН, Зиатдинов АИ. Медико-социальные факторы в формировании контингента часто болеющих девушек и юношей – студентов медицинского университета. Вестник Авиценны. 2013;4:63-7.	Мингазова ЭН, Зиатдинов АИ. Особенности влияния медико-социальных факторов на формирование контингента часто болеющих студентов с учетом гендерных особенностей. Современные проблемы науки и образования. 2013;6:639.
47	Мамытова ЭМ. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы. Вестник Авиценны. 2013;4:72-6.	Мамытова ЭМ. Особенности иммунного статуса в остром периоде черепно-мозговой травмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;4:57-61.
48	Мирзоева МБ, Хакназарова МА, Кадамалиева МД. Клинико-микробиологическая оценка бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Вестник Авиценны. 2013;4:90-3.	1. Вестник КазНМУ, 2012;3. https://kaznmu.kz/press/wp-content/themes/sight/images/vest-%E2%84%963-2012.pdf 2. Ефимов БА, Тютюнник ВЛ. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему РМЖ. Мать и дитя. 2008;16(1):18-22.
49	Исмоилов СС, Гулшанова СФ. Скрининг потенциальных живых доноров при трансплантации почки Вестник Авиценны. 2013;4:25-8.	Исмоилов СС, Гулшанова СФ Селекция донора при родственной трансплантации почки. Здравоохранение Таджикистана. 2013;4:42-7.
50	Султанов ДД, Гаилов АД, Калмыков ЕЛ, Тоиров МГ, Авезова НХ. Сочетанная антикоагулянтная терапия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Вестник Авиценны. 2014;1:32-7.	Султанов ДД, Гаилов АД, Тоиров МГ. Антикоагулянтная терапия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2):11-6.
51	Масляков ВВ, Федотова ЕВ, Дралина ОИ, Захаров ГВ. Особенности иммунной системы у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в процессе оперативного лечения. Вестник Авиценны. 2014;1:43-6.	Масляков ВВ, Федотова ЕВ, Дралина ОИ, Захаров ГВ Изменения иммунной системы у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в процессе оперативного лечения. Вестник медицинского института "Реавиз": Реабилитация, врач и здоровье. 2014;1:20-8.
52	Гаджиев НК, Васильев АГ, Тагиров НС, Мусаев СА. Метод расчёта риска формирования двустороннего нефролитиаза. Вестник Авиценны. 2014;2:50-5.	Тагиров НС, Васильев АГ, Гаджиев НК, Лихтшангоф АЗ. Прогнозирование риска развития двустороннего нефролитиаза. Педиатр. 2013;4(3):77-81.
53	Сопуев АА, Сыдыков НЖ, Абдиев АШ, Успеев РК. Особенности экстренной хирургической помощи больным пожилого и старческого возраста при раке ободочной кишки. Вестник Авиценны. 2014;2:40-4.	Пархач МИ, Становенко ВВ, Матвеевко М. Оказание экстренной хирургической помощи пациентам старшего возраста при раке ободочной кишки. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2007;6(4):115-20.
54	Гусеинова ЗК, Тайжанова ДЖ, Тауешева ЗБ. Оценка эффективности телмисартана у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Вестник Авиценны. 2014;2:98-101.	Баженова ЕА, Беляева ОД, Березина АВ, Каронова ТЛ, Лукина АЕ, Каравани АВ и др. Влияние Телмисартана на липидный профиль и факторы воспаления у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2011;17(1):34-40.
55	Ишанкулова БА Вклад Абуали ибни Сино в развитие фармакологии. Вестник Авиценны. 2014;2:131-4.	Ишанкулова БА. Некоторые аспекты фармакологии и фармакотерапии в "Каноне врачебной науки" Авиценны. Вестник Авиценны. 2009;3:154-8.
56	Курбанов УА, Ишанкулова БА. Некоторые аспекты развития фундаментальной медицины в Таджикистане. Вестник Авиценны. 2014;2:7-12.	Ишанкулова БА, Табаров МС. Состояние и перспективы развития фундаментальных медицинских наук в Таджикистане. Здравоохранение Таджикистана. 2009;2:15-7.
57	Гаилов АД, Авгонов УМ, Баратов АК, Ахмаджонов ЗС, Шарипов ЗР. Применение нестандартной оперативной техники при гигантской аневризме брюшной аорты. Вестник Авиценны. 2014;3:61-6.	Гаилов АД, Баратов АК, Садриев ОН, Гаилова ЗВ, Шарипов ЗР. Нестандартная методика реконструкции брюшной аорты при гигантской аневризме. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(2):175-9.
58	Ходжамуродова ДА, Косимова СИ. Клинические особенности гиперпролактинемии при йоддефицитных заболеваниях. Вестник Авиценны. 2014;3:50-4.	Назаренко ТА, Ходжамуродова ДА, Хайридинова С, Гулин АВ. Лечение гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в регионе йодной недостаточности. Вестник российских университетов. Математика. 2012;17(5):1445-8.
59	Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Захер М, Мари ЖП, Биллард К, Сагдиева ШС, Миршохи М. Новый экстракт растительного происхождения «M2Yn», индуцирующий апоптоз клеток хронического лимфолейкоза in vitro.. Вестник Авиценны. 2014;3:96-101.	Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Захер М, Мари ЖП, Биллард К, Сагдиева ШС, Миршохи М. Новый экстракт растительного происхождения M2Yn, вызывающий апоптоз клеток при хронической лимфоцитарной лейкемии путём активации V β 3-единичного белка Noxa. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2014;3:64-77.

60	Махрамов ЗХ, Кирьянова ВВ, Ворохобина НВ. Применение регуляционной термографии в диагностике больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник Авиценны. 2014;3:92-5.	Махрамов ЗХ, Кирьянова ВВ, Федоровский ВФ. Применение регуляционной термографии в диагностике обострений хронического панкреатита и для контроля терапии. Вестник Авиценны. 2011;3:102-8.
61	Курбанов УА, Курбанов СС, Гулов МК, Максудова НН, Додхоев ДжС, Турсунов РА. ТГМУ – кузница медицинских кадров и гордость Таджикистана. Вестник Авиценны. 2014;3:7-16.	Курбанов УА. ТГМУ - 70 лет! славный юбилей прославленного университета. Вестник Авиценны. 2009;3:9-18.
62	Артыков КП, Хомидов ФБ, Хван ИН, Юлдошев МА. Современные методы оперативного лечения варикоцеле. Вестник Авиценны. 2014;3:113-20.	Одинаев Хокимбег Саидович. Лечение варикоцеле формированием микрососудистых анастомозов: диссертация ... кандидата медицинских наук. Душанбе, 2012.
63	Дмитренко СВ, Вернигородский СВ. Патогистологическая оценка эффективности использования ступенчатой схемы лечения ихтиоза с применением ретиноидов. Вестник Авиценны. 2014;4:114-20.	Дмитренко СВ, Вернигородский СВ. Гистологическая и иммуногистохимическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2014;3(4):25-35.
64	Мусина НЗ, Тарасов ВВ, Чубарев ВН. Роль курса «Фармацевтическая информация» в профессиональной подготовке провизоров. Вестник Авиценны. 2014;4:141-6.	Тарасов ВВ, Чубарев ВН, Мусина НЗ. Роль курса «Фармацевтическая информация» в профессиональной подготовке провизоров. Современная организация лекарственного обеспечения. 2014;4:34-8.
65	Шарипова МИ, Кадамалиева МД, Хакназарова МА. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с нейроциркуляторной дистонией при физической реабилитации. Вестник Авиценны. 2015;1:85-8.	Шилова НВ. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с нейроциркуляторной дистонией при физической реабилитации. Физическое воспитание студентов творческих специальностей. 2007;3:109-15.
66	Рахмонов РА, Исрофилов МО. Кардиоэмболический инсульт и его течение у больных с патологией сердца. Вестник Авиценны. 2015;1:89-92.	Куряченко ЮТ, Олексюк НВ. Клинические особенности течения кардиоэмболического инсульта у больных с кардиальной патологией. Бюллетень Сибирской медицины. 2008;7(5-1):220-3.
67	Ёров ЁБ Мухиддинов НД. Лечение острого холецистопанкреатита конюляцией круглой связки печени. Вестник Авиценны. 2015;1:29-32.	Дудченко МА Тактика ведения и лечения больных холецистопанкреатитом. Світ медицини та біології. 2013;1;40-3.
68	Султонов ШР, Сатторов АМ, Махмаджонов ДМ. Особенности тактики хирургического лечения врожденного гидронефроза, обусловленного aberrантным сосудом. Вестник Авиценны. 2015;2:69-72.	Султонов ШР, Сатторов АМ, Шаханов АШ, Займуудинов БМ Способ хирургического лечения врожденного гидронефроза, обусловленного aberrантным сосудом. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2015;2:94-8.
69	Прозорова ГГ, Бурлачук ВТ, Трибунцева ЛВ, Гулин АВ. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. Вестник Авиценны. 2015;2:96-100.	Прозорова ГГ, Бурлачук ВТ, Трибунцева ЛВ, Олышева ИА Реабилитационные мероприятия как компонент лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Академическая наука - проблемы и достижения. Материалы V международной научно-практической конференции. 2014 Декабрь 1-2; Москва, РФ. North Charleston, SC, USA: CreateSpace.
70	Назаров ШК, Алимов ХН. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых инфекционно-воспалительных осложнений в хирургии органов брюшной полости. Вестник Авиценны. 2015;2:31-7.	Хлебников Евгений Петрович. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений в плановой абдоминальной хирургии: диссертация ... доктора медицинских наук. Москва, 2007.
71	Мирзазаде ФА. Сравнение особенностей течения раннего периода после операции Фонтена у детей разных возрастных групп. Вестник Авиценны. 2015;2:73-6.	Васин Сергей Владимирович. Результаты операции Фонтена в модификации экстракардиального кондуита у пациентов раннего возраста: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2010.
72	Азимова СМ, Дустов АД, Турсунов РА. Хронический гепатит «С» в Таджикистане. Вестник Авиценны. 2015;2:82-9.	Баранов АВ. Эпидемиологические факторы и клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С. Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук. Москва, 2009.
73	Рахимова УХ, Косимов ОИ, Умарова ЗК. Особенности клинико-иммунологического течения атопического дерматита у детей. Вестник Авиценны. 2015;3:121-6.	Рахимова УХ, Умарова ЗК Особенности течения атопического дерматита у часто болеющих детей. Вестник педагогического университета. 2015;1-1;134-9.
74	Мусоев ДС. Остеосинтез при лечении диафизарных переломов длинных трубчатых костей у детей. Вестник Авиценны. 2015;3:37-41.	Мусоев ДС, Рыльков МИ. Дифференциальный подход к использованию остеосинтеза при лечении диафизарных переломов длинных трубчатых костей у детей. Врач-аспирант. 2015;71(4):22-6.
75	Ахкубекова НК, Ефименко НВ. Санаторно-курортная реабилитация больных с остеопеническим синдромом, ассоциированным с функциональной гиперпролактинемией. Вестник Авиценны. 2015;3:97-101.	Ахкубекова НК, Лубенский ВВ. Медицинская реабилитация больных с остеопеническим синдромом, ассоциированным с функциональной гиперпролактинемией, на санаторно-курортном этапе. Курортная медицина. 2015;2:54-7.
76	Шаназаров НА, Важенин АВ, Шунько. ЕЛ. Риск развития первично-множественного метастазного рака в зависимости от проведённого лечения первой опухоли. Вестник Авиценны. 2015;4:43-7.	Важенин АВ, Шаназаров НА, Шунько ЕЛ. Сравнительный анализ особенностей развития вторых опухолей после лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:117

77	Расулов НА, Курбонов, КМ, Назирбоев КР. Ятрогенные повреждения жёлчных протоков. Вестник Авиценны. 2015;4:19-22.	Ничитайло МЕ, Скумс АВ, Шкарбан ВП, Литвин АИ, Шевчук БЛ. Комбинированные повреждения желчных протоков и ветвей печеночной артерии при холецистэктомии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012;171(5):41-5.
78	Муминова МИ, Одинаев ШФ. Санаторно-курортная реабилитация пожилых больных с ишемической болезнью сердца. Вестник Авиценны. 2015;4:79-83.	Одинаев ФИ, Зоидбоев З, Раджабов М. Санаторно-курортное лечение пожилых больных ишемической болезнью сердца в среднем горном санатории «Зумрад». Сборник материалов Всероссийской научной конференции «Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды». 2005; Москва, РФ. с. 370-7.
79	Ефименко НВ, Казарьян ТС. Немедикаментозные технологии коррекции психоэмоциональных нарушений при синдроме раздражённого кишечника. Вестник Авиценны. 2015;4:65-8.	Кайсинова АС, Текеева ФИ, Просольченко АВ, Казарьян ТС. Санаторно-курортное лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. Курортная медицина. 2015;2:104-7.
80	Рахматуллаев АР, Артыков КП, Рахматуллаев РР. Лапароскопические симультанные операции при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости. Вестник Авиценны. 2016;1:21-4.	Рахматуллаев АР, Хасанов СМ. Возможности и целесообразность выполнения симультанных лапароскопических операций при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости. Евразийский союз учёных. 2015;10-1:113-6.
81	Расулов СР, Зирияходжаев ДЗ, Сангинов ДжР. Рак кожи, развившийся из рубцов. Вестник Авиценны. 2016;1:104-8.	Орифов Бахтиёр Мирхакимович. Рак кожи, развившийся на рубцах: диссертация ... кандидата медицинских наук. Душанбе, 2016.
82	Негматова ГМ, Ачева ГА, Шарипова ХЁ, Сохибов РГ. Эффективность контролируемой терапии артериальной гипертензии у лиц среднего возраста. Вестник Авиценны. 2016;1:67-71.	Султанов ХС, Алимова НА, Шарипова ХЁ. Вариабельность артериального давления и приверженность к лечению мужчин среднего возраста больных с артериальной гипертензией на фоне контролируемой терапии. Здравоохранение Таджикистана. 2015;3:42-9.
83	Мустафакулова НИ, Назиров СХ. Особенности психофенотипического портрета и отдельных клинико-патогенетических механизмов развития хронического лёгочного сердца у пациентов с ХОБЛ в зависимости от типа высшей нервной деятельности. Вестник Авиценны. 2016;1:60-6.	Мустафакулова НИ, Назиров СХ, Меликова ТИ. Особенности психологического портрета и отдельных клинико-патогенетических механизмов развития лёгочного сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от типов высшей нервной деятельности. Вестник Авиценны. 2013;4:47-52.
84	Кирьянова ВВ, Ворохобина НВ, Махрамов ЗХ, Турсунов РА. Исследование динамики качества жизни больных при использовании биорезонансной терапии в комплексном лечении гипотиреоза. Вестник Авиценны. 2016;1:77-84.	Махрамов ЗХ, Кирьянова ВВ, Ворохобина НВ. Состояние качества жизни при комплексном лечении больных гипотиреозом. Практическая медицина. 2016;2-2:57-61.
85	Исмоилов КИ, Давлатов СТ, Исмоилова МА. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у детей первого года жизни при бактериальной пневмонии. Вестник Авиценны. 2016;1:91-5.	Исмоилов КИ, Давлатов СТ, Исмоилова МА. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у детей раннего возраста с бактериальной пневмонией. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2016;2:23-9.
86	Ефименко НВ, Кайсинова АС, Федорова ТЕ, Ледовская ТИ, Чалая ЕН. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. Вестник Авиценны. 2016;1:129-38.	Ортабаева Мариана Хетаговна. Сочетанное применение курортных факторов и гепатопротектора эслидина у больных неалкогольной жировой болезнью печени: диссертация ... кандидата медицинских наук. Пятигорск, 2014.
87	Хабибулаев ШЗ, Сангинов ДР, Баротов ЗЗ, Хабибулаева НА, Махмудова НМ. К вопросу об объёме хирургических вмешательств на путях регионарного лимфооттока при злокачественных опухолях головы и шеи. Вестник Авиценны. 2016;3:33-7.	Хабибулаев ШЗ, Сангинов ДР, Баротов ЗЗ, Хабибулаева НА. К вопросу об объёме хирургических вмешательств на путях регионарного лимфооттока при злокачественных опухолях головы и шеи. Вестник Авиценны. 2016;1:25-9.
88	Тёмкин ЭС, Шемонаев ВИ, Дорожжина ЛГ, Зайцева АВ. Применение зубных протезов из РЕЕК (полиэфирэфиркетона) материала с опорой на имплантаты и зубы у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Вестник Авиценны. 2016;3:72-6.	Шемонаев ВИ, Дорожжина ЛГ, Зайцева АВ, Тёмкин ЭС. Клинические случаи применения зубных протезов из материала реек (полиэфирэфиркетона) с опорой на имплантаты и зубы пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом. Журнал Cathedra - Кафедра. Стоматологическое образование. 2016;58:38-40.
89	Сабуров СК. Частота встречаемости и осложнений в ортопедической стоматологии при протезировании несъёмными конструкциями больных с общесоматической патологией. Вестник Авиценны. 2016;3:77-80.	Севернинова СК, Жиров АИ, Жирова ВГ, Шаблий ВФ. Клиническая оценка осложнений в ортопедической стоматологии при протезировании несъёмными конструкциями. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(4):125-9.
90	Исмоилов КИ, Шарипова ММ. Структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой. Вестник Авиценны. 2016;3:90-4.	Лебеденко АА, Тараканова ТД, Семерник ОЕ. Состояние систолической и диастолической функции сердца у подростков с бронхиальной астмой в периоде обострения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(3):217-21.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Настоящие «Правила...» составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.ICMJE.org)

ПОДГОТОВКА РУКОПИСИ

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках и набрана на компьютере с использованием программы MS Word 2007 (гарнитура Times New Roman, размер шрифта 14, интервал 2,0) и распечатана в 2 экземплярах на одной стороне листа формата А4 с обязательным предоставлением электронной версии статьи. Размеры полей: сверху – 2,0 см; снизу – 2,0 см; слева – 3,0 см; справа – 2 см. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
2. Объём полноразмерной оригинальной статьи, включая разделы, перечисленные в п. 3, должен составлять 20-30 страниц; обзорной статьи – не более 40 страниц; статьи, посвящённой описанию клинических наблюдений, не более 15 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 её содержание. 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). В адресе для корреспонденции следует указать почтовый индекс и адрес, место работы, контактные телефоны и электронный адрес того автора, с кем будет осуществляться редакционная переписка. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьёй.
7. В аннотации (резюме) оригинальной научной статьи обязательно следует выделить разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Аннотация 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) научных достижений в соответствующей области медицины.
9. В разделе «Материал и методы» необходимо дать подробную информацию касательно выбранных объектов и методов исследования, а также охарактеризовать использованное оборудование. В тех клинических исследованиях, где лечебно-диагностические методы не соответствуют стандартным процедурам, авторам следует предоставить информацию о том, что комитет по этике учреждения, где выполнена работа, одобряет и гарантирует соответствие последних Хельсинкской декларации 1975 г. В статьях запрещено размещать конфиденциальную информацию, которая может идентифицировать личность пациента (упоминание его фамилии, номера истории болезни и т.д.). На предоставляемых к статье рентгеновских снимках, ангиограммах и прочих носителях информации фамилия пациента должна быть затуманена; фотографии также не должны позволять установить его личность. Авторы обязаны поставить в известность пациента о возможной публикации данных, освещающих особенности его/её заболевания и применённых лечебно-диагностических методов, а также гарантировать конфиденциальность при размещении указанных данных в печатных и электронных изданиях. В случаях, когда невозможно скрыть личность пациента (фотографии пластических операций на лице и т.д.), авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и указать об этом в статье ([пример оформления согласия см. на сайте журнала](#)). В экспериментальных работах с использованием лабораторных животных обязательно даётся информация о том, что содержание и использование лабораторных животных при проведении исследования соответствовало международным, национальным правилам или же правилам по этическому обращению с животными того учрежде-

- ния, в котором выполнена работа. В конце раздела даётся подробное описание методов статистической обработки и анализа материала.
10. Раздел «Результаты» должен корректно и достаточно подробно отражать как основное содержание исследований, так и их результаты. Для большей наглядности полученных данных последние целесообразно предоставлять в виде таблиц и рисунков.
 11. В разделе «Обсуждение» результаты, полученные в ходе исследования, с критических позиций должны быть обсуждены и проанализированы с точки зрения их научной новизны, практической значимости и сопоставлены с уже известными данными других авторов.
 12. Выводы должны быть лаконичными и чётко сформулированными. В них должны быть даны ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах исследования, отражены основные полученные результаты с указанием их новизны и практической значимости.
 13. Следует использовать только общепринятые символы и сокращения. При частом использовании в тексте каких-либо словосочетаний допускается их сокращение в виде аббревиатуры, которая при первом упоминании даётся в скобках. Сокращения в названии можно использовать только в исключительных случаях. Все физические величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Допускается упоминание только международных непатентованных названий лекарственных препаратов.
 14. Список использованной литературы оформляется в соответствии с требованиями Vancouver style (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf>). Сокращения в названии журналов приводятся в соответствии с Index Medicus. Обязательно указываются фамилии и инициалы всех авторов. При количестве же авторов более шести допускается вставка [и др.] или [et al.] после перечисления первых шести авторов. Необходимо также предоставить список литературы в английской транслитерации (пример транслитерации см. на сайте журнала). Нумерация ссылок должна соответствовать порядку цитирования в тексте, но не в алфавитном порядке. Порядковые номера ссылок приводятся в квадратных скобках (например: [1, 2], или [1-4], или [3, 5-8]). В оригинальных статьях желательно цитировать не менее 15 и не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50. Ссылки на авторефераты, диссертации, методические рекомендации, депонированные рукописи в статьях не допускаются. Ссылки на тезисы и статьи в научных сборниках можно использовать только в случаях крайней необходимости. В статьях, где имеется настоятельная необходимость упоминания нормативных документов, последние приводятся в виде сносок (под текстом) и не включаются в список литературы. Ответственность за правильность и полноту всех ссылок, а также точность цитирования первоисточников возложена на авторов (пример оформления библиографического списка см. на сайте журнала).
 15. Следует соблюдать правописание, принятое в журнале, в частности, обязательное обозначение буквы «ё» в соответствующих словах.
 16. Таблицы должны быть размещены в тексте статьи непосредственно после упоминания о них, пронумерованы и иметь название, а при необходимости – подстрочные примечания. Таблицы должны быть набраны в формате Microsoft Office Word 2007.
 17. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть чётким и контрастным и пронумерован в соответствии с порядком цитирования в тексте. Диаграммы необходимо предоставлять как в виде рисунка в тексте, так и в электронном варианте, отдельными файлами в формате Microsoft Office Excel. В подписях к микрофотографиям следует указать метод окраски и увеличение. Электронные версии иллюстраций должны быть предоставлены в виде отдельных файлов формата TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi при линейном размере фотографии не менее 80x80 мм (около 1000x1000 пикселей).

НАПРАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ

1. В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Обязательным является отправка текста статьи, графических материалов и сопроводительных документов на электронный адрес журнала avicenna@tajmedun.tj.
2. Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения и визы руководителя.
3. При направлении в редакцию журнала рукописи статьи к последней прилагается сопроводительное письмо от авторов, где должны быть отражены следующие моменты (пример оформления сопроводительного письма см. на сайте журнала):
 - инициалы и фамилии авторов
 - название статьи
 - информация о том, что статья не была ранее опубликована, а также не представлена другому журналу для рассмотрения и публикации
4. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чём информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.
 - обязательство авторов, что в случае принятия статьи к печати, они предоставят авторское право издателю
 - заявление об отсутствии финансовых и других конфликтных интересов
 - свидетельство о том, что авторы не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы
 - информация об участии авторов в создании статьи
 - подписи всех авторов

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ

1. Первичная экспертиза рукописей осуществляется ответственным редактором журнала. При этом рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала, с которыми можно ознакомиться на официальном сайте (www.vestnik-avicenna.tj). При соответствии указанных документов настоящим требованиям статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат» или других аналогичных поисковых системах. При обнаружении плагиата или выявлении технических приёмов по его сокрытию статьи возвращаются авторам с объяснением причины возврата. В случае, если плагиат обнаружен в уже опубликованной статье, на страницах сайта «Вестник Авиценны» даётся соответствующая информация. Принятые к рассмотрению статьи отправляются на рецензию независимыми экспертами. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала. Редакция высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае, когда имеет место профессиональный конфликт интересов, в сопроводительном письме авторы имеют право указать имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция готова предоставить копии рецензий в ВАК.
2. Редакция имеет право сокращать публикуемые материалы и адаптировать их к рубрикам журнала. Окончательный вариант статьи, подготовленный к печати в формате PDF, направляется авторам для одобрения по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должны поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.
3. Все представленные работы, при соответствии их настоящим требованиям, публикуются в журнале бесплатно. Рекламные публикации, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.
4. После опубликования статьи, её электронная версия в формате PDF высылается авторам.
5. В одном номере журнала может быть опубликовано не более 2 работ одного автора.
6. Ранее опубликованные в других изданиях статьи не принимаются.
7. За правильность приведённых данных ответственность несут авторы. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

Подписано к печати 26.09.19 г. Сдано в печать 02.10.19 г.
Бумага мелованная матовая 90 гр/м², Формат 60x84 ¹/₁₆. 11 усл. п.л.
Гарнитура Callibri, Palatino Linotype
Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ № 43
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

