

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
28
Vol.

№ 5, 2021



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 28, №5, 2021

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 28, #5, 2021

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Италия);

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, лектор кафедры биомедицины, Медицинский колледж «Генинсула», Плимутский университет (Плимут, Великобритания);

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в коллед-

же Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский уни-

верситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.10.2021

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — *Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)*

Managing Editor

Lida K. Kovaleva — *Cand. Sci. (Biology), Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Igor A. Anikin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);*

Levon A. Ashrafyan — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);*

Andrey L. Bakulev — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);*

Ilya M. Bykov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Gian C. Di Renzo — *Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);*

Vladimir M. Durlshter — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced*

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Andrey L. Zefirov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).*

Sergey G. Kanorskiy — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Andrei D. Kaprin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);*

Mikhail Yu. Kirov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);*

Mikhail I. Kogan — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-*

training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University” (Simferopol, Russia)

Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof., RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Lecturer in Biomedical Science, Peninsula School of Medicine, University of Plymouth (Plymouth, Great Britain);

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskiy (Honorary Editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — Prof., Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatti — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Anatoliy T. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine, Kuban State Medical University (Sochi, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia).

Natalya E. Ivanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Irina I. Kutsenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation

Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Yulia A. Stepanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' A. Tolmachyev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

Lubov A. Kharitonova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

Eduard R. Charchyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (Executive Secretary) — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	<p>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation</p> <p>Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation</p> <p>Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation</p>
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 October 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В.

Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование 14

Баранников А.Ю., Сахно В.Д., Дурлештер В.М., Измайлова Л.Г., Андреев А.В., Токаренко Е.В.

Дифференцированный подход к формированию панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции: клиническое экспериментальное контролируемое исследование 29

Драгунов Д.О., Соколова А.В., Митрохин В.М., Арутюнов Г.П.

Влияние уровня потребления соли на маркеры воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ретроспективное наблюдательное исследование, типа случай-контроль 47

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Могильная Г.М., Фомичева Е.В.

Экстрацеллюлярный матрикс дермы в ответной реакции на имплант Facetem: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование 64

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Алехин И.Н., Апханова Н.С., Душина Е.В., Прокопьева М.Л.

Региональные особенности заболеваемости психическими расстройствами населения (на примере Иркутской области): ретроспективное исследование 79

ОБЗОР

Д.Ю. Дьяченко, С.В. Дьяченко

Применение метода конечных элементов в компьютерной симуляции для улучшения качества лечения пациентов в стоматологии: систематический обзор 98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.А. Чепурненко, Г.В. Шавкута, А.В. Сафонова

Тройная комбинация гиполипидемических препаратов при семейной гиперхолестеринемии: клинические случаи 117

ЮБИЛЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Надежда Авраамовна Юшко.

110-лет со дня рождения известного офтальмолога, доктора медицинских наук, профессора 131

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Marina G. Avdeeva, Makka I. Kulbuzheva, Sergey V. Zotov, Yelena V. Zhuravleva, Alina V. Yatsukova

Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study ······ 14

Anton Yu. Barannikov, Vladimir D. Sakhno, Vladimir M. Durlshter, Laura G. Izmailova, Andrei V. Andreev, Evgenii V. Tokarenko

Differentiated approach to pancreatic-enteroanastomosis in pancreaticoduodenal resection: a clinical experimental controlled trial ······ 29

Dmitrii O. Dragunov, Anna V. Sokolova, Vadim M. Mitrokhin, Grigorii P. Arutyunov

Impact of salt intake on inflammation markers in cardiovascular disease: a retrospective observational case-control study ······ 47

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Galina M. Mogilnaya, Evgeniya V. Fomicheva

Dermal extracellular matrix response to facetem implant: a randomised controlled experimental study ······ 64

PREVENTIVE MEDICINE

Igor N. Alekhin, Nadezhda S. Apkhanova, Ekaterina V. Dushina, Maria L. Prokopyeva

Regional features of the incidence of mental disorders in the population (on the example of the Irkutsk region): a retrospective study ······ 79

REVIEWS

Denis Yu. Dyachenko, Svetlana V. Dyachenko

Finite element method in computer simulation for improved patient care in dentistry: A systematic review ······ 98

CLINICAL CASES

Svetlana A. Chepurnenko, Galina V. Shavkuta, Alina V. Safonova

Triple-combined hypolipidaemic therapy in familial hypercholesterolaemia: clinical cases ······ 117

ANNIVERSARY

Nadezhda Avraamovna Yushko.

To the 110th anniversary of a famous ophthalmologist, Doctor of Medical Sciences, Professor ······ 131

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ У ГОСПИТАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ С «ДОКОВИДНЫМ» ПЕРИОДОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Г. Авдеева^{1,*}, М.И. Кулбужева¹, С.В. Зотов², Е.В. Журавлева², А.В. Яцуква¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. им. Митрофана Седина, д. 204, г. Краснодар, 350015, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Проявления новой коронавирусной инфекции во многом оказались нестандартными для возбудителей острых респираторных заболеваний, бросив целый ряд серьезных вызовов исследователям всего мира. Несмотря на небольшую частоту присоединения бактериальных осложнений, микробная коинфекция играет важную роль в возникновении и развитии тяжелых форм заболевания COVID-19, усложняя диагностику, лечение и прогноз.

Цель исследования — определение бактериального пейзажа при вторичных осложнениях коронавирусной инфекции COVID-19 и динамики антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов у больных ковидного госпиталя в сравнении с внебольничной пневмонией «доковидного» периода.

Методы. Проанализированы результаты бактериологических исследований 1113 образцов мокроты из 21 стационара Краснодарского края, взятой у пациентов, находившихся на лечении по поводу COVID-19. Основную группу исследования составили 524 штамма микроорганизмов, выделенных при бактериологическом исследовании у пациентов с COVID-19. Группу сравнения составили 643 положительных штамма микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ в период 2015–2018 гг. Проведено сравнение этиологической структуры микробного пейзажа и антибиотикорезистентности выделенных культур у пациентов с COVID-19 и у пациентов с внебольничной пневмонией.

Результаты. В структуре выделенной бактериальной флоры у пациентов с COVID-19 преобладали грамотрицательные микроорганизмы (58%), грамположительная флора составила 15%, грибы — 27%. Среди грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (33%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (19%) и прочие микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена в 48% случаев *Streptococcus pneumoniae* и в 15% — *Staphylococcus aureus*. Выделенные в мокроте грибы в подавляющем большинстве (89%) идентифицированы как *Candida albicans*. Частота выделения *Streptococcus pneumoniae* среди всех микроорганизмов в 2020 году снизилась до 7%, что в 10 раз ниже «доковидного» уровня, при этом частота выделения грибов резко воз-

росла. Отмечен рост антибиотикорезистентности у большинства выделенных штаммов микроорганизмов.

Заключение. В лечении больных с осложненной коронавирусной инфекцией необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре поражения нижних дыхательных путей грамотрицательных бактерий, высокий риск присоединения грибковой флоры и активации других условно-патогенных возбудителей. Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков, в том числе на догоспитальном этапе лечения, без учета показаний к их назначению. При выборе схемы лечения больного с COVID-19 необходимо избегать назначения антибактериальных препаратов без строгих показаний к их применению у каждого больного.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, микробный пейзаж, антибиотикорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>

Поступила 19.06.2021

Принята после доработки 19.08.2021

Опубликована 28.10.2021

MICROBIAL LANDSCAPE IN HOSPITAL PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19), ANTIBIOTIC RESISTANCE COMPARISON VS. PRE-COVID STAGE: A PROSPECTIVE STUDY

Marina G. Avdeeva^{1,*}, Makka I. Kulbuzheva¹, Sergey V. Zotov², Yelena V. Zhuravleva², Alina V. Yatsukova¹

¹ *Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Specialty Infectious Clinical Hospital
Mitrofana Sedina str., 204, Krasnodar, 350015, Russia*

ABSTRACT

Background. The new coronavirus infection has manifested untypically compared to other acute respiratory agents, posing a major challenge to researchers worldwide. Despite low incidence of bacterial complications, microbial coinfection plays an important role in the onset and development of severe COVID-19 to hamper diagnosis, treatment and prognosis.

Objectives. A study of microbial landscape in secondary complications of COVID-19 and prevailing microbial-agent antibiotic resistance dynamics in COVID-19 vs. patients with pre-COVID community-acquired pneumonia.

Methods. We analysed 1,113 bacterial sputum cultures in COVID-19 patients from 21 hospital of Krasnodar Krai. The study sample comprised 524 strains isolated from COVID-19 patients in bacteriological assays. The comparison sample included 643 positive sputum strains isolated from community-acquired pneumonia patients developing disease in outcome of acute respiratory infection in 2015–2018. The microbial aetiology landscape and strain antibiotic resistance have been compared in COVID-19 vs. patients with community-acquired pneumonia.

Results. Gram-negative bacteria predominated in COVID-19 cultures (58%), followed by Gram-positive bacteria (15%) and fungi (27%). *Acinetobacter baumannii* (35%) and *Klebsiella pneumoniae* (33%) were about equally represented in Gram-negative flora, *Pseudomonas aeruginosa* (19%) and other microorganisms were half as common. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* accounted for 48 and 15% Gram-positive strains, respectively. Sputum-isolated fungi were mainly identified as *Candida albicans* (89%). The *Streptococcus pneumoniae* detection rate dropped to 7% in 2020 relative of other flora, which is 10 times less vs. pre-COVID rates, whilst the fungal rate increased dramatically. Antibiotic resistance increased in most isolated microbial strains.

Conclusion. A Gram-negative-dominated aetiology of lower respiratory tract lesions, as well as higher risk of fungal and other opportunistic coinfections should be taken into account in patient treatment for a complicated coronavirus infection. A higher antibiotic resistance is induced by active indication-ignorant use of antibiotics, including pre-hospital treatment. A suitable treatment regimen in COVID-19 should avoid undue antibiotic prescriptions in every patient.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, microbial landscape, antibiotic resistance

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

For citation: Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva Ye.V., Yatsukova A.V. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>

Submitted 19.06.2021

Revised 19.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Проявления новой коронавирусной инфекции во многом оказались нестандартными для возбудителей острых респираторных заболеваний, бросив целый ряд серьезных вызовов исследователям всего мира. В предшествующие эпидемии гриппа присоединение бактериальной инфекции было типичным и часто определяло неблагоприятный исход заболевания. В самом начале пандемии в Китае сопутствующие бактериальные инфекции доминировали у тяжелых пациентов с COVID-19. Наиболее распространенными были *Streptococcus pneumoniae*, за ним следовали *Klebsiella pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [1]. Однако последующими исследованиями было показано, что в среднем только 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 имеют бактериальную коинфекцию (95% ДИ 3–12%, $n = 2183$). У пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, этот процент возрастает до 14% против 4% в палатах смешанного типа [2–5]. Среди распространенных бактериальных этиологических агентов, осложняющих течение новой коронавирусной инфекции, в начале пандемии указывались *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [2, 4, 6]. Как было показано позже, вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, нередко ослож-

няются присоединением *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [7, 8], при этом летальность из-за вторичной бактериальной инфекции возрастает до 15,2%. Отдельные исследования сообщают о грибковых сопутствующих инфекциях, в том числе в виде грибкового сепсиса, легочного аспергиллеза [8, 9].

Несмотря на невысокий процент, микробная коинфекция играет важную роль в возникновении и развитии заболевания COVID-19, усложняя диагностику, лечение и прогноз [10, 11]. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции как минимум в 5% случаев требует оказания неотложной помощи в отделении интенсивной терапии. Как известно, пациенты этих отделений подвержены высокому риску развития вторичных инфекций [9, 12]. Усугубляет ситуацию и характер используемых при коронавирусной инфекции методов лечения: искусственная вентиляция легких, необходимость применения глюкокортикостероидной терапии и более избирательно действующих генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы ИЛ-6 и др.) [13, 14]. Блокирование «цитокинового шторма», с одной стороны, ослабляет избыточную воспалительную реакцию организма при COVID-19, с другой — приводит к обезоруживанию иммунной системы против бактериальных агентов, что многократно повышает риск развития вторичной инфекции. Знание вероятной этиологии вторичных ослож-

нений значительно повышает эффективность стартовой терапии¹.

Несмотря на то что антибактериальные препараты не оказывают влияния на коронавирус, с начала пандемии от 72 до 80% пациентов с COVID-19 получают антибиотики [13, 15]. Вопрос необходимости назначения антибактериальной терапии и времени ее включения в схему лечения COVID-19 остается дискуссионным [15–18]. Постоянно изменяющаяся чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам требует динамического мониторинга, что особенно важно в условиях продолжающейся пандемии.

Цель исследования — определение бактериального пейзажа при вторичных осложнениях новой коронавирусной инфекции COVID-19 и динамики антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов у больных ковидного госпиталя в сравнении с внебольничной пневмонией «доковидного» периода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное неконтролируемое выборочное одномоментное исследование результатов бактериологического анализа образцов мокроты группы пациентов инфекционных стационаров, находившихся на лечении по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19. Группу сравнения составили результаты бактериологического исследования мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара в «доковидный» период.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критериями включения в основную группу были: возраст пациентов 18 лет и старше; наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной двукратным положительным результатом исследования методом ПЦР. Критериями включения в группу сравнения были: возраст пациентов 18 лет и старше; наличие диагноза «ОРВИ, внебольничная пневмония», подтвержденного клинико-эпидемиологически, бактериологически и рентгенологически.

Критерии невключения

Критерии невключения: возраст пациентов младше 18 лет, отсутствие подтверждения диагноза COVID-19.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов проведено непосредственно авторами на базе инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКИБ»), а также в работу включены образцы мокроты пациентов с COVID-19, направленной на исследование из 21 отделения стационаров Краснодарского края. Исследование биологического материала от больных проводили в краевой бактериологической лаборатории ГБУЗ «СКИБ».

Продолжительность исследования

Исследование бактериологических культур от больных с COVID-19 проведено в период с 1 марта по 31 августа 2020 года.

Сравнительное исследование результатов бактериологического анализа образцов мокроты от больных с внебольничной пневмонией проведено в период с января 2015 по декабрь 2018 года.

Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство состояло в заборе мокроты, проведенном у больных с COVID-19 в различные сроки от начала лечения при подозрении на присоединение вторичной флоры. В исследование включен биологический материал, полученный от пациентов с COVID-19, проходивших лечение как в отделении интенсивной терапии, так и в общем отделении инфекционного стационара. Больные с внебольничной пневмонией были обследованы (бактериологическое исследование мокроты) при поступлении в стационар и проходили лечение преимущественно в общих инфекционных отделениях.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования определена частота выявления различных видов бактериологических культур в образцах мокроты больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и образцах мокроты больных с внебольничной пневмонией в исходе ОРВИ в «доковидный» период.

Дополнительный исход исследования

Дополнительными конечными точками являлись определение антибиотикорезистентности

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). Available: https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf

выделенных штаммов микроорганизмов к скрининговым препаратам. Проведено сравнение этиологической структуры микробного пейзажа и антибиотикорезистентности выделенных культур у больных с COVID-19 и у больных с внебольничной пневмонией.

Анализ в подгруппах

Проанализированы результаты бактериологических исследований 1113 образцов мокроты, взятой у больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19. Основную группу исследования составили 524 штамма микроорганизмов, выделенных при бактериологическом исследовании у больных с COVID-19. Группу сравнения составили 1517 бактериологических исследований образцов мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ, из которых выделено и проанализировано 643 положительных штамма микроорганизмов.

Методы регистрации исходов

Исследование мокроты осуществляли согласно стандарту микробиологической диагностики: бактериоскопия с окраской мазка по Граму, посев мокроты на пластинчатые искусственные питательные среды. Для идентификации возбудителя использовали метод масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF (Microflex LT, Bruker, Германия). Механизмы резистентности оценивали на автоматическом анализаторе Vitek II Compact (BioMérieux, Франция) методом серийных разведений. Чувствительность к антимикробным препаратам определялась дискодиффузионным методом на среде Мюллер–Хинтон, использовались диски производства Bio-Rad, Франция. Анализ антибиотикограмм проводили на аппарате Adagio (Bio-Rad, Франция).

Интерпретация результатов антибиотикочувствительности, механизмов резистентности основывалась на клинических рекомендациях 2020 года «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», предлагаемых Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки определялся фактическим наличием пациентов с соответствующей патологией в период исследования в центрах наблюдения.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ применяли в отношении количественных показателей — долей

культур идентифицированных возбудителей, чувствительных (S) и резистентных (R) к антимикробным препаратам. Использовались прикладные программы Statistica 12.5 и Excel 2010 (Windows 10), в этих же программах выполнено графическое представление материала. Количественные величины представлены в виде структурных долей, выраженных в процентах, с вычислением ошибки процента. Достоверность разности долей оценивалась с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Бактериологическое исследование 1113 образцов мокроты, полученной от больных с COVID-19, показало положительные результаты в 47% случаев — 524 штамма микроорганизмов. Группу сравнения составили 643 штамма микроорганизмов, выделенных из мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ (рис. 1).

Основные результаты исследования

В структуре выделенной бактериальной флоры у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (524 штамма) преобладали грамотрицательные микроорганизмы (305 штаммов — 58,2%), грамположительная флора составила 14,9% (78 штаммов), грибы — 26,9% (141) (рис. 2).

Среди 305 штаммов грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* — 105 (34,4%) и *Klebsiella pneumoniae* — 101 (33,1%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* — 58 (19,0%) и прочие микроорганизмы (рис. 3). Среди прочей грамотрицательной бактериальной флоры обращали на себя внимание штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* — 24 (7,9% от всех грамотрицательных), известного в настоящее время условно-патогенного представителя внутрибольничной микрофлоры.

Грамположительная флора (всего 78 штаммов) была представлена в 47,4% случаев *Streptococcus pneumoniae* (37 штаммов). Золотистый стафилококк составил 15,4% от всех грамположительных штаммов. Среди прочих грамположительных возбудителей преобладали различные виды стрептококков (рис. 4).

Выделенные в мокроте грибы (141 культура) в подавляющем большинстве были представлены *Candida albicans* — 126 культур (89%). В единичных случаях регистрировались *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и пр.

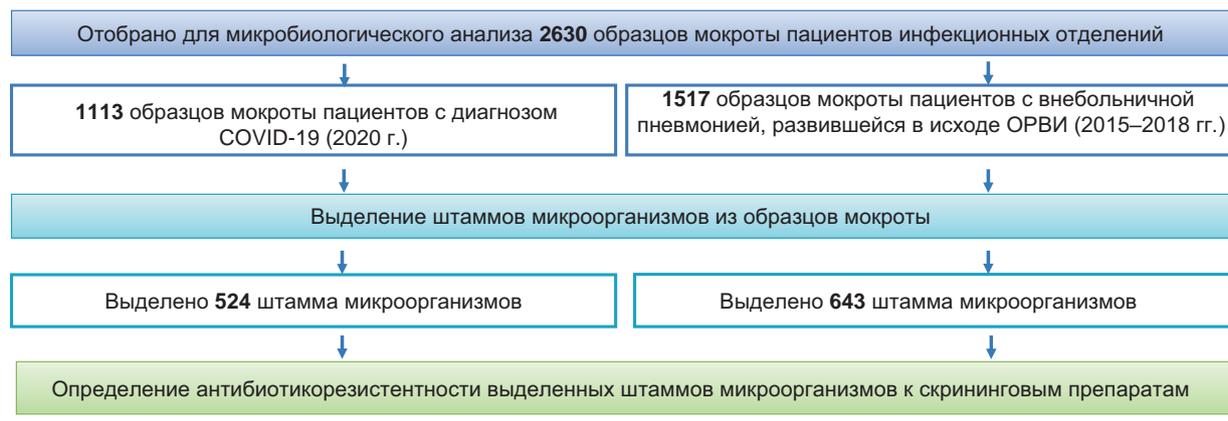


Рис. 1. Схема-дизайн проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.



Рис. 2. Результаты типирования штаммов, выделенных при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19.
Fig. 2. Bacterial sputum strain typing in COVID-19 patients.

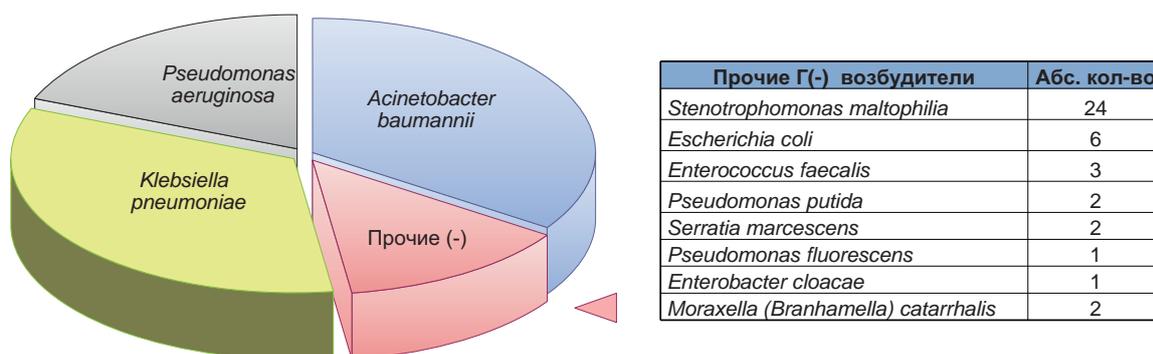


Рис. 3. Структура грамотрицательной флоры, выделенной при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19.
Fig. 3. Bacterial sputum Gram-negative profiling in COVID-19 patients.

В этиологическом пейзаже пневмоний, развивающихся при COVID-19 (основная группа), в сравнении с внебольничными пневмониями, регистрируемыми ранее (группа сравнения), как видно из диаграммы (рис. 5), произошли существенные изменения. В структуре выделенных микроорганизмов основная доля стала приходиться на грамотрицательную флору.

Если в «доковидный» период основным возбудителем внебольничных пневмоний являлся *Streptococcus pneumoniae* (72,9% из 643 культур), то в 2020 году этот возбудитель встречался в 10 раз реже и на его долю приходилось только 7,1% из 524 выделенных культур. В одной четверти случаев положительных культур (24% из 524) у больных с COVID-19 в мокроте выделялись грибы

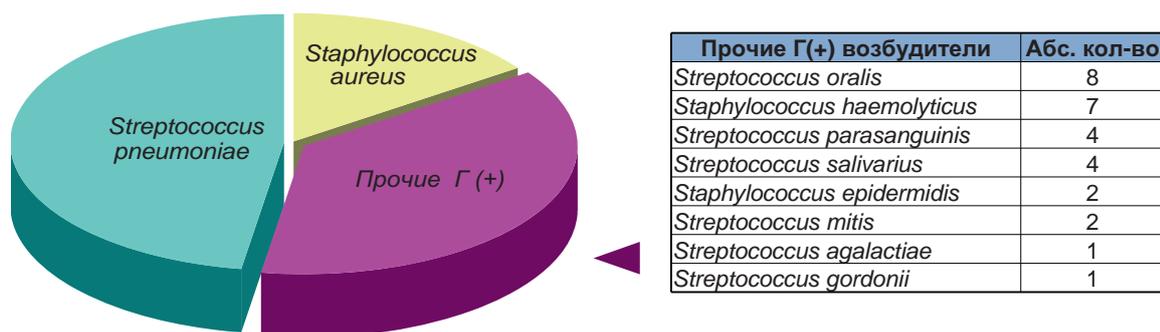


Рис. 4. Структура грамположительной флоры, выделенной при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19

Fig. 4. Bacterial sputum Gram-positive profiling in COVID-19 patients

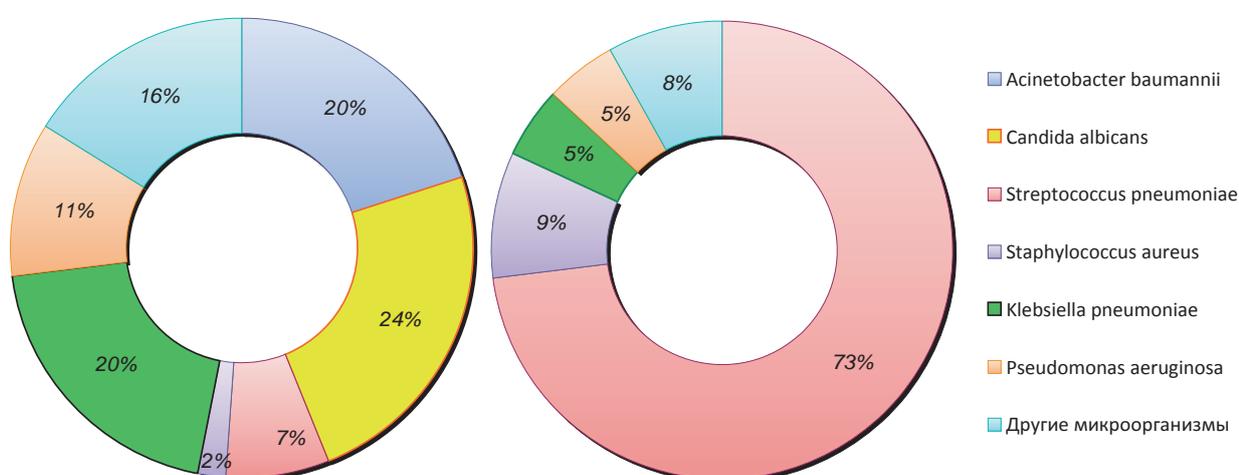


Рис. 5. Сравнительный этиологический пейзаж микробной флоры мокроты при COVID-19 за период апрель — август 2020 г. (А) и внебольничных пневмониях периода 2015–2018 гг. (Б).

Fig. 5. Comparative sputum aetiological landscape in COVID-19 over April—August 2020 (A) and in community-acquired pneumoniae over 2015—2018 (B).

Candida albicans, в то время как в предшествующий период культуры грибов выделялись в единичных случаях. В группе больных с COVID-19 (524 культуры) увеличился процент выделения *Pseudomonas aeruginosa* до 11,1% по сравнению с группой пневмоний (643 культуры), где процент выделения составил 5% (достоверность различия долей $p < 0,001$). На долю *Klebsiella pneumoniae* пришлось 19,5% культур в основной группе, в то время как в группе сравнения она встречалась в 5% случаев (достоверность различия долей $p < 0,001$). Относительно уменьшилась доля *Staphylococcus aureus* с $9,2 \pm 1,26\%$ в «доковидный» период до $2,3 \pm 0,65\%$ в 2020 году (достоверность различия долей $p < 0,001$). Значительно разнообразней стал спектр прочей микрофлоры, повысилась частота выделения *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*.

К 2018 году наметился ряд негативных тенденций роста резистентности внебольничных штам-

мов микроорганизмов у госпитальных больных: рост резистентности пневмококка к бета-лактамным антимикробным препаратам, макролидам, тетрациклином, сульфаниламидам; увеличение резистентности *S. aureus* к макролидам, высокий процент штаммов *S. Aureus*, продуцирующих пенициллиназу; постепенное повышение резистентности синегнойной палочки к цефалоспорином 3–4-го поколения [19].

По данным нашего исследования, в 2020 году произошел рост антибиотикорезистентности у ряда выделенных штаммов микроорганизмов. У больных новой коронавирусной инфекцией, наряду с другими возбудителями, выделяются полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter* продемонстрировал сохранение чувствительности к тигециклину, синегнойная палочка — к азтреонаму, амикацину, цефтазидим/авибактаму (рис. 6). В отношении *Klebsiellae pneumoniae* активными оста-

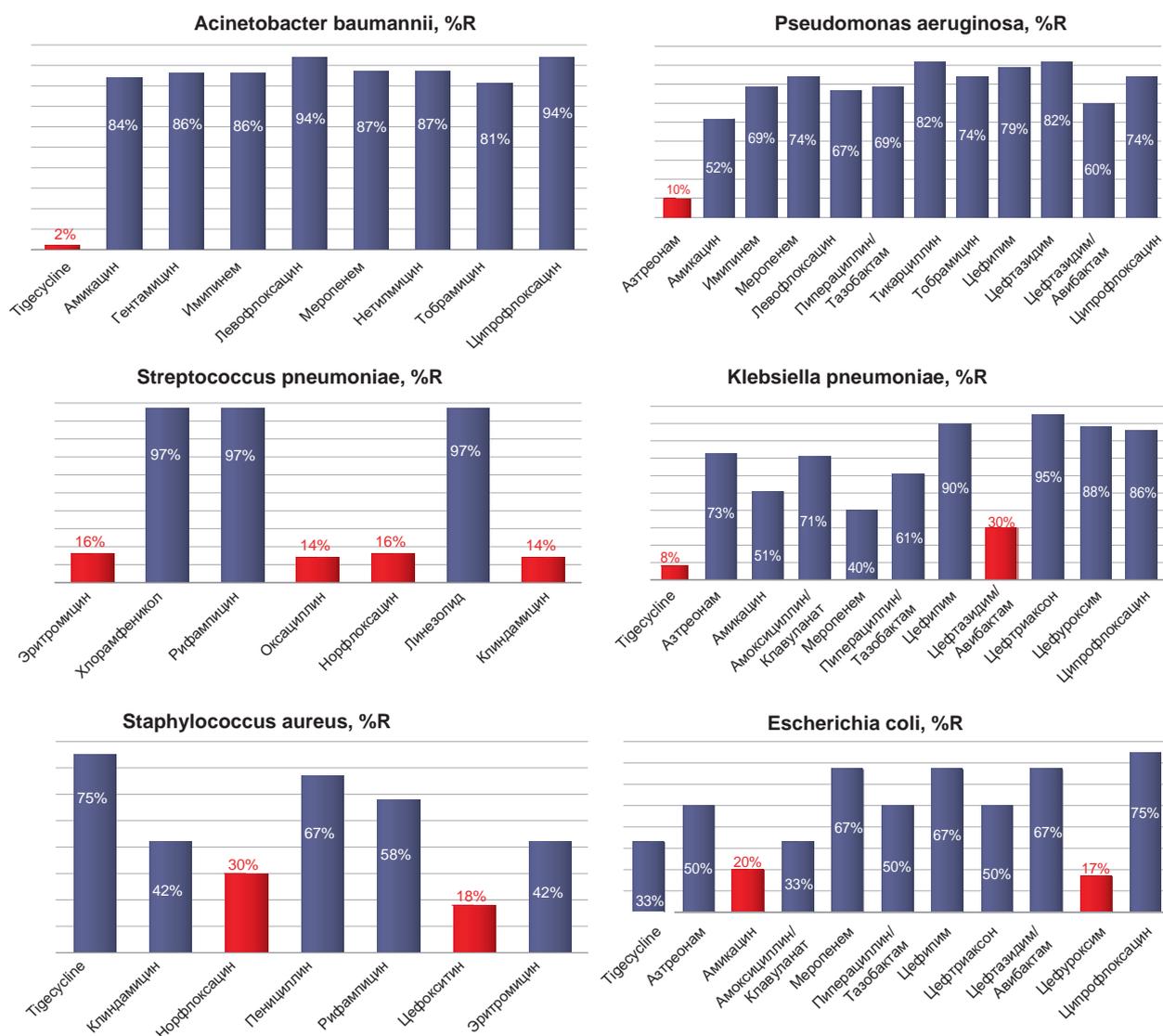


Рис. 6. Антибиотикорезистентность штаммов, выделенных от больных COVID-19; %R — доля штаммов, резистентных к скрининговому препарату.
Fig. 6. Strain antibiotic resistance in COVID-19; %R — proportion of screening drug-resistant strains.

вались тигециклин, цефтазидим/авибактам, меропенем, амикацин, пиперациллин/тазобактам. *Klebsiellae pneumoniae* оказалась резистентной к амоксициллин/клавуланату в 71% случаев.

Пневмококк демонстрировал сохранение чувствительности к скрининговым препаратам: эритромицину, оксациллину, норфлоксацину, клиндамицину. Достаточно высокую резистентность показывали выделенные штаммы *Escherichia coli*, сохраняя 80% чувствительность к амикацину и 83% — к цефуроксиму.

Дополнительные результаты исследования

При сравнении динамики антибиотикорезистентности в двух группах исследования установлено возрастание устойчивости микроорганизмов к ряду скрининговых препаратов

(табл.). Резистентность золотистого стафилококка возросла к клиндамицину и норфлоксацину с достоверностью разности долей $p < 0,05$, зарегистрированы штаммы резистентные к цефоситину, отсутствующие в предыдущий период наблюдения. Пневмококки стали достоверно более устойчивы к эритромицину ($p < 0,05$), появились штаммы, устойчивые к норфлоксацину. Культуры *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировали рост устойчивости ко всем скрининговым препаратам (кроме амикацина у *Klebsiellae pneumoniae*), что можно объяснить активизацией госпитальных штаммов.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было как в первой, так и во второй группах.

Таблица. Сравнительная резистентность штаммов, выделенных от больных COVID-19 (основная группа) и больных с внебольничной пневмонией (группа сравнения) к скрининговым препаратам различных групп антибиотиков

Table. Comparative strain resistance in COVID-19 (study cohort) and community-acquired pneumonia (comparison cohort) to different screening antibiotic classes

Вид возбудителя	Группа сравнения (R, %)	Основная группа (R, %)	p
<i>Staphylococcus aureus</i> , n	42	12	
клиндамицин (скрининг)	8,3 ± 3,99	42 ± 14,23	<0,05
норфлоксацин (скрининг)	2,1 ± 2,06	33,3 ± 13,61	<0,05
пенициллин (скрининг)	81,2 ± 5,63	66,7 ± 13,61	–
цефокситин (скрининг)	0	16,7 ± 10,76	
эритромицин (скрининг)	20,8 ± 5,86	41,7 ± 14,23	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n	386	37	
клиндамицин (скрининг)	4,92 ± 1,10	13,5 ± 5,62	–
норфлоксацин (скрининг)	0	16,2 ± 6,06	
эритромицин (скрининг)	3,11 ± 0,88	18,9 ± 6,44	<0,05
<i>Klebsiellae pneumoniae</i> , n	19	101	
амикацин	47,4 ± 11,45	50,5 ± 4,97	–
амоксциллин/клавуанат	5,26 ± 5,12	71,3 ± 4,50	<0,001
меропенем	0	39,6 ± 4,87	
пиперациллин-тазобактам	0	61,4 ± 4,84	
цефепим	0	90,1 ± 2,97	
ципрофлоксацин	42,11 ± 11,33	86,14 ± 3,44	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	22	58	
амикацин	9,1 ± 6,13	51,7 ± 6,56	<0,001
имипенем	4,5 ± 4,44	68,9 ± 6,07	<0,001
меропенем	4,6 ± 4,15	67,24 ± 6,16	<0,001
пиперациллин-тазобактам	9,09 ± 6,10	69,0 ± 6,05	<0,001
цефепим	31,8 ± 9,93	79,3 ± 5,32	<0,001
цефтазидим	27,3 ± 9,50	82,7 ± 4,96	<0,001
ципрофлоксацин	8,0 ± 5,97	74,1 ± 5,75	<0,001

Примечание: R — доля штаммов, резистентных к скрининговому препарату; n — число исследованных культур; p — достоверность различия долей.

Note: R — proportion of screening drug-resistant strains, n — number of cultures tested, p — proportion comparison significance.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Среди выделенной бактериологическим методом микрофлоры у больных COVID-19 преобладали грамотрицательные бактерии (58%), грамположительная флора составила 15%, грибы — 27%. Среди грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (33%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (19%) и прочие микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена в 48% случаев *Streptococcus pneumoniae* и в 15% — *Staphylococcus aureus*. Выделенные в мокроте грибы в подавляющем большинстве (89%) идентифицированы как *Candida albicans*. Частота выделения *Streptococcus pneumoniae* среди всех микроорганизмов в 2020 году снизилась до 7%, что в 10 раз

ниже «доковидного» уровня, при этом частота выделения грибов резко возросла.

Отмечен рост антибиотикорезистентности золотистого стафилококка к клиндамицину и норфлоксацину, появление резистентных штаммов к цефокситину. Произошло достоверное нарастание устойчивости пневмококков к эритромицину, появились штаммы устойчивые к норфлоксацину. Стали регистрироваться полирезистентные культуры *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, что можно объяснить активизацией госпитальных штаммов.

Оценивая микробный пейзаж и антибиотикорезистентность, следует учитывать произошедшее нарастание тяжести пациентов и изменение характера оказания медицинской помощи: увеличение доли тяжелых больных, получающих лечение в отделениях интенсивной терапии, на значение иммуносупрессивной терапии, возрастание риска госпитальной инфекции.

Обсуждение основного результата исследования

В предыдущие годы наблюдения, по материалам пациентов инфекционного стационара, внебольничные пневмонии, развившиеся в исходе острой респираторной вирусной инфекции, чаще гриппа, вызывались преимущественно *Streptococcus pneumoniae* [19]. Изменение микробного пейзажа у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 косвенно отражает особенности повреждения иммунитета при данном заболевании. Снижение иммунорезистентности, вызванное как тяжестью течения болезни, так и применением иммуносупрессивной терапии, приводит к росту осложнений, вызванных возбудителями из числа условно-патогенной флоры. Изменение картины микробного пейзажа в сторону преобладания грамотрицательной флоры весьма существенно по сравнению с предыдущими годами и должно учитываться при выборе антимикробной терапии.

Рост антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных от больных с новой коронавирусной инфекцией, отмечается по всему миру [16, 20] и имеет ряд прямых и косвенных причин. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, требующее интенсивной терапии, ведет к увеличению риска присоединения или активации условно-патогенной флоры, в том числе и повышает риски заражения госпитальными штаммами. В то же время тотальное применение антибиотиков для лечения коронавирусной инфекции с предполагаемой «пневмонией», безусловно, оказывает негативное влияние, вызывая рост резистентности «диких» штаммов микроорганизмов [5, 21].

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть отнесены к исторически обусловленному методологическому недостатку в виде различия групп сравнения (пациентов с COVID-19 и пациентов с бактериальной этиологией пневмонии в исходе вирусных инфекций) с учетом разной тяжести пациентов и разного характера оказания медицинской помощи (лечение в отделениях интенсивной терапии и отделениях общего профиля), что учтено при анализе результатов и их трактовке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении больных с новой коронавирусной инфекцией, осложненной присоединением бак-

териальных осложнений, необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре поражения нижних дыхательных путей грамотрицательных бактерий, высокий риск присоединения грибковой флоры и активации других условно-патогенных возбудителей.

Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков на догоспитальном этапе лечения без учета показаний к их назначению. Для устранения такого положения вещей при выборе схемы лечения больного с новой коронавирусной инфекцией необходимо строго следовать актуальным Клиническим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», избегать назначения антибактериальных препаратов без определения строгих показаний к их применению у каждого больного.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 81 от 11.10.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 81 of 11.10.2019. All patients enrolled provided a free written informed consent of participation in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B., Zhu F., Zhu B., Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
- Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittot M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
- Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020 Dec 17;15: Doc35. DOI: 10.3205/dgkh000370. PMID: 33391970. PMCID: PMC7747008
- Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A.; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann. Ist. Super Sanita.* 2020; 56(3): 359–364. DOI: 10.4415/ANN_20_03_14
- Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 420. DOI: 10.3389/fmed.2020.00420
- Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
- Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
- Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
- Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., Arnold A., Ball J., Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81(3): e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
- Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M., Treiber M., Lahmer T., Heim M., Dommasch M., Waschulzik B., Zink A., Querbach C., Busch D.H., Schmid R.M., Schneider G., Spinner C.D. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8
- Munch M.W., Meyhoff T.S., Helleberg M., Kjaer M.N., Granholm A., Hjortsø C.J.S., Jensen T.S., Møller M.H., Hjortrup P.B., Wetterslev M., Vesterlund G.K., Russell L., Jørgensen V.L., Tjelle Kristiansen K., Benfield T., Ulrik C.S., Andreasen A.S., Bestle M.H., Poulsen L.M., Hildebrandt T., Knudsen L.S., Møller A., Sølling C.G., Brøchner A.C., Rasmussen B.S., Nielsen H., Christensen S., Strøm T., Cronhjort M., Wahlin R.R., Jakob S.M., Cioccarri L., Venkatesh B., Hammond N., Jha V., Myatra S.N., Jensen M.Q., Leistner J.W., Mikkelsen V.S., Svenningsen J.S., Laursen S.B., Hatley E.V., Kristensen C.M., Al-Alak A., Clapp E., Jonassen T.B., Bjerregaard C.L., Østerby N.C.H., Jespersen M.M., Abou-Kassem D., Lassen M.L., Zaabalawi R., Daoud M.M., Abdi S., Meier N., la Cour K., Derby C.B., Damlund B.R., Laigaard J., Andersen L.L., Mikkelsen J., Jensen J.L.S., Rasmussen A.H., Arnerlöf E., Lykke M., Holst-Hansen M.Z.B., Tøstesen B.W., Schwab J., Madsen E.K., Gluud C., Lange T., Perner A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021. DOI: 10.1111/aas.13941
- Falavigna M., Colpani V., Stein C., Azevedo L.C.P., Bagattini A.M., Brito G.V., Chatkin J.M., Cimerman S., Corradi M.F.D.B., Cunha C.A.D., Medeiros F.C., Oliveira Junior H.A., Fritscher L.G., Gazzana M.B., Gräf D.D., Marra L.P., Matuoka J.Y., Nunes M.S., Pachito D.V., Pagano C.G.M., Parreira P.C.S., Riera R., Silva A. Júnior, Tavares B.M., Zavascki A.P., Rosa R.G., Dal-Pizzol F. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020; 32(2): 166–196. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039
- Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530

16. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghiasvand S., Kazemi S., Yousefimashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020; 72(10): 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
17. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf.* 2020; 43(8): 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
18. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 9–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
19. Авдеева М.Г., Шубина Г.В., Ганжа А.А., Журавлева Е.В. Внебольничная пневмония у пациентов инфекционного стационара: проблемы развития резистентности к антимикробным препаратам. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(3): 108–113. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
20. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
21. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С. Антибактериальная терапия заболеваний лор-органов во время пандемии COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 10–15. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200359

REFERENCES

1. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B., Zhu F., Zhu B., Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
2. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
4. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittol M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
5. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020 Dec 17;15: Doc35. DOI: 10.3205/dgkh000370. PMID: 33391970. PMCID: PMC7747008
6. Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A.; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2020; 56(3): 359–364. DOI: 10.4415/ANN_20_03_14
7. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 420. DOI: 10.3389/fmed.2020.00420
8. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
9. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
10. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
11. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., Arnold A., Ball J., Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81(3): e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
12. Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M., Treiber M., Lahmer T., Heim M., Dommasch M., Waschulzik B., Zink A., Querbach C., Busch D.H., Schmid R.M., Schneider G., Spinner C.D. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8
13. Munch M.W., Meyhoff T.S., Helleberg M., Kjaer M.N., Granholm A., Hjortsø C.J.S., Jensen T.S., Møller M.H., Hjortrup P.B., Wetterslev M., Vesterlund G.K., Russell L., Jørgensen V.L., Tjelle Kristiansen K., Benfield T., Ulrik C.S., Andreasen A.S., Bestle M.H., Poulsen L.M., Hildebrandt T., Knudsen L.S., Møller A., Sølling C.G., Brøchner A.C., Rasmussen B.S., Nielsen H., Christensen S., Strøm T., Cronhjort M., Wahlin R.R., Jakob S.M., Cioccarri L., Venkatesh B., Hammond N., Jha V., Myatra S.N., Jensen M.Q., Leistner J.W., Mikkelsen V.S., Svenningsen J.S., Laursen S.B., Hatley E.V., Kristensen C.M., Al-Alak A., Clapp E., Jonassen T.B., Bjerregaard C.L., Østerby N.C.H.,

- Jespersen M.M., Abou-Kassem D., Lassen M.L., Zaabalawi R., Daoud M.M., Abdi S., Meier N., la Cour K., Derby C.B., Damlund B.R., Laigaard J., Andersen L.L., Mikkelsen J., Jensen J.L.S., Rasmussen A.H., Arnerlöv E., Lykke M., Holst-Hansen M.Z.B., Tøstesen B.W., Schwab J., Madsen E.K., Gluud C., Lange T., Perner A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021. DOI: 10.1111/aas.13941
14. Falavigna M., Colpani V., Stein C., Azevedo L.C.P., Bagattini A.M., Brito G.V., Chatkin J.M., Cimerman S., Corradi M.F.D.B., Cunha C.A.D., Medeiros F.C., Oliveira Junior H.A., Fritscher L.G., Gazzana M.B., Gräf D.D., Marra L.P., Matuoka J.Y., Nunes M.S., Pachito D.V., Pagano C.G.M., Parreira P.C.S., Riera R., Silva A. Júnior, Tavares B.M., Zavascki A.P., Rosa R.G., Dal-Pizzol F. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020; 32(2): 166–196. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039
 15. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
 16. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghasvand S., Kazemi S., Yousefimeashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020; 72(10): 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
 17. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf.* 2020; 43(8): 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
 18. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 9–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
 19. Avdeeva M.G., Shubina G.V., Ganzha A.A., Zhuravleva E.V. Community-acquired pneumonia in infectious hospital patients: the development of resistance to antimicrobials. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2018; 23(3): 108–113 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
 20. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
 21. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum.* 2020; 22(11): 10–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200359

ВКЛАД АВТОРОВ

Авдеева М.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Кулбужева М.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зотов С.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление образцов, предоставление реактивов и оборудования для проведения анализа.

Журавлева Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реактивов и оборудования для проведения анализа.

Яцукова А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Avdeeva M.G.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Kulbuzheva M.I.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zotov S.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of samples, reagents and equipment for analyses.

Zhuravleva Y.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and equipment for analyses.

Yatsukova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авдеева Марина Геннадьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Контактная информация: e-mail: avdeevam@mail.ru;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Кулбужева Макка Ибрагимовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>

Зотов Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-0823-5598>

Журавлева Елена Владимировна — заведующая бактериологической лабораторией государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-4757-0866>

Яцуква Алина Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7162-680X>

Marina G. Avdeeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Contact information: e-mail: avdeevam@mail.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Makka I. Kulbuzheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>

Sergey V. Zotov — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Specialty Infectious Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-0823-5598>

Yelena V. Zhuravleva — Head of the Bacteriological Laboratory, Specialty Infectious Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-4757-0866>

Alina V. Yatsukova — Research Assistant, Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7162-680X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ ПАНКРЕАТОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Ю. Баранников^{1,*}, В.Д. Сахно^{1,2}, В.М. Дурлештер^{1,2}, Л.Г. Измайлова^{1,2},
А.В. Андреев^{1,2}, Е.В. Токаренко³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

³ Общество с ограниченной ответственностью «РН-современные технологии»
пер. Больничный, д. 6, г. Геленджик, 353465, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на снижение летальности после панкреатодуоденальной резекции, частота развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших данную операцию, остается высокой. Выбор и создание «надежного» панкреатоэнтероанастомоза не теряют своей актуальности.

Цель исследования — улучшение ближайших результатов хирургического лечения пациентов при выполнении панкреатодуоденальной резекции путем разработки алгоритма дифференцированного подхода к формированию панкреатоэнтероанастомоза.

Методы. Дизайн исследования — проспективное нерандомизированное контролируемое. Исследование проведено у 90 пациентов, прооперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции. Пациенты разделены на три группы: группа А ($n = 30$), группа В ($n = 30$), контрольная группа С ($n = 30$). Всем пациентам основных групп А и В выполнена предоперационная ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы методом сдвиговой волны. В зависимости от показателей средней «жесткости» паренхимы в сопоставлении с интраоперационными данными отдавали предпочтение одному из двух способов формирования панкреатокишечного анастомоза: по типу «конец в бок» либо панкреатоэнтероанастомозу по оригинальной методике. Пациентам контрольной группы С формирование панкреатодигестивного анастомоза выполнялось без учета данных о «жесткости» и макроскопическом состоянии ткани поджелудочной железы.

Результаты. Послеоперационная панкреатическая фистула класса А отмечена у 2 (6,7%) из 30 пациентов группы В, носила транзиторный, бессимптомный характер, не требовала дополнительных лечебных мероприятий и не удлиняла продолжительность послеоперационного периода. Несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза классов В и С, панкреонекроза культи в основных группах А и В не отмечено. В контрольной группе С клинически значимые послеоперационные панкреатические фистулы классов В и С отмечены у 5 (16,7%) из 30 пациентов (различия между группами статистически значимые).

Заключение. Применение предложенного дифференцированного подхода к формированию панкреатоэнтероанастомоза сопровождается достоверно низкой частотой развития послеоперационных осложнений и отсутствием клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул классов В и С.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатодигестивный анастомоз, ультразвуковая эластометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Баранников А.Ю., Сахно В.Д., Дурлештер В.М., Измайлова Л.Г., Андреев А.В., Токаренко Е.В. Дифференцированный подход к формированию панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции: клиническое экспериментальное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 29–46. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-29-46>

Поступила 17.06.2021

Принята после доработки 05.08.2021

Опубликована 28.10.2021

DIFFERENTIATED APPROACH TO PANCREATIC-ENTEROANASTOMOSIS IN PANCREATODUODENAL RESECTION: A CLINICAL EXPERIMENTAL CONTROLLED TRIAL

Anton Yu. Barannikov^{1,*}, Vladimir D. Sakhno^{1,2}, Vladimir M. Durlshcher^{1,2},
Laura G. Izmailova^{1,2}, Andrei V. Andreev^{1,2}, Evgenii V. Tokarenko³

¹ Territorial Clinical Hospital No. 2
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

³ RN-Modern Technologies LLC
Hospitalnyy per., 6, Gelendzhik, 353465, Russia

ABSTRACT

Background. Despite decreasing mortality in pancreaticoduodenal resection, the incidence of postoperative complications in such patients remains high. The choice and formation of “reliable” pancreatic-enteroanastomosis remain relevant.

Objectives. The improvement of immediate surgery outcomes in pancreaticoduodenal resection via development of a differentiated algorithm for pancreatic-enteroanastomosis formation.

Methods. A prospective non-randomised controlled trial enrolled 90 patients with a pancreaticoduodenal resection surgery. The patients were divided in three cohorts, A ($n = 30$), B ($n = 30$) and control C ($n = 30$). Pancreatic shear wave ultrasound elastography was conducted pre-surgery in main cohorts A and B. Average parenchymal stiffness and intraoperative data decided between the two pancreatico-enteric anastomosis techniques, end-to-side or the original pancreatic-enteroanastomosis. Control cohort C had pancreatico-enteric anastomosis without taking into account the pancreas stiffness and macrocondition.

Results. Class A postoperative pancreatic fistula was registered in 2 (6.7%) of 30 patients in cohort B; it was transient, asymptomatic, not requiring additional treatment or a longer postoperative period. No class B and C pancreatic-enteroanastomosis failures or stump pancreonecroses were observed in main cohorts A and B. Clinically significant class B and C postoperative pancreatic fistulae were registered in 5 (16.7%) of 30 patients in control cohort C (inter-cohort comparison statistically significant).

Conclusion. The proposed differentiated approach to pancreatic-enteroanastomosis formation associates with a reliably low postoperative complication frequency and lack of clinically significant class B and C postoperative pancreatic fistulae.

Keywords: pancreatic cancer, pancreaticoduodenal resection, pancreatico-enteric anastomosis, ultrasound elastography

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

For citation: Barannikov A.Yu., Sakhno V.D., Durlsheter V.M., Izmailova L.G., Andreev A.V., Tokarenko E.V. Differentiated approach to pancreatic-enteroanastomosis in pancreaticoduodenal resection: a clinical experimental controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 28(5): 29–46. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-29-46>

Submitted 17.06.2021

Revised 05.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время панкреатодуоденальная резекция (ПДР) — по-прежнему единственно возможное радикальное хирургическое вмешательство, показанное пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ): проксимальных отделов поджелудочной железы (ПЖ), двенадцатиперстной кишки (ДПК), дистального отдела общего желчного протока (ОЖП), большого дуоденального соска (БДС). Кроме того, ПДР нередко выполняется пациентам с хроническим псевдотуморозным панкреатитом (ХП), кистозной дистрофией ДПК.

Наибольший удельный вес среди всех опухолей органов БПДЗ занимают пациенты с раком ПЖ. Согласно мировой онкологической статистике в развитых странах мира показатель заболеваемости данной патологией за последние несколько лет незначительно снизился, но по-прежнему остается высоким и составил в 2018 году среди мужчин 7,3, а среди женщин 5,1 на 100 000 населения соответственно [1]. Однако в нашей стране, напротив, отмечается неуклонный рост заболеваемости раком ПЖ. В 2017 году данный показатель составил среди мужчин 9,11, а среди женщин 5,45 на 100 000 населения соответственно. Прирост заболеваемости среди обоих полов за 10 лет, с 2007 по 2017 годы составил 14,89%¹.

Необходимо отметить, что показатель заболеваемости ХП в мире, в свою очередь, за последние 30 лет увеличился более чем в 2 раза

и в настоящее время варьирует в пределах 1,6–23 случая на 100 тысяч населения в год [2].

Данные факты, несомненно, обуславливают рост числа выполняемых ПДР.

Летальность после ПДР в специализированных хирургических центрах в настоящее время составляет менее 5%, что объясняется улучшением периоперационного ведения пациентов и оттачиванием техники выполнения самой операции. На этом фоне общая частота послеоперационных осложнений негативно сохраняется высокой, достигая 30–70% [3–8]. Панкреатодигестивный анастомоз (ПДА) — общепризнанная ахиллесова пята всей операции, частота несостоятельности которого достигает в специализированных отделениях 4–30% [5–8]. Нередко сопутствующий несостоятельности ПДА панкреонекроз культи ПЖ встречается, по данным разных авторов, в 0,5–9% случаев^{2–5}.

Профилактике развития данных, наиболее грозных осложнений уделяется огромное внимание панкреатологами всего мира, так как именно они являются основным фактором, приводящим к смерти больных.

К настоящему моменту способов формирования ПДА предложено более 150. Наличие такого широкого многообразия вариаций обработки дистальной культи ПЖ подтверждает сложность, неоднозначность и нерешенность данной проблемы. Ни один из существующих способов не является унифицированным, а совершен-

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

² Гальперин Э.И., ДюжеваТ.Г. *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии*. М.: Видар-М, 2011. 536 с.

³ Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э. *Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия*. Краснодар: ООО «Качество», 2005. 135 с.

⁴ Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (3): 9–14.

⁵ Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Акбаров М.М. Формирование панкреатодигестивного анастомоза при радикальной операции у больных с периапулярными опухолями. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (1): 80–85.

ствование хирургической техники и создание «надежного» ПДА особенно актуально [7, 9].

Риск осложнений увеличивается кратно при наличии «мягкой», «сочной», без признаков фиброза паренхимы культы ПЖ. «Мягкость» ткани ПЖ как главного прогностического критерия развития послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ) и панкреатита культы, как правило, оценивается интраоперационно при визуальном осмотре и пальпации.

Ультразвуковая эластометрия методом сдвиговой волны (Shear Wave Elastography — SWE) — новый и перспективный метод, позволяющий проводить объективную количественную оценку «жесткости» тканей [10]. Принцип действия метода — генерация в тканях сдвиговой волны созданием точечного давления в фокусе исследования мощным ультразвуковым импульсом (Acoustic Radiation Force Impulse — ARFI) с последующей регистрацией скорости ее распространения. Ультразвуковой сканер при этом фиксирует значение скорости сдвиговой волны (ССВ) в м/с или в показателе упругости («жесткости») ткани, пересчитанном в кПа через использование модуля Юнга⁶. В зарубежной и отечественной литературе в настоящее время исследования по применению ультразвуковой эластометрии ПЖ немногочисленны^{7–9} [11–16]. Однако выполнение ARFI-эластометрии ПЖ с целью предоперационной оценки состояния ее паренхимы отражено лишь в единичных зарубежных публикациях [17–19].

Цель исследования — улучшение ближайших результатов хирургического лечения пациентов при выполнении панкреатодуоденальной резекции путем разработки алгоритма дифференцированного подхода к формированию панкреатоэнтероанастомоза с учетом результатов предоперационно выполненной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы и применения разработанного способа панкреатоеюнального соустья.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде проспективного нерандомизированного контролируемого исследования, включившего 90 пациентов с за-

болеваниями органов периампулярной зоны, которым была выполнена ПДР.

Критерии соответствия

Критерии включения: достоверный диагноз ЗНО головки ПЖ, БДС, терминального отдела ОЖП, ДПК; достоверный диагноз хронического псевдотуморозного панкреатита; пациенты обоего пола от 18 до 80 лет.

Критерии невключения: пациенты обоего пола в возрасте старше 80 и младше 18 лет; достоверный диагноз доброкачественного опухолевого образования органов периампулярной зоны.

Критерии исключения: наличие отдаленного метастазирования; наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедрах хирургии № 2 и 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в хирургических отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование осуществлялось с 2013 по 2018 год. Продолжительность периода наблюдения была равна продолжительности периода госпитализации.

Описание медицинского вмешательства

Предоперационную ARFI-эластометрию проводили на ультразвуковом сканере премиум-класса Philips EpiQ5 (Нидерланды), используя конвексный датчик с частотой 5–1 МГц. Измерения выполняли чрескожным доступом при задержке дыхания в положении пациента лежа на спине с минимальной компрессией на переднюю брюшную стенку. Каждому пациенту проводили по 10 измерений ССВ в области тела ПЖ с последующим вычислением средних значений. Степень «жесткости» ткани ПЖ оценивали в еди-

⁶ Руденко О.В., Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., Гурбатов С.Н., Романов С.В. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластография на сдвиговой волне (лекция). *Радиология — практика*. 2014; 46 (4): 62–72.

⁷ Брюховецкий Ю.А., Кондратова Г.М., Митьков В.В., Митькова М.Д. Цветовая двумерная эластография и эластометрия сдвиговой волной при исследовании поджелудочной железы в норме. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013; 4: 108.

⁸ Самарин А.Г., Бабочкин А.Б. Применение эластографии сдвиговой волной в комплексной диагностике хронического панкреатита. *Променевадігностика, променеватерапія*. 2013; 3–4: 49–53.

⁹ Степанов Ю.М., Гравировская Н.Г. Первые итоги применения сдвиговолновой транзитной эластометрии в определении состояния паренхимы поджелудочной железы (обзор литературы и собственные исследования). *Гастроэнтерология*. 2015; 57 (3): 53–58.

нице 1 кПа. Показатели «жесткости» сравнивали с интраоперационными данными, полученными при визуальном осмотре и пальпации.

Нами выделялись три макроскопических состояния паренхимы ПЖ: мягкоэластической консистенции, дольчатого строения; эластической консистенции (дольчатость сохранена, дольчатость сглажена); плотноэластической консистенции, дольчатость отсутствует.

С целью дальнейшего анализа анатомическое состояние ткани ПЖ переводили в баллы по двум качественным характеристикам (эластичности и выраженности дольчатого строения) в соответствии со шкалой (табл. 1). Суммарные значения находились в интервале от 2 баллов (мягкоэластическая ткань с дольчатым строением) до 6 баллов (плотноэластическая ткань с отсутствием дольчатости).

Предоперационно всем пациентам проводили профилактику тромбозомболических осложнений низкомолекулярными гепаринами за 12 часов до операции, а также антибиотикопрофилактику за 30 минут до разреза кожи антибиотиками широкого спектра действия.

После удаления панкреатодуоденального комплекса в зависимости от показателей средней «жесткости» в сопоставлении с интраоперационными данными отдавали предпочтение одному из двух способов формирования ПЭА: технически более простому по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП при паренхиме ПЖ плотноэластической консистенции с отсутствием дольчатого строения и эластической консистенции со сглаженной дольчатостью (группа А) либо технически более сложному прецизионному вирсунгоеюноанастомозу с широкой атравматичной перитонизацией среза культи ПЖ по разработанной нами методике при паренхиме ПЖ мягкоэластической консистенции дольчатого строения и эластической консистенции с сохранением дольчатости (группа В). Суть способа состоит в формировании петли отключенной по Ру тонкой кишки вокруг культи ПЖ с целью широкой перитонизации зоны анастомоза без использования швов, проникающих в паренхиму ПЖ, путем выполнения двух отдельных полукисетных

швов, накладываемых по брыжеечному краю петли тонкой кишки и фиксирующихся за задний листок париетальной брюшины в парапанкреатическую клетчатку в зоне верхнего и нижнего краев культи. ГПП прецизионно вшивают в стенку отводящего отдела петли. Между сторонами петли накладывают узловые серозно-мышечные швы без образования тонкотонкокишечного анастомоза (рис. 1).

Операцию завершали дренированием брюшной полости, как правило, четырьмя дренажами: к зонам ПДА, гепатикоэнтероанастомоза, в ложе головки ПЖ и в зону малого таза.

Интраоперационно и в послеоперационном периоде всем пациентам вводили синтетический аналог соматостатина в течение 3–5 дней.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценить наличие корреляционной связи между количественными показателями «жесткости» и макроскопическими параметрами ткани ПЖ, выявить общую частоту послеоперационных осложнений, а также частоту клинически значимых ППФ у пациентов основных групп.

Дополнительный исход исследования

Дополнительные исходы исследования целью исследования не предусмотрены.

Анализ в подгруппах

Все пациенты были разделены на 3 группы. 30 пациентам, вошедшим в основную группу А, выполнена ПДР с формированием панкреатоэнтероанастомоза (ПЭА) по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием главного панкреатического протока (ГПП) в соответствии с результатами предоперационно выполненной ARFI-эластометрии ПЖ. Основную группу В составили 30 пациентов, которым выполнена ПДР с формированием ПЭА по оригинальной методике (патент РФ на изобретение № 2632767) при «мягкой» культе также в соответствии с результатами предоперационно выполненной ARFI-эластометрии ПЖ. В контрольную группу С включены 30 пациентов, которым выполнена ПДР с формированием ПДА

Таблица 1. Шкала перевода качественных характеристик паренхимы ПЖ в количественные характеристики порядковой шкалы измерений

Table 1. Qualitative-quantitative pancreatic parenchymal scoring relationship

Характеристика эластичности	Баллы	Выраженность дольчатого строения	Баллы
Мягкоэластическая	1	Дольчатое строение, дольчатость сохранена	1
Эластическая	2	Дольчатость сглажена	2
Плотноэластическая	3	Дольчатость отсутствует	3

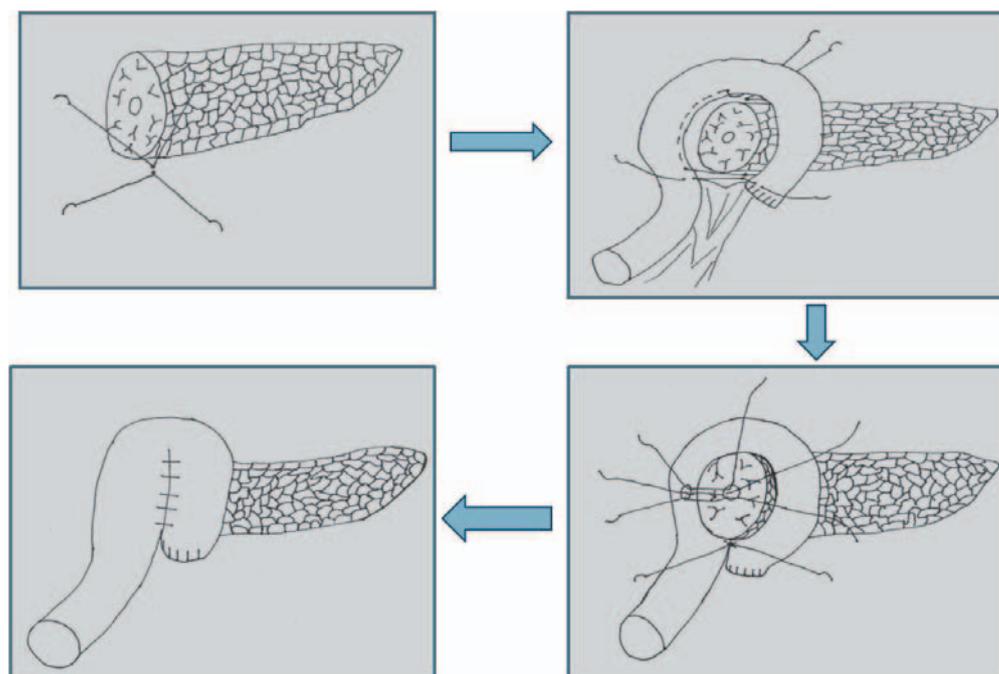


Рис. 1. Этапы формирования оригинального панкреатоэнтероанастомоза (патент РФ на изобретение № 2632767).

Fig. 1. Stages of original pancreatic-enteroanastomosis technique (Russian patent for invention No. 2632767).

без учета данных о «жесткости» и макроскопическом состоянии ткани ПЖ.

Методы регистрации исходов

В послеоперационном периоде всем пациентам кроме клинического (сбор жалоб, анамнеза, осмотр) проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

Развитие недостаточности ПЭА оценивали согласно критериям Международной группы по изучению панкреатических фистул (International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)).

В оценке тяжести послеоперационных осложнений использовали классификацию Clavien — Dindo. Не учитывали осложнения I степени из-за недостоверности их фиксации в медицинской документации (по данным Dindo, отражается не более 20% осложнений данной степени), а также ввиду их относительной клинической незначимости (не требуют специальной фармакологической терапии, радиологических, эндоскопических и хирургических вмешательств, как правило, не удлиняют послеоперационный койко-день). При фиксации у больного более одного осложнения учитывалось осложнение, имевшее более высокую степень.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки заранее не проводился.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excell (Microsoft Office 2007) и Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me [25%; 75%]), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнительный анализ количественных показателей ввиду ненормальности распределения проводили при помощи критериев Краскела — Уоллиса и U -критерия Манна — Уитни. Критерии χ^2 , χ^2 с поправками Йейтса, а также точный критерий Фишера были использованы в исследовании при сравнении групп по качественным признакам. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента Кендалла и показателя Спирмена. Для расчета оптимальной точки отсечения и оценки качества диагностической модели использован ROC-анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Как упомянуто выше, в исследование включены 90 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы. В основной группе А 30 пациентам выполнена ПДР с формированием технически более простого ПЭА по типу «конец

в бок» с изолированным вшиванием ГПП в соответствии с результатами предоперационно выполненной ARFI-эластометрии ПЖ. В группе было 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин. Медианное значение возраста больных в данной группе составило 63,0 (55,0; 71,0) года. Основную группу В составили 30 пациентов, которым выполнена ПДР с формированием технически более сложного разработанного в клинике прецизионного вирсунгоеюноанастомоза с дополнительной широкой атравматичной перитонизацией среза культи ПЖ (патент РФ на изобретение № 2632767) при «мягкой» культе также в соответствии с результатами предоперационно выполненной ARFI-эластометрии ПЖ. Среди них было 15 (50,0%) мужчин и 15 (50,0%) женщин, медианное значение возраста которых составило 66,5 (68,0; 75,0) года. В контрольную группу С включены 30 пациентов, которым выполнена ПДР с формированием ПДА без учета данных о «жесткости» и макроскопическом состоянии ткани ПЖ. Среди них было 16 мужчин (53,3%) и 14 женщин (46,7%), медиана возраста которых составила 62,5 (56,5; 70,5) года. При сравнении групп с помощью критерия Краскела — Уоллиса ($p = 0,560$) и критерия χ^2 ($p = 0,876$) статистически значимых различий по возрастно-половому составу не обнаружено ($p > 0,05$).

В контрольной группе С использованы различные способы формирования ПДА: концепетлевой ПЭА по способу В.И. Оноприева и соавт.¹⁰ с дренированием ГПП в 14 (46,7%) случаях и без такового в 4 (13,3%) случаях, инвагинационный ПЭА по типу «конец в конец» в 6 (20%) случаях, ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП в 3 (10%) случаях, панкреатогастроанастомоз по типу «конец в бок» в 2 (6,7%) случаях, ПЭА по типу «конец в конец» в 1 (3,3%) случае (рис. 2).

В большинстве случаев ПДР выполнена при раке головки ПЖ (в группе А в 22 (73,4%) случаях, в группе В в 14 (46,7%) случаях, в контрольной группе С в 19 (63,4%) случаях) ($p = 0,102$). ПДР при раке БДС, при котором значительно чаще встречается именно «мягкая» культя ПЖ, выполнена в большинстве случаев в группе В (у 9 (30%) пациентов). В группе А так же, как и в контрольной группе, данная патология отмечена в 4 (13,3%) случаях ($p = 0,164$). ЗНО дистального отдела ОЖП наблюдались в группе А и в контрольной группе у 3 (10%) пациентов, в группе В — у 4 (13,3%) ($p = 0,894$). При осложненном ХП ПДР выполнена в группе В в 2 (6,7%) случаях, в контрольной группе в 1 (3,3%) случае ($p = 0,356$). Рак ДПК отмечен только в контрольной группе

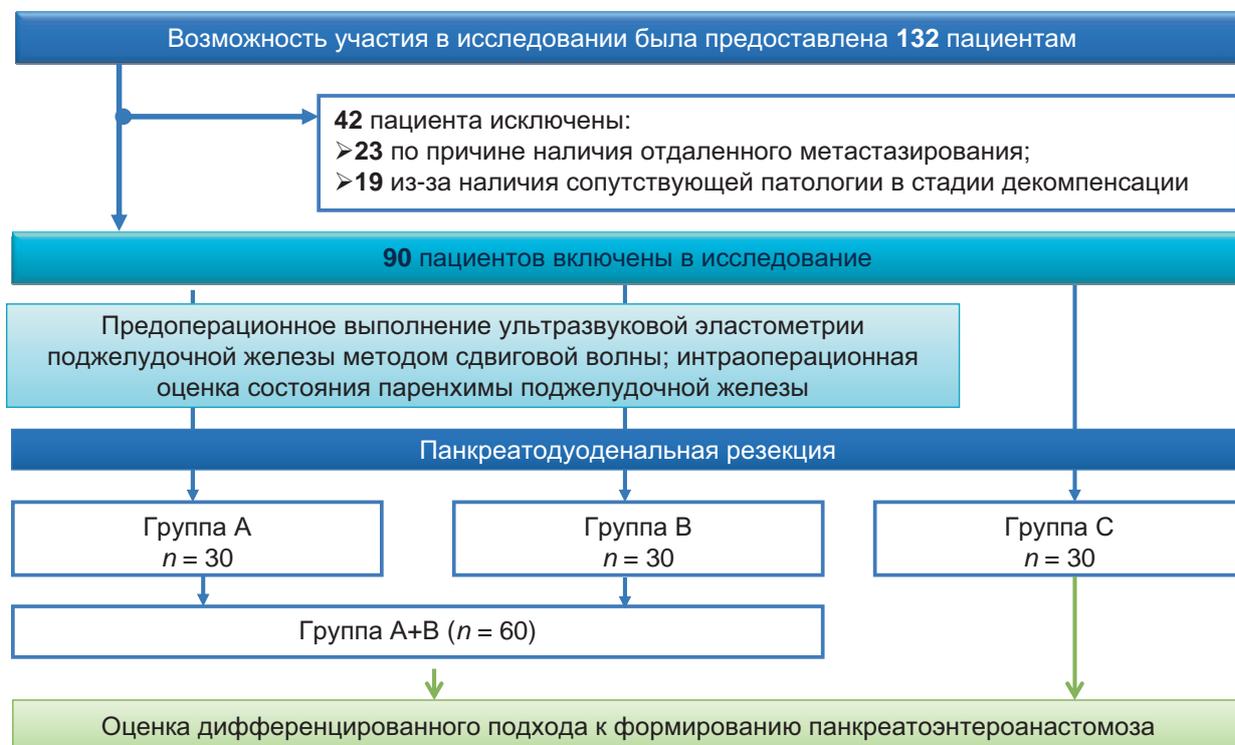


Рис. 2. Схема-дизайн проведенного исследования.
Fig. 2. Study design flowchart.

¹⁰ Оноприев В.И., Коротько Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э. Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия. Краснодар: ООО «Качество», 2005. 135 с.

у 2 (6,7%) пациентов ($p = 0,134$). Также в 1 (3,3%) случае ПДР выполнена при нейроэндокринной опухоли ПЖ в контрольной группе, при муцинозной цистаденокарциноме головки ПЖ в группе А и при нейроэндокринной опухоли БДС в группе В. При сравнении долей пациентов в группах по основному диагнозу с помощью критерия χ^2 статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

В подавляющем большинстве случаев выполнена ПДР с сохранением привратника: в группах А и В у 28 из 30 пациентов (93,3%), в контрольной группе С — у 26 из 30 пациентов (86,7%). В 2 (6,7%) случаях в каждой из основных групп и в 3 (10%) случаях в контрольной группе выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. И в одном случае в контрольной группе выполнена ПДР с экстирпацией культи желудка (при раке головки ПЖ с инвазией в культю желудка). Имеющиеся различия долей пациентов по объему ПДР между группами статистически не значимы ($p = 0,666$; критерий χ^2).

Основные результаты исследования

В таблице 2 отражена динамика изменений полученных нами средних показателей и медианы «жесткости» паренхимы ПЖ в соответствии с разным макроскопическим ее состоянием.

Как видно из таблицы 2, с увеличением степени фиброзных изменений паренхимы ПЖ прямо пропорционально увеличиваются средние показатели «жесткости», полученные методом ARFI-эластометрии.

Связь между количественными показателями «жесткости» и параметрами состояния ткани ПЖ в виде суммарных баллов определили с помощью ранговых статистически значимых показателей корреляции в виде коэффициента Кендалла ($r_k = 0,79$) и показателя Спирмена ($r_c = 0,85$). Наличие корреляционной связи позволило сделать предположение о создании диагностической модели выбора способа формирования ПЭА по средней «жесткости» тела ПЖ, полученной при проведении ARFI-эластометрии.

Проведенный далее ROC-анализ (в начале для показателей «жесткости» и суммарных баллов, а затем для показателей «жесткости» и бинарного ответа в виде двух вариантов принятия решения: формирование ПЭА по разработанной методике либо формирование ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП) определил специфичность модели, равную 100%, чувствительность — 96,6%, оптимальный порог отсечения — 10,1 кПа. Для меньших значений «жесткости», чем 10,1 кПа, модель рекомендовала формирование ПЭА по разработанной

Таблица 2. Изменение средних показателей ($M \pm SD$) и Me [25%; 75%] «жесткости» паренхимы ПЖ в зависимости от макроскопического состояния

Table 2. Mean ($M \pm SD$) and Me [25%; 75%] pancreatic parenchymal stiffness by macrocondition

Макроскопическое состояние паренхимы ПЖ, подгруппа пациентов		Средняя ($M \pm SD$) и Me [25%; 75%] «жесткости» паренхимы ПЖ, кПа	Способ формирования ПЭА	Группа пациентов
Мягкоэластическая консистенция, дольчатое строение ($n = 23$), подгруппа В1		4,49 ± 0,83 4,62 [3,85; 5,19]*	ПЭА по разработанной методике	Основная группа В ($n = 30$)
Эластическая консистенция	дольчатость сохранена ($n = 7$), подгруппа В2	8,51 ± 1,42 8,95 [7,47; 9,51]*		
		дольчатость сглажена ($n = 5$), подгруппа А1	10,27 ± 0,15 10,26 [10,18; 11,01]*	ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП
Плотнoэластическая консистенция, дольчатость отсутствует ($n = 25$), подгруппа А2		13,04 ± 1,7 12,68 [12,20; 13,45]*		

Примечание: * — статистически значимое различие медиан для всех подгрупп по критерию Краскела — Уоллеса ($p < 0,001$); между медианами подгрупп В1 и В2 различие статистически значимое ($p < 0,001$ по критерию Манна — Уитни); между медианами подгрупп В2 и А1 различие статистически значимое ($p = 0,011$ по критерию Манна — Уитни); между медианами подгрупп А1 и А2 различие статистически значимое ($p = 0,004$ по критерию Манна — Уитни).

Note: * — all subcohort median comparisons statistically significant in Kruskal-Wallis test ($p < 0.001$); subcohort В1 vs. В2 median comparison statistically significant (Mann — Whitney test $p < 0.001$); subcohort В2 vs. А1 median comparison statistically significant (Mann — Whitney test $p = 0.011$); subcohort А1 vs. А2 median comparison statistically significant (Mann — Whitney test $p = 0.004$).

методике, для больших значений — формирование ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП. Площадь под кривой была равна 99,8%, что соответствует качеству модели с оценкой «отлично» (рис. 3).

Для оценки эффективности разработанного ПЭА мы провели сравнение двух основных групп А и В по частоте развития послеоперационных осложнений. Следует отметить, как упоминалось выше, что разработанный нами оригинальный ПЭА (основная группа В) формировался только в случаях наличия культуры ПЖ мягкоэластической консистенции дольчатого строения либо эластической консистенции с сохранением дольчатости, то есть в случаях с заведомо большим риском развития послеоперационного панкреатита и ППФ. В таблице 3 представлена частота развития послеоперационных осложнений в основных группах по степени тяжести согласно классификации Clavien — Dindo.

Как видно из таблицы 3, в обеих основных группах клинически значимые послеоперационные осложнения II и выше степеней наблюдались у 6 (20%) из 30 пациентов. Статистически значимых различий между долями пациентов с различными степенями тяжести осложнений для групп не обнаружено ($p > 0,05$).

В таблице 4 представлена встречаемость отдельных видов послеоперационных осложнений в основных группах.

Клинически значимых ППФ классов В и С в соответствии с критериями ISGPF, а также панкреонекроза культуры ПЖ в обеих группах не отмечено. В группе В при мягкоэластической культуре ПЖ в 2 случаях отмечено развитие ППФ класса А, она носила транзиторный, бессимптомный характер, без клинических проявлений, не требовала дополнительных лечебных мероприятий, не удлиняла продолжительность послеопераци-

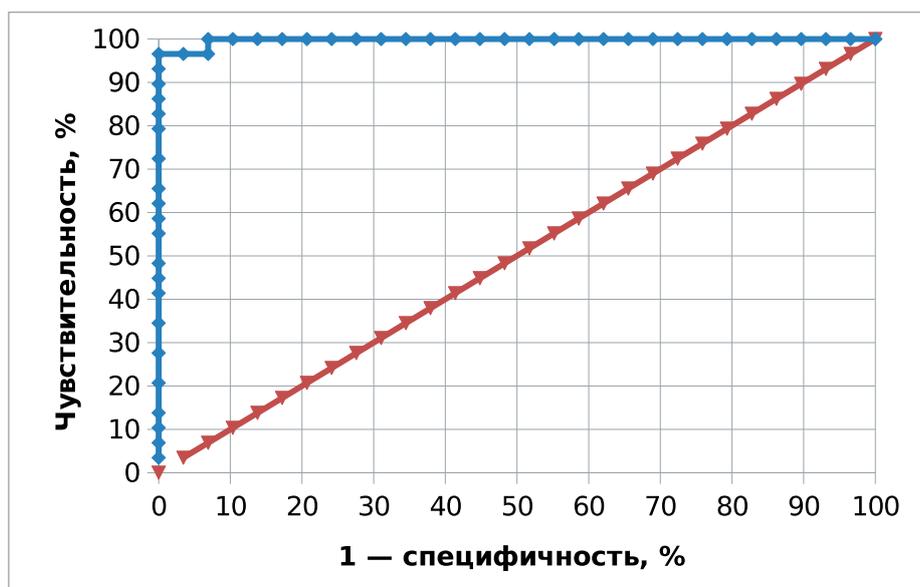


Рис. 3. Кривая ROC-анализа диагностической модели выбора способа формирования ПЭА по средней «жесткости» тела ПЖ.

Fig. 3. ROC curve for parenchymal stiffness-based pancreatic-enteroanastomosis decision model.

Таблица 3. Частота развития послеоперационных осложнений в основных группах в соответствии с классификацией по Clavien — Dindo

Table 3. Postoperative complication rate in main cohorts by Clavien — Dindo severity index

Степень тяжести осложнения	Группа А (n = 30)		Группа В (n = 30)		p (по критерию хи-квадрат с поправками Йейтса и по точному критерию Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
IIIa	4	13,3	1	3,3	>0,05
IIIb	1	3,3	4	13,3	>0,05
IVb	1	3,3	0	0	>0,05
V	0	0	1	3,3	>0,05
Всего	6	20	6	20	>0,05

Таблица 4. Встречаемость отдельных видов послеоперационных осложнений в основных группах
 Table 4. Postoperative complication type incidence in main cohorts

Осложнение	Группа А (n = 30)		Группа В (n = 30)		p (по точному критерию Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
Неинфицированное жидкостное скопление в брюшной полости	2	6,7	2	6,7	>0,05
Абсцесс брюшной полости	2	6,7	1	3,3	>0,05
Гастростаз	2	6,7	2	6,7	>0,05
Нагноение послеоперационной раны	0	0	1	3,3	>0,05
Эвентрация	0	0	1	3,3	>0,05
Несостоятельность ПЭА классов В и С	0	0	0	0	>0,05
Несостоятельность дуоденоэнтероанастомоза	0	0	1	3,3	>0,05
Острый тромбоз протеза воротной вены	1	3,3	0	0	>0,05
Распространенный перитонит	0	0	1	3,3	>0,05

онного периода и, следовательно, не повышала стоимость лечения. Данный класс ППФ соответствует I степени тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien — Dindo. В связи с этим в исследование и статистическую обработку включены только клинически значимые ППФ классов В и С.

Как видно из таблицы 4, статистически значимых различий по частоте развития всех видов послеоперационных осложнений между основными группами А и В не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, разработанный нами новый способ формирования ПЭА в случае использования преимущественно при «мягкой» культе ПЖ наряду с ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП, накладываемом преимущественно при «плотной» культе ПЖ, сопровождается низкой частотой послеоперационных осложнений (20%), а также отсутствием клинически значимых ППФ классов В и С.

Для оценки эффективности дифференцированного подхода к формированию ПЭА мы объединили полученные результаты в основных группах А и В для сравнения с контрольной группой С, в которой формирование ПДА осуществлялось вне зависимости от «жесткости» и макроскопического состояния паренхимы культы ПЖ (табл. 5).

Послеоперационные осложнения в объединенной группе А + В развились у 12 (20%) из 60 пациентов, а в контрольной группе С — у 14 (46,7%) из 30 пациентов (различия статистически значимо, $p < 0,05$ по критерию хи-квадрат).

В таблице 6 представлено распределение пациентов в группах по частоте развития отдельных видов послеоперационных осложнений.

Клинически значимые ППФ классов В и С в контрольной группе встречались у 5 (16,7%) пациентов, причем в одном случае ППФ класса С и в 4 случаях — ППФ класса В. Как упоминалось выше, в основных группах А и В ППФ классов В и С не отмечено (различия между группами статистически значимые, $p < 0,05$). Несостоятельности ПДА класса В потребовали дренирования парапанкреатических жидкостных скоплений под УЗ-контролем, неоднократных редренирований и замены дренажных трубок. Отделяемое по дренажам сопровождалось высокой амилазной активностью (от 5635 до 38814 Ед/л) в течение 1–2 и более недель. Во всех случаях пациенты выписаны с функционирующим дренажем брюшной полости. ППФ класса С в контрольной группе отмечена в 1 случае, характеризовалась тяжелым течением, потребовавшим лечения в условиях отделения реанимации в сочетании с экстракорпоральными методами лечения, неоднократных релапаротомий, разобщения ПЭА с выведением наружной вирсунгостомы. Несмотря на проведенное лечение, вследствие развития тяжелого рефрактерного сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности констатирован летальный исход.

В контрольной группе в 3 (10%) случаях отмечен панкреонекроз культы ПЖ, лечение малоинвазивными методами (дренирование жидкостных скоплений под УЗ- и Rg-контролем), во всех случаях он ассоциировался с клинически значимыми ППФ классов В и С. В объединенной группе А + В данного осложнения не наблюдалось (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

У 5 (16,7%) пациентов контрольной группы встречалась несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза, в 2 случаях потребовавшая релапаротомии, в 3 — дренирования брюшной полости под УЗ-контролем. При анализе данных случаев отмече-

Таблица 5. Частота развития послеоперационных осложнений в объединенной группе (А + В) в сравнении с контрольной группой по классификации Clavien —Dindo

Table 5. Postoperative complication rate in combined (A+B) vs. control C cohorts by Clavien —Dindo severity index

Степень тяжести осложнения	Группа А + В (n = 60)		Контрольная группа С (n = 30)		p (по критерию хи-квадрат и по точному критерию Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
II	0	0	1	3,3	>0,05
IIIa	5	8,3	6	20	>0,05
IIIb	5	8,3	4	13,3	>0,05
IVa	0	0	2	6,7	>0,05
IVb	1	1,7	0	0	>0,05
V	1	1,7	1	3,3	>0,05
Всего	12	20	14	46,7	<0,05

Таблица 6. Сравнение объединенной группы (А + В) с контрольной группой С по частоте развития отдельных видов послеоперационных осложнений

Table 6. Combined (A+B) vs. control C cohort comparison by incidence of postoperative complication types

Осложнение	Группа А + В (n = 60)		Контрольная группа С (n = 30)		p (по точному критерию Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
Неинфицированное жидкостное скопление в брюшной полости	4	6,7	1	3,3	>0,05
Гастростаз	4	6,7	3	10	>0,05
Абсцесс брюшной полости	3	5	6	20	>0,05
Нагноение послеоперационной раны	1	1,7	1	3,3	>0,05
Эвентрация	1	1,7	0	0	>0,05
Несостоятельность ПЭА классов В и С	0	0	5	16,7	<0,05
Несостоятельность дуоденоэнтероанастомоза	1	1,7	0	0	>0,05
Панкреонекроз культи ПЖ	0	0	3	10	<0,05
Распространенный перитонит	1	1,7	1	3,3	>0,05
Острый тромбоз протеза воротной вены	1	1,7	0	0	>0,05
Внутрибрюшное кровотечение	0	0	1	3,3	>0,05
Острый панкреатит культи ПЖ	0	0	1	3,3	>0,05
Несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза	0	0	5	16,7	<0,05

но, что у 2 пациентов это было самостоятельным осложнением. В остальных случаях несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза развивалась на фоне ППФ. В объединенной группе А + В данного осложнения не зафиксировано (различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$).

По остальным видам послеоперационных осложнений достоверных различий между группами не отмечено.

Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня в объединенной группе А + В составила $14,3 \pm 7$ дня (медиана 12 [11; 15]), в группе контроля С — $17,7 \pm 6,6$ дня (медиана 16,5 [13; 20]). Ввиду ненормальности распределения значений величин сравнение групп по критерию Манна — Уитни выявило статистически значимое различие ($p = 0,0007$).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

В объединенной группе А + В в 1 (1,7%) случае отмечен летальный исход (группа В) вследствие несостоятельности дуоденоэнтероанастомоза, приведшей к распространенному перитониту, рефрактерному сепсису и полиорганной недостаточности, потребовавшей проведения релапаротомии и лечения в условиях отделения реанимации в сочетании с экстракорпоральными методами детоксикации. Летальных исходов в группе А не было.

В контрольной группе С также отмечен 1 летальный исход (3,3%) вследствие развившейся ППФ класса С, о котором упоминалось выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Достоверное снижение общей частоты послеоперационных осложнений, средней продолжительности послеоперационного пребывания

Таблица 7. Показатели «жесткости» паренхимы ПЖ в норме по данным разных авторов
 Table 7. Intact pancreatic parenchymal stiffness in published evidence

Авторы	Год публикации	Страна	Скорость сдвиговой волны, м/с	Жесткость E, кПа
Y. Yashima et al.	2012	Япония	1,30 ± 0,34	
А. Г. Самарин и соавт.	2013	Украина		4,8 ± 1,0
Ю. А. Брюховецкий и соавт.	2013	Россия		4,8
Ю. М. Степанов и соавт.	2015	Украина	1,33 ± 0,05	4,86 ± 0,05
C. J. Llamaza-Torres et al.	2016	Испания	1,27	
R. Zaro et al.	2016	Румыния	1,22 ± 0,36	
T. Kuwahara et al.	2016	Япония		3,17
R. S. Goertz et al.	2016	Германия	1,30	
M. H. C. Pfahler et al.	2018	Германия	1,30	

в стационаре, а также отсутствие клинически значимых ППФ классов В и С и панкреонекроза культы ПЖ в объединенной группе А + В по сравнению с контрольной группой С связываем с применением дифференцированного подхода к формированию ПЭА, учитывающего показатели «жесткости» паренхимы ПЖ в сопоставлении с макроскопическим ее состоянием, и использованием предложенного нами атравматичного ПЭА преимущественно в случаях именно с «мягкой» культей ПЖ, то есть с высоким риском развития осложнений.

Обсуждение основного результата исследования

В таблице 7 представлены результаты проведенных разными авторами исследований с определением нормативных показателей «жесткости» паренхимы ПЖ. Как видно, «жесткость» ПЖ у практически здоровых лиц составляет в среднем около 4,8 кПа, а значение скорости сдвиговой волны — около 1,3 м/с^{8,9,11} [11–16]. В свою очередь, при ХП показатели «жесткости» паренхимы ПЖ увеличиваются прямо пропорционально степени выраженности признаков ХП и нарушению внешнесекреторной функции ПЖ⁸.

В нашем исследовании мягкоэластической консистенции паренхимы культы ПЖ соответствовал разброс показателей «жесткости» от 2,89 до 5,8 кПа при среднем значении 4,49 ± 0,83 кПа. Таким образом, полученные нами результаты при неизменной паренхиме ПЖ идентичны показателям «жесткости» ПЖ в норме у здоровых лиц, представленных в различных исследованиях (табл. 7), что свидетельствует о наличии высокого риска развития послеоперационного панкреатита и ППФ у данной категории пациентов.

Повышение показателей «жесткости» связано с увеличением степени фиброзных изменений ткани, сопровождающим, как известно, развитие и прогрессирование ХП. Выявленная нами связь подтверждается результатами и других исследований^{8,9} [11, 12, 14, 16–18]. Так, в исследовании Y. Yashima et al. (2012) показано, что с повышением степени фиброза при ХП показатель ССВ в теле ПЖ увеличивается и превышает 1,40 м/с [12]. C. J. Llamaza-Torres et al. (2016) определили данный показатель значением 1,57 м/с [11], а Ю. М. Степанов и соавт. (2015)⁹ — значением 1,52 ± 0,17 м/с. При расчете показателей упругости («жесткости») через использование модуля Юнга ($E = 3 C^2$, где E — модуль упругости Юнга, измеряемый в кПа, C — ССВ в м/с)⁶ при значении ССВ, равном 1,40 м/с, получаем значение показателя «жесткости», равное 5,88 кПа, а при значении ССВ, равном 1,57 м/с, показатель «жесткости» составит 7,4 кПа.

А. Г. Самарин и соавт. (2013)⁸ изучили изменение «жесткости» ПЖ в зависимости от степени нарушения внешнесекреторной функции и тяжести ХП. У пациентов с ХП показатели «жесткости» ПЖ составили при нормальной внешнесекреторной функции 8,8 ± 1,5 кПа, при умеренном снижении внешнесекреторной функции — 10,9 ± 2,0 кПа, а при выраженном снижении — 16,5 ± 5,8 кПа. При исследовании контрольной группы, включившей 25 практически здоровых лиц без признаков ХП, «жесткость» ткани ПЖ составила 4,8 ± 1,0 кПа⁶. Данная работа наглядно демонстрирует прогрессивное уплотнение паренхимы ПЖ на фоне стремительного ухудшения течения ХП. Показатели «жесткости» ПЖ на фоне ХП, но при условии нормальной внешнесекреторной функции составили 8,8 ± 1,5 кПа. Данные результаты практически идентичны

¹¹ Брюховецкий Ю.А., Кондратова Г.М., Митьков В.В., Митькова М.Д. Цветовая двумерная эластография и эластометрия сдвиговой волной при исследовании поджелудочной железы в норме. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013; 4: 108.

полученным нами показателям «жесткости» при паренхиме ПЖ эластической консистенции с сохраненной дольчатостью ($8,51 \pm 1,42$ кПа), что, несомненно, не может не подтверждать наличие высокого риска развития ППФ на фоне нормальной внешнесекреторной функции ПЖ.

Таким образом, объединив полученные результаты «жесткости» паренхимы ПЖ мягко-эластической консистенции дольчатого строения (от 2,89 до 5,8 кПа при среднем значении $4,49 \pm 0,83$ кПа) и эластической консистенции с сохранением дольчатого строения (от 6,48 до 9,99 кПа при среднем значении $8,51 \pm 1,42$ кПа), а также учитывая выявленную корреляционную связь и результаты проведенного ROC-анализа (рис. 2), можно заключить, что показатели «жесткости» ПЖ $< 10,1$ кПа ассоциированы с высоким риском развития послеоперационного панкреатита и ППФ. В данной ситуации с целью профилактики обозначенных осложнений мы формировали ПЭА по разработанной методике (рис. 1). А при показателях «жесткости» ПЖ $> 10,1$ кПа паренхима плотноэластической либо эластической консистенции со сглаженной дольчатостью, что сопровождается низким риском развития ППФ и панкреатита на фоне снижения внешнесекреторной функции ПЖ. В данной ситуации формировали технически более простой ПЭА по типу «конец в бок» с изолированным вшиванием ГПП.

Полученные нами результаты подтверждает и работа Т.К. Lee et al. (2014), в которой авторами зафиксированы значительно более низкие значения ССВ по результатам предоперационно выполненной ARFI-эластометрии ПЖ у пациентов с ППФ (медиана 0,98 м/с, диапазон 0,80–1,94 м/с), чем у пациентов без ППФ (медиана 1,60 м/с, диапазон 1,08–3,40 м/с) [19]. При выведении модуля Юнга, имея указанный диапазон значений ССВ от 0,80 до 1,94 м/с, получаем спектр показателей «жесткости» от 1,92 до 11,29 кПа.

Не умаляя достоинств ПДР с формированием на реконструктивном этапе ПГА, считаем данный вариант обработки дистальной культы ПЖ функционально необоснованным по причине неминуемой потери внешнесекреторной функции вследствие деактивации панкреатических ферментов рН желудочного сока. Кроме того, формирование ПЭА сопряжено и с рядом технических преимуществ, таких как возможность создания соустья на выключенной из пассажа пищи петле, мобильность тонкой кишки, а также пластичность ее стенки, позволяющие легко ее

использовать для дополнительной перитонизации и герметизации зоны анастомоза^{10,12} [20–25].

Разработанному нами ПЭА (патент РФ на изобретение № 2632767) присущи все преимущества соустьев с изолированным вшиванием ГПП и широкой перитонизацией среза культы ПЖ. Щадящая мобилизация культы на расстоянии не более 1 см, надежная атравматичная фиксация культы в серозном канале с использованием системы швов без проникновения в паренхиму ПЖ по вышеописанной методике исключают дополнительное травмирование ткани ПЖ и обеспечивают перитонизацию раневой поверхности культы. Данные приемы позволили значительно снизить риск развития послеоперационного панкреатита и ППФ именно при «опасных» с точки зрения развития осложнений, состояниях культы ПЖ.

Кроме того, следует отметить, что полученная нами общая частота развития послеоперационных осложнений (20%) в объединенной группе, а также отсутствие клинически значимых ППФ классов В и С (0%) ниже соответствующих показателей данных литературы.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести малый размер выборки и отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение дифференцированного подхода к формированию ПЭА, учитывающего показатели «жесткости» паренхимы ПЖ по данным предоперационно выполненной ARFI-эластометрии в сопоставлении с макроскопическим состоянием культы, оцененным интраоперационно, и предполагающего использование предложенного оригинального способа ПЭА при «мягкой» культе ПЖ, сопровождается достоверно низкой частотой развития послеоперационных осложнений и отсутствием клинически значимых ППФ классов В и С.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Комитетом по этике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» (ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, Россия), протокол № 61 от 05.11.2015 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

¹² Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Водясов А.В. Концептлевой панкреатоэнтероанастомоз при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (2): 14–18.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and is approved by the Committee for Ethics of Territorial Clinical Hospital No. 2 (Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia), Minutes No. 61 of 05.11.2015. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70(4): 313.
- Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol. J.* 2014; 2(5): 345–354. DOI: 10.1177/2050640614548208
- Wang J., Ma R., Churilov L., Eleftheriou P., Nikfarjam M., Christophi C., Weinberg L. The cost of perioperative complications following pancreaticoduodenectomy: A systematic review. *Pancreatol.* 2018; 18(2): 208–220. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.008
- Reyna-Sepúlveda F., Muñoz-Maldonado G., Pérez-Rodríguez E., Hernández-Trejo F., Guevara-Charles A., Hernández-Guedea M. Prognostic factors for survival and surgical complications in Whipple's pancreaticoduodenectomy during a 10-year experience. *Cir. Cir.* 2019; 87(2): 205–210. DOI: 10.24875/CIRU.18000526
- Cameron J.L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220(4): 530–536. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031
- Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.R., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Buchler M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017; 161(3): 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
- Shrikhande S.V., Sivasanker M., Vollmer C.M., Friess H., Besselink M.G., Fingerhut A., Yeo C.J., Fernandez-delCastillo C., Dervenis C., Halloran C., Gouma D.J., Radenkovic D., Asbun H.J., Neoptolemos J.P., Izbicki J.R., Lillemoe K.D., Conlon K.C., Fernandez-Cruz L., Montorsi M., Bockhorn M., Adham M., Charnley R., Carter R., Hackert T., Hartwig W., Miao Y., Sarr M., Bassi C., Büchler M.W.; International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2017; 161(5): 1221–1234. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.021
- van Rijssen L.B., Zwart M.J., van Dieren S., de Rooij T., Bonsing B.A., Bosscha K., van Dam R.M., van Eijck C.H., Gerhards M.F., Gerritsen J.J., van der Harst E., de Hingh I.H., de Jong K.P., Kazemier G., Klaase J., van der Kolk B.M., van Laarhoven C.J., Luyer M.D., Molenaar I.Q., Patijn G.A., Rupert C.G., Scheepers J.J., van der Schelling G.P., Vahrmeijer A.L., Busch O.R.C., van Santvoort H.C., Groot Koerkamp B., Besselink M.G.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Variation in hospital mortality after pancreaticoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit. *HPB (Oxford).* 2018; 20(8): 759–767. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.02.640
- Xiang Y., Wu J., Lin C., Yang Y., Zhang D., Xie Y., Yao X., Zhang X. Pancreatic reconstruction techniques after pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13(8): 797–806. DOI: 10.1080/17474124.2019.1640601
- Kawada N., Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3712–3724. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3712
- Llamoza-Torres C.J., Fuentes-Pardo M., Álvarez-Higueras F.J., Alberca-de-Las-Parras F., Carballo-Álvarez F. Usefulness of percutaneous elastography by acoustic radiation force impulse for the non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016; 108(8): 450–456. DOI: 10.17235/reed.2016.4103/2015
- Yashima Y., Sasahira N., Isayama H., Kogure H., Ikeda H., Hirano K., Mizuno S., Yagioka H., Kawakubo K., Sasaki T., Nakai Y., Tada M., Yoshida H., Omata M., Koike K. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2012; 47(4): 427–432. DOI: 10.1007/s00535-011-0491-x
- Zaro R., Lupsor-Platon M., Cheviet A., Badea R. The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography. *Med. Ultrason.* 2016; 18(4): 425–430. DOI: 10.11152/mu-867
- Kuwahara T., Hirooka Y., Kawashima H., Ohno E., Sugimoto H., Hayashi D., Morishima T., Kawai M., Su-

- hara H., Takeyama T., Yamamura T., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Watanabe O., Ishigami M., Shimoyama Y., Nakamura S., Hashimoto S., Goto H. Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology*. 2016; 16(6): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.012
15. Pfahler M.H.C., Kratzer W., Leichsenring M., Graeter T., Schmidt S.A., Wendlik I., Lormes E., Schmidberger J., Fabricius D. Point shear wave elastography of the pancreas in patients with cystic fibrosis: a comparison with healthy controls. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2018; 43(9): 2384–2390. DOI: 10.1007/s00261-018-1479-2
16. Goertz R.S., Schuderer J., Strobel D., Pfeifer L., Neurath M.F., Wildner D. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85(12): 2211–2216. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.10.019
17. D'Onofrio M., Tremolada G., De Robertis R., Crosara S., Ciaravino V., Cardobi N., Marchegiani G., Pulvirenti A., Allegrini V., Salvia R., Bassi C., Pozzi Mucelli R. Prevent Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy: Possible Role of Ultrasound Elastography. *Dig. Surg.* 2018; 35(2): 164–170. DOI: 10.1159/000477475
18. Harada N., Yoshizumi T., Maeda T., Kayashima H., Ikegami T., Harimoto N., Itoh S., Maehara Y. Preoperative Pancreatic Stiffness by Real-time Tissue Elastography to Predict Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *Anticancer Res.* 2017; 37(4): 1909–1915. DOI: 10.21873/anticancer.11529
19. Lee T.K., Kang C.M., Park M.S., Choi S.H., Chung Y.E., Choi J.Y., Kim M.J. Prediction of postoperative pancreatic fistulas after pancreatectomy: assessment with acoustic radiation force impulse elastography. *J. Ultrasound. Med.* 2014; 33(5): 781–786. DOI: 10.7863/ultra.33.5.781
20. Seetharam P., Rodrigues G.S. Postoperative Pancreatic Fistula: A Surgeon's Nightmare! An Insight with a Detailed Literature Review. *JOP*. 2015; 16(2): 115–124. DOI: 10.6092/1590-8577/2937
21. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(19): e6858. DOI: 10.1097/MD.0000000000006858
22. Malleo G., Pulvirenti A., Marchegiani G., Butturini G., Salvia R., Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399(7): 801–810. DOI: 10.1007/s00423-014-1242-2
23. Akgul O., Merath K., Mehta R., Hyer J.M., Chakedis J., Wiemann B., Johnson M., Paredes A., Dillhoff M., Cloyd J., Pawlik T.M. Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy—Stratification of Patient Risk. *J. Gastrointest. Surg.* 2019; 23(9): 1817–1824. DOI: 10.1007/s11605-018-4045-x
24. Smits F.J., Molenaar I.Q., Besselink M.G., Borel Rinkes I.H.M., van Eijck C.H.J., Busch O.R., van Santvoort H.C.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Early recognition of clinically relevant postoperative pancreatic fistula: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2020; 22(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.07.005
25. Ke Z.X., Xiong J.X., Hu J., Chen H.Y., Li Q., Li Y.Q. Risk Factors and Management of Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy: Single-center Experience. *Curr. Med. Sci.* 2019; 39(6): 1009–1018. DOI: 10.1007/s11596-019-2136-x

ВКЛАД АВТОРОВ

Баранников А.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Сахно В.Д.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дурлештер В.М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Измайлова Л.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Андреев А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Токаренко Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Barannikov A.Yu.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Sakhno V.D.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Durleshter V.M.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Izmailova L.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Andreev A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Tokarenko E.V.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Баранников Антон Юрьевич* — врач-хирург хирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-3513-3711>

Контактная информация: e-mail: vrach-89@bk.ru; тел.: + 7 (918) 275-49-22;

ул. Аэродромная, д. 49, г. Краснодар, 350049, Россия.

Сахно Владимир Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4110-4570>

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Измайлова Лаура Геннадьевна — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения рентгенохирургических и ультразвуковых методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3463-9331>

Anton Yu. Barannikov* — Surgeon, Surgery Unit, Territorial Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-3513-3711>

Contact information: e-mail: vrach-89@bk.ru; tel.: +7 (918) 275-49-22;

Aerodromnaya str., 49, Krasnodar, 350049, Russia

Vladimir D. Sakhno — Dr. Sci. (Med.), Head of Surgery Unit No. 1, Territorial Clinical Hospital No. 2; Prof., Chair of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4110-4570>

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Territorial Clinical Hospital No. 2; Prof., Head of Chair of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Laura G. Izmailova — Cand. Sci. (Med.), Physician (ultrasonic diagnostics), Interventional Radiology Unit, Territorial Clinical Hospital No. 2; Research Assistant, Chair of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3463-9331>

Андреев Андрей Викторович — доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических и ультразвуковых методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

Токаренко Евгений Владимирович — главный врач Медицинского центра «СОГАЗ» общества с ограниченной ответственностью «РН-современные технологии».

Andrei V. Andreev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Interventional Radiology Unit, Territorial Clinical Hospital No. 2; Prof., Chair of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

Evgenii V. Tokarenko — Chief Physician, RN-Modern Technologies LLC, SOGAZ Medical Centre.

<https://orcid.org/0000-0001-5898-3829>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Д.О. Драгунов^{1,2,*}, А.В. Соколова^{1,2}, В.М. Митрохин¹, Г.П. Арутюнов¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, г. Москва, 115088, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Потребление соли в современном обществе является серьезной проблемой, так как избыточное поступление натрия в организм связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ухудшает их течение.

Цель исследования — выявление маркеров, связанных с высоким потреблением соли, у пациентов с гипертонической болезнью.

Методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование типа случай-контроль, скринирован 251 человек, включены 194 пациента с гипертонической болезнью, имевшие стабильный уровень потребления соли. Уровень потребления соли оценивался по опроснику «Charlton: SaltScreener». Были изучены результаты проведенного медицинского обследования: клинический и биохимический анализы крови, оценены уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил $72,47 \pm 9,80$ года, большую часть выбранной когорты представляли женщины ($n = 151, 60,1\%$). Все включенные в анализ пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня суточного потребления соли: ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$); 6–10 г соли в сутки ($n = 144$); >10 г соли в сутки ($n = 38$). Самой многочисленной группой (74,2%) оказалась группа пациентов, потребляющая от 6 до 10 г соли в сутки, тогда как менее 5 г/сут соли потребляли только 6,2% изучаемой когорты пациентов. В окончательный анализ включены пациенты, потребляющие ≥ 6 г/сут и имеющие уровень С-реактивного белка (СРБ) <20 мг/л. Проведенный анализ позволил заключить, что существует взаимосвязь между уровнем моноцитов, СРБ и уровнем потребления соли, и выдвинуть гипотезу: чем выше уровень потребления соли, тем выше уровень моноцитов в крови пациента при уровне СРБ <20 мг/л. Построение моделей позволило выявить тесную взаимосвязь уровней моноцитов с уровнем потребления соли, и при переходе с низкого потребления на высокое резко повышается вероятность повышения уровня абсолютного количества моноцитов в крови при условии уровня СРБ <20 мг/л.

Заключение. Данные исследования демонстрируют прямую связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ до 20 мг/л и более.

Ключевые слова: соль, натрий, лейкоциты, моноциты, С-реактивный белок, интерлейкины, цитокины, воспаление

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Митрохин В.М., Арутюнов Г.П. Влияние уровня потребления соли на маркеры воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ретроспективное обсервационное исследование типа случай-контроль. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 47–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-47-63>

Поступила 12.03.2021

Принята после доработки 19.07.2021

Опубликована 28.10.2021

IMPACT OF SALT INTAKE ON INFLAMMATION MARKERS IN CARDIOVASCULAR DISEASE: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL CASE-CONTROL STUDY

Dmitrii O. Dragunov^{1,2,*}, Anna V. Sokolova^{1,2}, Vadim M. Mitrokhin¹,
Grigorii P. Arutyunov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117321, Russia

² Research Institute for Healthcare Organisation
and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russia

ABSTRACT

Background. Salt intake currently poses a serious threat due to the cardiovascular challenge incurred by excessive sodium consumption.

Objectives. The identification of markers associated with high salt intake in hypertensive patients.

Methods. A retrospective observational case-control study surveyed 251 persons, including 194 hypertensive patients with stable salt intake. The intake was assessed in the “Charlton: SaltScreener” questionnaire. General, biochemical blood panels and interleukin levels (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) were evaluated in the outcome of medical examination. Statistical data processing was performed with R using the RStudio software.

Results. The mean patient age in survey was 72.47 ± 9.8 years, women prevailed in the selected cohort ($n = 151$, 60.1%). All patients were assigned in cohorts by the daily salt intake rate, ≤ 5 g ($n = 12$), 6–10 g ($n = 144$), >10 g salt per day ($n = 38$). The largest cohort (74.2%) united patients consuming 6–10 g salt per day, whereas only 6.2% patients consumed salt <5 g/day. Final analysis included patients consuming ≥ 6 g/day and having a C-reactive protein (CRP) level <20 mg/L. The analysis elicited an association between the monocyte count, CRP and salt intake towards the statement that higher salt intake leads to higher monocyte counts at CRP <20 mg/L in blood. Modelling revealed a close monocyte count–salt intake relationship, with a low-to-high intake transition sharply increasing the probability of elevated absolute monocyte count in blood provided the CRP level is <20 mg/L.

Conclusion. The study infers a direct relationship between salt intake >10 g/day and blood monocyte count. However, its significance ceases at CRP rising to ≥ 20 mg/L.

Keywords: salt, sodium, leukocytes, monocytes, C-reactive protein, interleukins, cytokines, inflammation

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

For citation: Dragunov D.O., Sokolova A.V., Mitrokhin V.M., Arutyunov G.P. Impact of salt intake on inflammation markers in cardiovascular disease: a retrospective observational case-control study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 47–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-47-63>

Submitted 12.03.2021

Revised 19.07.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Потребление соли в современном обществе является серьезной проблемой, поскольку избыточное поступление натрия в организм связано с развитием таких заболеваний, как артериальная гипертензия, и ухудшает их течение [1–4]. Так, еще в 1988 году в исследовании INTERSALT [5] были определены популяции населения, в которых не было выявлено повышение артериального давления с возрастом. Эти популяции характеризовались крайне низким потреблением соли — менее 3 г в сутки.

В настоящее время рекомендуемым и безопасным уровнем потребления соли в популяции считается показатель менее 6 г в сутки [6]. Однако чаще всего уровень потребления соли в развитых странах может достигать 12 г в сутки [7], что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 8–11].

Серьезной проблемой для врача становится изучение уровня потребления соли пациентами, в особенности страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, например гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью и т.д. Однако в современных условиях именно контроль потребления соли является затруднительным. Золотым стандартом изучения потребления соли по-прежнему считается определение натрия в суточной моче [7], однако исследования последних лет показали, что физиология обмена натрия более сложна, чем представлялось ранее. Так, в исследовании MARS 500 [12] было показано, что пики экскреции натрия в моче более 6 г могут возникать более чем через 3 дня с момента перевода испытуемых на диету с низким содержанием натрия. Следовательно, изучение суточной экскреции натрия может не отражать истинное потребление соли пациентами, кроме того, это достаточно трудоемкий процесс и проведение его в рутинной клинической практике является проблематичным. Существуют мето-

дики определения уровня потребления натрия, которые позволяют исследовать только утреннюю порцию мочи и по соотношению натрия и креатинина предположительно определять уровень суточного потребления натрия [13, 14]. Но эти исследования были проведены до момента изменения понимания физиологии натриевого обмена и данные формулы не валидированы на все популяции. Таким образом, нельзя распространять эти результаты на все группы населения, все еще нет единой надежной методики, которая позволяла бы определить с высокой точностью уровень потребления соли. В связи с этим актуальна необходимость точного, до грамма, определения уровня потребления натрия пациентами. Вероятно, более простым методом было бы отнесение пациента к определенным группам потребления соли. Для решения этой задачи не обязательно использовать дорогие и трудоемкие методики определения натрия в моче. Возможно использование более простых диетических опросников потребления продуктов, которые позволят отнести пациента в определенную группу потребления соли, даже с учетом неизбежной погрешности относительно истинного потребления натрия.

Ранее было показано, что диета с высоким содержанием соли способна изменять цитокиновый профиль, а также влиять на уровень других маркеров воспаления у здоровых добровольцев, способствуя развитию воспаления в тканях [15–19]. Однако подобных исследований у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями все еще недостаточно.

Цель исследования — выявление маркеров, связанных с высоким потреблением соли у пациентов с гипертонической болезнью.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль, в качестве

влияющего фактора был использован уровень потребления соли пациентами.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40 лет и более; с наличием установленного диагноза «гипертоническая болезнь»; с наличием подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании; женщины с детородным потенциалом должны согласиться использовать эффективный метод предупреждения беременности от даты скрининга до окончания исследования за исключением случаев, когда их сексуальный (-е) партнер (-ы) хирургически стерилизован (-ы) или когда эти женщины не имеют половых контактов.

Критерии невключения

Критерии невключения: любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания, включая острые инфекционно-воспалительные заболевания; любые обострения хронических воспалительных заболеваний и острые воспалительные заболевания; маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам; недееспособность; злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами; беременность, период лактации.

Условия проведения

Проанализированы созданные нами ранее базы данных пациентов с гипертонической болезнью, отобраны для дальнейшего анализа пациенты, имеющие данные об уровне потребления соли: государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») — 56 пациентов, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 6 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГП № 6 ДЗМ») — 106 пациентов, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 64 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГП № 64 ДЗМ») — 89 пациентов.

Продолжительность исследования

Создание базы данных проведено в 2017 году. Окончательный анализ завершен в 2020 году.

Описание медицинского вмешательства

Уровень потребления соли оценивался по опроснику «Charlton: SaltScreener» [20], в котором пациенты отмечали употребляемые ими продукты в течение последней недели, оценка результатов проводилась с учетом коэффициента частоты употребления данного продукта. С целью установить наличие постоянного уровня потребления соли пациентов опрашивали как минимум дважды за период наблюдения [21].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Изменение уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 у пациентов на фоне разного уровня потребления натрия.

Дополнительный исход исследования

Изменение количества лейкоцитов, моноцитов у пациентов на фоне разного уровня потребления натрия и разного уровня С-реактивного белка (СРБ). Изучалась взаимосвязь между уровнем СРБ, потреблением натрия и количеством моноцитов в крови пациентов.

Анализ в подгруппах

Всего был скринирован 251 человек, не соответствовали критериям включения 57, включены в исследование 194 пациента, которые были разделены на три группы в зависимости от уровня потребления соли: потребляющие ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$); потребляющие от 6 до 10 г соли в сутки ($n = 144$) и потребляющие более 10 г соли в сутки ($n = 38$). В каждой группе были оценены уровни ИЛ, СРБ, моноцитов и лейкоцитов.

На окончательном этапе анализа была исключена группа с низким потреблением натрия, так как количество пациентов, потребляющих менее 5 г натрия в сутки, было незначительным, также исключены пациенты, у которых не было данных об уровне СРБ и моноцитов в крови.

Методы регистрации исходов

У всех включенных пациентов были изучены результаты проведенного медицинского обследования: клинический (лейкоциты, лейкоцитарная формула) и биохимический анализ крови (СРБ), оценен уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 (определены в плазме крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для расчета размера выборки и мощности использования использовался язык R, программ-

ное обеспечение RStudio пакет `pwg`. В качестве оценки величины эффекта использовался средний эффект, предложенный Я. Коэном. Предполагаемая мощность исследования составила 80% ($\text{power} = 0,8$). Ошибки I рода 0,05 ($\text{sig. level} = 0,05$).

Методы статистического анализа данных

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты `tidyverse`, `ggstatsplot`, `googlesheets4`, `logistf`, `stargazer`). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построением графиков `qqplot` и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (S) или медианой, 25-м и 75-м процентилем. При сравнении более двух категориальных переменных с непрерывными значениями использовался многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при распределении непрерывных переменных, близком к нормальному, в противном случае использовался его непараметрический аналог тест Краскела — Уоллиса. Для сравнения двух групп применялся робастный тест при распределении, отличающемся от нормального. Для сравнения результатов между независимыми неправильно распределенными выборками применяли критерий Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 . Для изучения влияния одного или нескольких факторов на рассматриваемый признак проводилось построение многофакторной или однофакторной логистической регрессии с обратным отбором предикторов в модели, при признаках полного разделения дополнительно строилась логистическая регрессионная модель по методу Firth (Log-F модель). Качество моделей проверялось с помощью информационного критерия Акаике (AIC) или теста отношения правдоподобия, предикторы оценивались с помощью отношения шансов. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 194 пациента, средний возраст которых составил $72,47 \pm 9,80$ года (минимальный возраст 41 год, максимальный —

97 лет), большую часть выбранной когорты представляли женщины ($n = 151$, 60,1%). Все включенные в анализ пациенты ($n = 194$) были разделены на группы в зависимости от уровня суточного потребления соли: пациенты, потребляющие ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$; 6,2%); пациенты, потребляющие 6–10 г соли в сутки ($n = 144$; 74,2%); пациенты, потребляющие более 10 г соли в сутки ($n = 38$; 19,6%).

Принципы формирования выборки исследования представлены на рисунке 1.

Обращает на себя внимание, что самой многочисленной (74,2%) оказалась группа пациентов, потребляющая от 6 до 10 г соли в сутки, тогда как менее 5 г/сут соли потребляли только 6,2% изучаемой когорты пациентов. Стоит отметить, что группы, несмотря на существенное различие в уровне потребления соли, не различались по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Окружность талии в среднем составила $106,7 \pm 15,8$ см, индекс массы тела — в среднем $31,18 \pm 8,5$ кг/м², уровень артериального давления — в среднем $132/77,9 \pm 19,6/11,5$ мм рт. ст., однако наиболее высокий уровень артериального давления был в группе потребления соли от 6 до 10 г/сут. Диагноз хронической сердечной недостаточности был установлен у 190 (75,7%) пациентов, из них 76 пациентов имели сохраненную фракцию выброса ($\geq 50\%$), 39 пациентов — промежуточную (40–49%) и 75 пациентов — низкую ($< 40\%$). Сахарный диабет 2-го типа был установлен у 86 (44,3%) пациентов, хроническая болезнь почек — у 172 (88,7%) пациентов, инфаркт миокарда перенесли 102 (52,6%) пациента. Выявлены различия по наличию нозологий у пациентов в зависимости от уровня потребления соли (табл. 2).

Так, например, фибрилляцию предсердий имел только один пациент в группе с уровнем потребления соли ≤ 5 г/сут, уровень встречаемости постинфарктного кардиосклероза в группах пациентов, потреблявших 6–10 г/сут и больше 10 г/сут натрия, статистически не различался ($p = 0,08$; $\chi^2 = 3,07$), тогда как встречаемость хронической сердечной недостаточности имела достоверные статистические различия в этих группах ($p = 0,03$; $\chi^2 = 4,63$).

Обращают на себя внимание значения уровня СРБ — единственного предиктора, который был крайне неправильно распределен, причем как в общей популяции, так и в отдельности в каждой подгруппе. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с выраженными воспалительными заболеваниями (например,

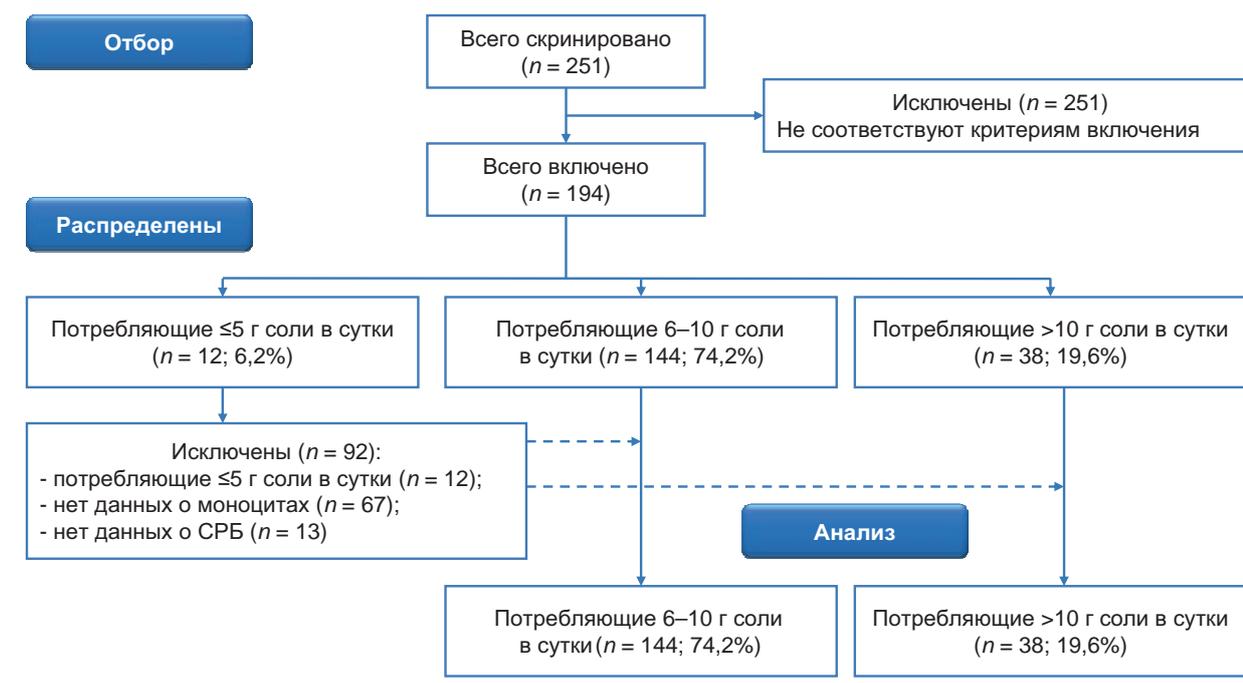


Рис. 1. Формирование выборки исследования.

Fig. 1. Study sample selection workflow.

Таблица 1. Основные клинические показатели пациентов, включенных в анализ (n = 194)

Table 1. Main clinical parameters in survey (n = 194)

Показатель	Уровень потребления соли			p-value
	≤5 г/сут (n = 12)	6–10 г/сут (n = 144)	>10 г/сут (n = 38)	
Возраст (годы)	75,25 ± 7,77	74,24 ± 10,00	76,73 ± 11,70	0,3
ИМТ (кг/м ²)	30,62 ± 4,14	30,81 ± 6,32	33,67 ± 16,32	0,218
Объем талии (см)	102,57 ± 7,72	105,61 ± 16,56	106,92 ± 15,30	0,81
САД (мм рт. ст.)	120,63 ± 12,66	132,63 ± 19,88	124,29 ± 17,45	0,03*
ДАД (мм рт. ст.)	73,75 ± 7,44	79,33 ± 11,55	73,43 ± 10,97	0,01*
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	46,88 ± 7,04	53,30 ± 14,23	50,86 ± 12,45	0,317
Фракция выброса (%)	43,14 ± 14,02	50,97 ± 12,89	49,61 ± 12,97	0,293
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	8,20 ± 2,69	7,21 ± 1,98	7,06 ± 2,06	0,405
Моноциты (абс.)	0,55 ± 0,17	0,59 ± 0,21	0,63 ± 0,24	0,611
Моноциты (%)	6,27 ± 1,20	8,04 ± 2,08	8,55 ± 3,00	0,09
Общий холестерин (ммоль/л)	4,21 ± 1,60	4,77 ± 1,39	5,04 ± 1,15	0,321
Триглицериды (ммоль/л)	1,00 ± 0,31	1,72 ± 1,39	1,38 ± 0,62	0,37
ЛПНП (ммоль/л)	3,65 ± 0,59	2,75 ± 1,21	2,95 ± 1,07	0,482
СРБ (мг/л)	20,84 [17,9; 51,2]	9,20 [3,9; 19,4]	5,89 [0,4; 12,0]	0,102
Креатинин (мкмоль/л)	108,71 ± 22,07	104,24 ± 38,46	95,50 ± 18,08	0,427
СКФ (мл/мин)	55,70 ± 21,21	58,14 ± 16,62	60,99 ± 17,93	0,668

Примечание: * — различия между группами менее 0,05. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АД — артериальное давление, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Note: * — inter-cohort differences < 0.05. ИМТ — body mass index, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, АД — blood pressure, ЛПНП — low-density lipoprotein, СРБ — C-reactive protein, СКФ — glomerular filtration rate in CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) estimation.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от уровня потребления соли и наличия нозологий ($n = 194$)
Table 2. Patient distribution by salt intake and nosology ($n = 194$)

Нозология	Уровень потребления соли			p-value
	≤5 г/сут ($n = 12$)	6–10 г/сут ($n = 144$)	>10 г/сут ($n=38$)	
Хроническая сердечная недостаточность (n)	10	112	36	0,05
Постинфарктный кардиосклероз (n)	3	73	12	0,06
Фибрилляция предсердий (n)	1	46	18	0,05
Сахарный диабет (n)	3	53	12	0,63
Абдоминальное ожирение (n)	6	79	24	0,51
Ожирение				
Нет	2	28	5	0,76
Избыточная масса тела	3	41	12	
Ожирение 1	6	45	10	
Ожирение 2	1	22	7	
Ожирение 3	0	8	4	

пневмонией), что подтверждается уровнем лейкоцитов, который не отличается в группах и находился в пределах нормальных значений.

Основные результаты исследования

Оценка влияния маркеров воспаления у пациентов с различным потреблением соли

С целью выявления различий между уровнем воспаления и уровнем потреблением соли была построена дисперсионная модель и проведен анализ Краскела — Уоллиса. В качестве зависимых переменных был выбран уровень потребления соли, в качестве предикторов использовались значения маркеров воспаления. Как можно видеть из таблицы 3, практически все маркеры воспаления не показали каких-либо отличий в группах, кроме уровня моноцитов и уровня СРБ.

Дисперсионный анализ индивидуальных уровней СРБ показал значимое отличие между группами, хотя при проведении непараметрического варианта теста межгрупповые различия исчезают. Также можно видеть, что значения уровня моноцитов стремятся к статистической значимости. В связи с этим мы предположили, что существует взаимосвязь между уровнем моноцитов, СРБ и уровнем потребления соли.

Группа пациентов, потребляющих ≤5 г/сут соли, была исключена из данного анализа из-за ее малочисленности ($n = 12$). В анализ были включены пациенты, потребляющие ≥6 г/сут соли и имеющие в результатах анализа крови значение уровня СРБ и уровня моноцитов ($n = 102$). Численность группы потребляющих 6–10 г/сут соли составила 77 пациентов, а потребляющих более 10 г/сут соли — 25 пациентов.

Дополнительные результаты исследования

Изучение зависимости между уровнями моноцитов, СРБ и потребления соли

Проведен анализ зависимости между уровнем моноцитов и уровнем потребления соли, без учета уровня значения СРБ, по результатам которого наличия каких-либо различий между группами не наблюдалось, $p = 0,491$ (рис. 2).

Изучение индивидуального уровня СРБ показало различный уровень его значений, а проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о взаимосвязи уровня моноцитов и потребления соли и определить уровень СРБ ≥20 мг/л как пороговый, влияющий на эту взаимосвязь. В связи с этим из анализа были исключены пациенты с уровнем СРБ 20 мг/л и более: из группы пациентов, потребляющих 6–10 г/сут соли, исключены 55 человек, из группы пациентов, потребляющих более 10 г/сутки соли, — 19. Средний уровень СРБ оставшихся пациентов составил $7,86 \pm 6,16$ мг/л. При повторном проведении анализа сравнения групп пациентов с уровнем СРБ <20 мг/л наблюдаются выраженные межгрупповые различия, $p = 0,016$ (рис. 3).

Таким образом, полученные данные позволили выдвинуть гипотезу: чем выше уровень потребления соли, тем выше уровень моноцитов в крови пациента. Однако очевидно, что при этом у пациента не должно быть других активных воспалительных процессов (СРБ <20 мг/л), которые влияют на эту зависимость.

Изучение уровня цитокинов в группе пациентов с СРБ менее 20 мг/л

В связи с тем что наиболее значимые различия в уровне моноцитов были получены

Таблица 3. Определение значимости влияния маркеров воспаления у пациентов с различным потреблением соли
Table 3. Inflammation marker impact significance at different salt intake

Маркер воспаления	Уровень потребления соли			F-value	p-value (ANOVA)	p-value (Kruskal — Wallis)
	≤5 г/сут	6–10 г/сут	>10 г/сут			
ИЛ-2 (пг/мл)	0 [0; 0,02]	0 [0; 0,11]	0	0,398	0,67	0,58
ИЛ-4 (пг/мл)	0 [0; 0,315]	0,1 [0; 0,6]	0,65 [0,54; 0,75]	0,118	0,88	0,33
ИЛ-6 (пг/мл)	1,55 [0,7; 5,2]	0,31 [0; 1,6]	1,94 [1,28; 2,60]	0,145	0,86	0,55
ИЛ-8 (пг/мл)	0,18 [0,08; 0,64]	0 [0; 0,62]	0,83 [0,41; 1,25]	0,06	0,93	0,78
ИЛ-18 (пг/мл)	144,7 [135,7; 184,0]	110 [86,6; 162,8]	203 [144; 263]	0,48	0,62	0,45
ИЛ-1 В (пг/мл)	0	0	0	0,17	0,83	0,78
ИЛ-10 (пг/мл)	0 [0; 3,1]	0 [0; 6,7]	9,5 [4,7; 14,3]	0,17	0,84	0,75
СРБ (мг/л)	20,84 [17,9; 51,2]	9,20 [3,9; 19,4]	5,9 [0,4; 12]	3,17	0,04*	0,10
Лейкоциты (10 ⁹)	8,2 ± 2,7	7,2 ± 1,98	7,06 ± 2,06	0,91	0,405	0,48
Моноциты (абс.)	0,54 ± 0,16	0,58 ± 0,21	0,63 ± 0,23	0,49	0,61	0,77
Моноциты (относ.)	6,26 ± 1,19	8,04 ± 2,10	8,55 ± 3,10	2,4	0,09	0,06*
Лимфоциты абс. (×10 ⁹)	10,4 [2,90; 17,35]	2,3 [1,9; 3,1]	2,13 [1,84; 3,23]	1,2	0,29	0,152

Примечание: * $p < 0,05$. Сокращения: ИЛ — интерлейкин, СРБ — С-реактивный белок.

Note: * — $p < 0.05$. Abbreviations: ИЛ — interleukin, СРБ — C-reactive protein.

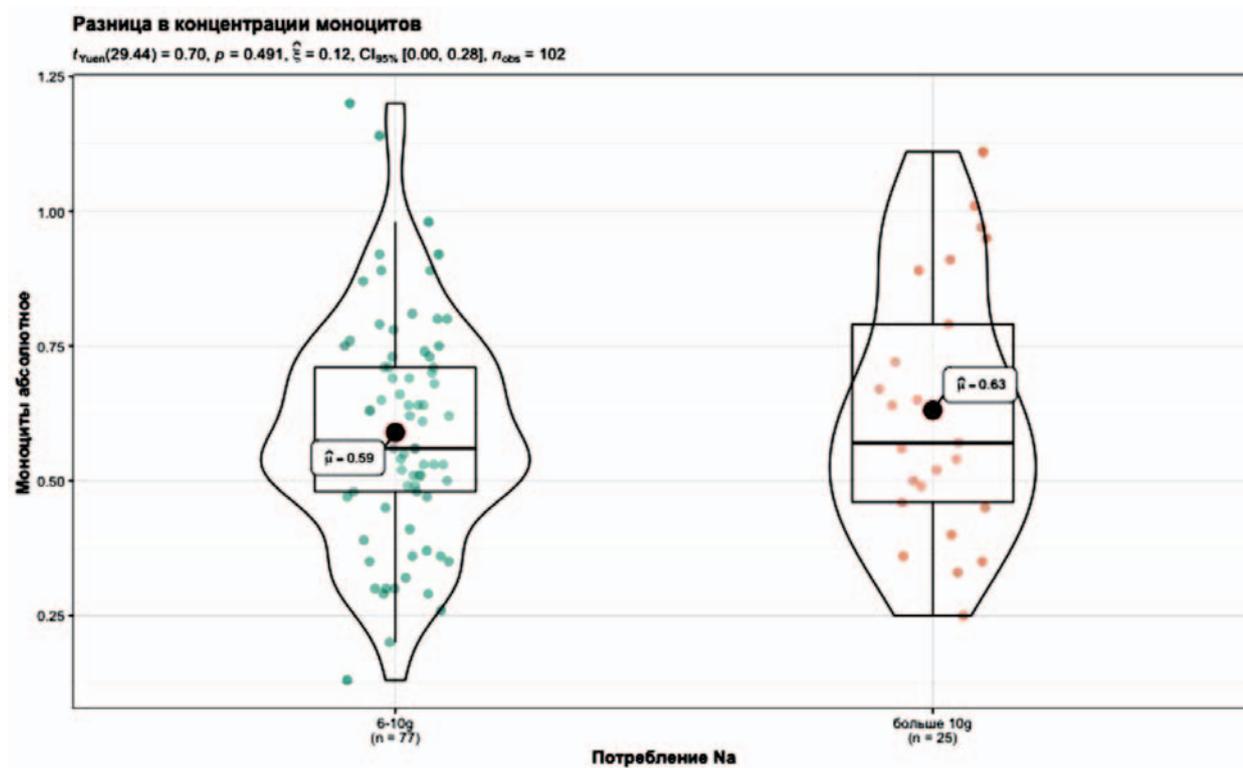


Рис. 2. Зависимость между уровнем моноцитов и уровнем потребления натрия у пациентов с различным уровнем С-реактивного белка.

Fig. 2. Monocyte count–sodium intake relationship at different C-reactive protein levels.

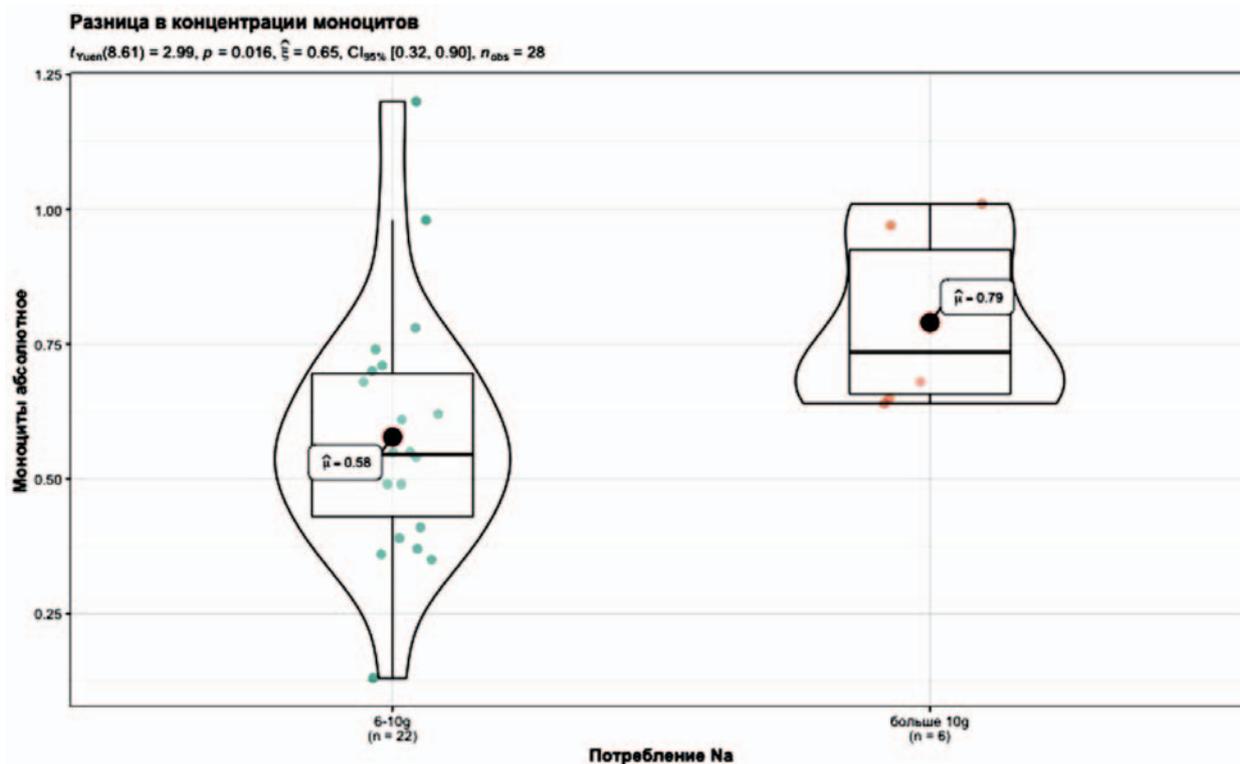


Рис. 3. Зависимость между уровнем моноцитов и уровнем потребления соли у пациентов с уровнем С-реактивного белка менее 20 мг/л.

Fig. 3. Monocyte count — sodium intake relationship at C-reactive protein <20 mg/L.

Таблица 4. Уровень цитокинов в группе пациентов с СРБ менее 20 мг/л

Table 4. Cytokine levels in CRP <20 mg/L cohort

Маркер воспаления	6–10 г/сут	>10 г/сут	W	p-value
ИЛ-2 (пг/мл)	0 [0; 0,16]	0	48	0,34
ИЛ-4 (пг/мл)	0,1 [0; 0,6]	0,65 [0,54; 0,75]	19	0,287
ИЛ-6 (пг/мл)	0,0 [0; 1,9]	1,94 [1,28; 2,6]	18,5	0,25
ИЛ-8 (пг/мл)	0 [0; 0,59]	0,83 [0,41; 1,25]	28	0,63
ИЛ-18 (пг/мл)	108 [87,2; 145,7]	203 [144; 263]	28	0,66
ИЛ-1 В (пг/мл)	0	0	39	0,66
ИЛ-10 (пг/мл)	0,7 [0; 8,64]	9,5 [4,7; 14,3]	30	0,75
СРБ (мг/л)	6,7 [3,1; 12,3]	2,0 [0,4; 7,9]	199	0,08

на диетах с содержанием соли 6–10 г/сут и более 10 г/сут, были проанализированы уровни цитокинов и СРБ в этих группах пациентов при условии уровня СРБ менее 20 мг/л. При проведении анализа различия уровней цитокинов в группах не достигли статистической значимости, однако стоит отметить тенденцию к более высокому уровню ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10 на диете с содержанием соли более 10 г/сутки (табл. 45).

Моделирование результатов исследования

Для изучения зависимости между потреблением соли и уровнем маркеров воспаления перво-

начально была построена многофакторная модель, включающая переменные: ИЛ, лейкоциты, моноциты, лимфоциты, СРБ. Однако полученная модель оказалась недостоверной. В связи с этим было построено 5 логит-моделей, включающих переменные: моноциты, СРБ, лейкоциты (табл. 5).

При проверке моделей между собой с помощью дисперсионного анализа все построенные модели хорошо взаимодействовали между собой ($p = 0,1825$), т.е. статистически значимых различий между ними не было, что позволяет применять каждую из них.

Таблица 5. Взаимосвязь уровня потребления натрия с уровнем моноцитов и С-реактивного белка¹. Уровень потребления соли ≥ 6 г/сут**Table 6.** Sodium intake — monocyte count — C-reactive protein relationship¹. Salt intake ≥ 6 g/day

Зависимая переменная	Модель				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Моноциты (абс.)	3,4 (-1,3, 8,0)	8,2** (0,3, 16,0)	5,3* (-0,1, 10,7)	5,5** (0,03, 10,9)	
С-реактивный белок	-0,02 (-0,1, 0,04)	-0,1 (-0,4, 0,2)	-0,05 (-0,3, 0,2)		
Моноциты относит.	-0,3 (-1,0, 0,3)	-0,5 (-1,4, 0,3)			
Лейкоциты					0,6** (0,04, 1,1)
Константа	-0,6 (-5,1, 3,8)	-1,2 (-6,8, 4,5)	-4,2** (-8,4, -0,01)	-4,6** (-8,4, -0,8)	-5,0** (-9,0, -1,1)
Лог. вероятности	-16,1	-9,5	-10,3	-10,4	-12,5
Информационный критерий Акаике	40,3	26,9	26,7	24,8	29,1

Примечание: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$. 1 — данные в таблице представлены в виде логарифма отношения шансов (Log (отношение шансов)) и доверительного интервала.

Note: * — $p < 0.1$; ** — $p < 0.05$. 1 — data presented as logarithms of odds ratio (Log (odds ratio)) with confidence intervals.

Модель 1 включает предикторы: уровень моноцитов и уровень СРБ от минимального значения 0,2 мг/л до максимального значения 185,7 мг/л, выявленного у исследуемой когорты пациентов. Результаты модели демонстрируют отсутствие зависимости изучаемых параметров с уровнем потребления соли (модель недостоверна). В связи с этим последующие модели (2–5) были построены с учетом уровня значения СБР менее 20 мг/л (данный уровень СРБ был определен ранее проведенным анализом). Все модели достоверны, однако самостоятельного значения уровень СРБ в моделях не имеет, и при его исключении (модель 4) достоверность модели только улучшается (AIC = 24,8). Стоит отметить наличие чрезвычайно высокой зависимости уровня абсолютного числа моноцитов и уровня потребления соли (модели 2–4) — модели выдают крайне высокие значения отношения шансов, что возможно при «идеальном» разделении значений и приводит к завышению коэффициентов модели, а также затруднению ее вероятностной интерпретации. В связи с этим была построена логистическая модель, основанная на штрафном методе Firth (Log-F). Были протестированы несколько вариантов модели в зависимости от уровня СРБ, и наилучшая модель была получена на выборке группы пациентов с уровнем СРБ < 20 мг/л (характеристики модели LRT = 8,69, $p = 0,0031$; абсолютное число моноцитов log (отношение шансов) 5,14; ДИ (3,86; 13,73), $\chi^2 = 8,69$, $p = 0,003$).

Модель 5 демонстрирует зависимость общего количества лейкоцитов и уровня потребления соли, однако их влияние намного меньше, чем у моноцитов, что, по-видимому, связано с выраженной связью между этими показателями ($r = 0,67$, $p < 0,0001$). Интерпретация модели 5 за-

ключается в том, что при переходе с более низкого уровня потребления соли на более высокий уровень вероятность увеличения общего количества лейкоцитов повышается на 42%, ОШ 1,75 (1,1; 3,31). Видимо, это влияние также возникает из-за повышения фракции моноцитов в общем количестве лейкоцитов.

Таким образом, результаты моделирования позволяют сделать вывод о том, что моноциты непосредственно находятся в тесной взаимосвязи с уровнем поступления соли и при переходе с низкого потребления на высокое резко повышается вероятность повышения уровня абсолютного количества моноцитов в крови при условии уровня СРБ менее 20 мг/л.

Нежелательные явления

Выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, присутствует прямая связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови, при этом такая связь прослеживается как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ до 20 мг/л и более.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема потребления натрия на настоящий момент по своему профилактическому значению не уступает проблеме табакокурения. Так, снижение потребления соли на 15% в популяции

способно снизить смертность на 8,5 млн, тогда как снижение потребления табака на 20% предотвращает только 3,1 млн смертей за 10 лет [22]. Таким образом, избыточное потребление натрия в популяции приводит к выраженным неблагоприятным экономическим эффектам. Однако на сегодня не до конца ясны все механизмы неблагоприятного воздействия избыточного потребления натрия пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашем исследовании мы попытались изучить влияние различного уровня потребления соли на воспалительный профиль пациентов. В исследовании В. Yi и соавт. (2015) [15] было показано, как нахождение на диетах с фиксированным содержанием натрия (12, 9 и 6 г/сут) может повлиять на цитокины и другие показатели воспаления в крови у здоровых людей в рамках эксперимента Mars520. В среднем время соблюдения каждого уровня диеты составляло 50 ± 10 дней. Среднее количество лейкоцитов, а также абсолютное количество моноцитов были статистически значимо выше в период нахождения добровольцев на диете с высоким содержанием натрия — 12 г/сут, тогда как различий между уровнем 9 и 6 г/сут не прослеживалось. При повторном переходе на высокосолевою диету (12 г/сут) уровни моноцитов и лейкоцитов так же повышались, как и в первый период диеты. Изученные в экспериментальной работе цитокины показали следующие результаты: ИЛ-6 продемонстрировал тенденцию к нарастанию при увеличении натрия в диете, а противовоспалительный цитокин ИЛ-10, напротив, продемонстрировал рост на низкосолевою диете. Результаты, полученные в этом исследовании, позволили нам сформировать собственный протокол ретроспективного исследования маркеров воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как именно эта группа в клинической практике представляет наибольший интерес. Как следует из результатов В. Yi и соавт. [15], изменение цитокинов, рост количества моноцитов и общего количества лейкоцитов у здоровых людей начинаются при переводе на диету с содержанием соли 12 г/сут, в меньшей степени изменения заметны при уровне потребления соли в диете 9 и 6 г/сут. Используемый нами опросник позволяет выявить такие же уровни соли в диете (суточное потребление менее 5 г, 6–10 г, более 10 г/сут). По сравнению с результатами, полученными на здоровых добровольцах, у больных основным отличием является выраженное влияние любого воспалительного заболевания с повышением уровня СРБ. Несмотря на то что в нашем протоколе строго исключали пациентов,

имеющих какие-либо острые воспалительные заболевания или обострения хронических заболеваний, при анализе результатов была выявлена некоторая группа пациентов с высокими уровнями СРБ при отсутствии других клинических проявлений наличия воспалительного процесса. Воспаление играет роль не только в возникновении патологии, но и в прогрессировании хронических заболеваний. Также существуют доказательства того, что уровень воспаления увеличивается с возрастом — у пожилых людей выявлены более высокие уровни циркулирующих цитокинов, хемокинов и белков острой фазы, а также более высокая экспрессия генов, участвующих в воспалении. Стоит отметить, что повышение потребления соли приводит к изменению напряжения сдвига пристеночного слоя крови, к перенапряжению механизмов реабсорбции, индуцируя как системное воспаление, так и воспаление в конкретной зоне. Учитывая пожилой возраст изучаемой нами когорты пациентов (в среднем $72,47 \pm 9,80$ года), наличие коморбидной патологии и высокий уровень потребления соли (>6 г/сут), можно сказать, что выявленные нами различные уровни СРБ свидетельствуют о неодинаковом уровне системного воспаления. Это привело нас к выявлению уровня СРБ >20 мг/л, при котором прекращается строгая зависимость между количеством моноцитов и типом диеты. Также в нашем исследовании не прослеживается такой зависимости между ИЛ-6 и ИЛ-10, как в исследовании на здоровых добровольцах. Таким образом, моноциты более чувствительны к диете с высоким содержанием натрия (более 10 г/сут) при условии отсутствия обострения хронических или наличия острых воспалительных заболеваний, которые, по-видимому, способствуют изменению клеточного состава крови.

Существуют данные о том, что изменение уровня потребления соли в диете может изменить не только общее количество моноцитов, но и изменить соотношения фенотипа клеток. Так, в исследовании X. Zhou и соавт. в 2013 г. [23] было продемонстрировано, что при переходе здоровых добровольцев на диету с содержанием соли 15 г/сут происходило изменение соотношения в пользу фенотипа $CD14^{++}/CD16^{+}$ моноцитов, причем этот эффект наблюдался как *in vivo*, так и *in vitro*. В исследовании 2019 года E. Wenstedt и соавт. [24] были показаны более детальные механизмы действия натрия на моноциты. У 11 здоровых добровольцев изучалось влияние диеты, содержащей менее 3 г и более 12 г соли в сутки, в течение 7 дней на фенотип моноцитов, уровень цитокинов, инфильтрацию кожи макрофагами. В исследовании была продемонстрирована

тенденция к увеличению общего числа моноцитов при переходе на высокосолевою диету, изменению фенотипа моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺, также обращало на себя внимание увеличение экспрессии рецепторов CCR2 на классических фенотипах моноцитов. Из всех изученных цитокинов повышался уровень только ИЛ-6 *in vitro*. Авторы также показали, что увеличение экспрессии рецепторов CCR2 повышало хемотаксис моноцитов с трансэндотелиальной миграцией моноцитов, что приводило к увеличению содержания макрофагов в тканях.

Механизмы связи между моноцитами в условиях разной концентрации натрия были также изучены в экспериментальном исследовании F. Schierke и соавт. [25]. В отличие от выше представленных исследований, изучались механизмы эндотелиальной дисфункции и хронического повреждения гликокаликса при разном содержании натрия. В исследовании было показано, что поведение моноцитов в присутствии разной концентрации ионов Na⁺ было разным, так же как и адгезия к эндотелиальным клеткам при концентрации 150 ммоль/24 ч была значимо выше (0,22 ± 0,009 нН, +37%) по сравнению с 130 ммоль/24 ч (0,16 ± 0,05 нН, *p* = 0,01). Кроме того, было продемонстрировано, что в условиях перегрузки натрием происходит разрушение главного компонента гликозаминогликанов — гепаринсульфата.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер. Поэтому для окончательного подтверждения наших выводов необходимо проведение проспективного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha R., Khatibzadeh S., Engell R.E., Lim S., Danaei G., Ezzati M., Powles J.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(7): 624–634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127
2. Suckling R.J., He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(4): 407–411. DOI: 10.1038/ki.2011.369
3. Yamamoto K., Takeda Y., Yamashita S., Sugiura T., Wakamatsu Y., Fukuda M., Ohte N., Dohi Y., Kimura G. Renal dysfunction impairs circadian variation of endothelial function in patients with

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, присутствует прямая связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови, при этом такая связь прослеживается как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ 20 мг/л и более.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Павловская, д. 24, г. Москва, Россия), протокол № 23 от 18.11.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of City Clinical Hospital No. 4, Department of Healthcare of Moscow (Pavlovskaya str., 24, Moscow, Russia), Minutes No. 23 of 18.11.2019. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

- essential hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4(6): 265–271. DOI: 10.1016/j.jash.2010.09.004
4. Kopp C., Linz P., Dahlmann A., Hammon M., Jantsch J., Müller D.N., Schmieder R.E., Cavallaro A., Eckardt K.U., Uder M., Luft F.C., Titze J. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61(3): 635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566
5. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988; 297(6644): 319–328. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319
6. Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutri-

- tion and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr.* 2004; 7(1A): 245–250. DOI: 10.1079/phn2003592
7. Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Современный взгляд на обмен натрия. *Клиническая Нефрология.* 2018; 1: 62–73. DOI: 10.18565/nephrology.2018.1.62-73
 8. Mills K.T., Chen J., Yang W., Appel L.J., Kusek J.W., Alper A., Delafontaine P., Keane M.G., Mohler E., Ojo A., Rahman M., Ricardo A.C., Soliman E.Z., Steigerwalt S., Townsend R., He J.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2016; 315(20): 2200–2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447
 9. Wang Y.J., Yeh T.L., Shih M.C., Tu Y.K., Chien K.L. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(10): 2934. DOI: 10.3390/nu12102934
 10. Müller S., Quast T., Schröder A., Hücke S., Klotz L., Jantsch J., Gerzer R., Hemmersbach R., Kolanus W. Salt-dependent chemotaxis of macrophages. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73439. DOI: 10.1371/journal.pone.0073439
 11. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., Kumpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234(2): 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016
 12. Rakova N., Jüttner K., Dahlmann A., Schröder A., Linz P., Kopp C., Rauh M., Goller U., Beck L., Agureev A., Vassilieva G., Lenkova L., Johannes B., Wabel P., Moissl U., Vienken J., Gerzer R., Eckardt K.U., Müller D.N., Kirsch K., Morukov B., Luft F.C., Titze J. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab.* 2013; 17(1): 125–131. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.013
 13. Kawasaki T., Itoh K., Uezono K., Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1993; 20(1): 7–14. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb01496.x
 14. Tanaka T., Okamura T., Miura K., Kadowaki T., Ueshima H., Nakagawa H., Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16(2): 97–103. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001307
 15. Yi B., Titze J., Rykova M., Feuerecker M., Vassilieva G., Nichiporuk I., Schelling G., Morukov B., Choukèr A. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl. Res.* 2015; 166(1): 103–110. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.11.007
 16. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24(1): 14–20. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000085
 17. Schatz V., Neubert P., Schröder A., Binger K., Gebhard M., Müller D.N., Luft F.C., Titze J., Jantsch J. Elementary immunology: Na⁺ as a regulator of immunity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(2): 201–210. DOI: 10.1007/s00467-016-3349-x
 18. Laffer C.L., Scott R.C. 3rd, Titze J.M., Luft F.C., Eljovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension.* 2016; 68(1): 195–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.116.07289
 19. Bogdan C. Macrophages as host, effector and immunoregulatory cells in leishmaniasis: Impact of tissue micro-environment and metabolism. *Cytokine X.* 2020; 2(4): 100041. DOI: 10.1016/j.cytok.2020.100041
 20. Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S., Jonathan D., Zulu J.V., Nel J.H. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutr.* 2008; 11(1): 83–94. DOI: 10.1017/S1368980007000146
 21. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М., Камкин А.Г., Аатышев Т.В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. *Кардиология.* 2017; 57(1S): 355–359. DOI: 10.18087/cardio.2389
 22. Asaria P., Chisholm D., Mathers C., Ezzati M., Beaglehole R. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet.* 2007; 370(9604): 2044–2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61698-5
 23. Zhou X., Zhang L., Ji W.J., Yuan F., Guo Z.Z., Pang B., Luo T., Liu X., Zhang W.C., Jiang T.M., Zhang Z., Li Y.M. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60332. DOI: 10.1371/journal.pone.0060332
 24. Wenstedt E.F., Verberk S.G., Kroon J., Neele A.E., Baardman J., Claessen N., Pasaoglu Ö.T., Rademaker E., Schrooten E.M., Wouda R.D., de Winter M.P., Aten J., Vogt L., Van den Bossche J. Salt increases monocyte CCR2 expression and inflammatory responses in humans. *JCI Insight.* 2019; 4(21): e130508. DOI: 10.1172/jci.insight.130508
 25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M., Niedzielski L., Maase M., Ruck T., Meuth S.G., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46476. DOI: 10.1038/srep46476

REFERENCES

- Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha R., Khatibzadeh S., Engell R.E., Lim S., Danaei G., Ezzati M., Powles J.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(7): 624–634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127
- Suckling R.J., He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(4): 407–411. DOI: 10.1038/ki.2011.369
- Yamamoto K., Takeda Y., Yamashita S., Sugiura T., Wakamatsu Y., Fukuda M., Ohte N., Dohi Y., Kimura G. Renal dysfunction impairs circadian variation of endothelial function in patients with essential hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4(6): 265–271. DOI: 10.1016/j.jash.2010.09.004
- Kopp C., Linz P., Dahlmann A., Hammon M., Jantsch J., Müller D.N., Schmieder R.E., Cavallaro A., Eckardt K.U., Uder M., Luft F.C., Titze J. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61(3): 635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988; 297(6644): 319–328. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319
- Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public. Health. Nutr.* 2004; 7(1A): 245–250. DOI: 10.1079/phn2003592
- Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V. Modern view on the sodium exchange. *Clinical Nephrology.* 2018; 1: 62–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/nephrology.2018.1.62-73
- Mills K.T., Chen J., Yang W., Appel L.J., Kusek J.W., Alper A., Delafontaine P., Keane M.G., Mohler E., Ojo A., Rahman M., Ricardo A.C., Soliman E.Z., Stegert S., Townsend R., He J.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2016; 315(20): 2200–2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447
- Wang Y.J., Yeh T.L., Shih M.C., Tu Y.K., Chien K.L.. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(10): 2934. DOI: 10.3390/nu12102934
- Müller S., Quast T., Schröder A., Hücke S., Klotz L., Jantsch J., Gerzer R., Hemmersbach R., Kolanus W. Salt-dependent chemotaxis of macrophages. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73439. DOI: 10.1371/journal.pone.0073439
- Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., Kämpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234(2): 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016
- Rakova N., Jüttner K., Dahlmann A., Schröder A., Linz P., Kopp C., Rauh M., Goller U., Beck L., Agureev A., Vassilieva G., Lenkova L., Johannes B., Wabel P., Moissl U., Vienken J., Gerzer R., Eckardt K.U., Müller D.N., Kirsch K., Morukov B., Luft F.C., Titze J. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab.* 2013; 17(1): 125–131. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.013
- Kawasaki T., Itoh K., Uezono K., Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1993; 20(1): 7–14. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb01496.x
- Tanaka T., Okamura T., Miura K., Kadowaki T., Ueshima H., Nakagawa H., Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16(2): 97–103. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001307
- Yi B., Titze J., Rykova M., Feuerecker M., Vassilieva G., Nichiporuk I., Schelling G., Morukov B., Choukèr A. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl. Res.* 2015; 166(1): 103–110. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.11.007
- Titze J. A different view on sodium balance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24(1): 14–20. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000085
- Schatz V., Neubert P., Schröder A., Binger K., Gebhard M., Müller D.N., Luft F.C., Titze J., Jantsch J. Elementary immunology: Na⁺ as a regulator of immunity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(2): 201–210. DOI: 10.1007/s00467-016-3349-x
- Laffer C.L., Scott R.C. 3rd, Titze J.M., Luft F.C., Elijovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension.* 2016; 68(1): 195–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07289
- Bogdan C. Macrophages as host, effector and immunoregulatory cells in leishmaniasis: Impact of tissue micro-environment and metabolism. *Cytokine X.* 2020; 2(4): 100041. DOI: 10.1016/j.cyttox.2020.100041
- Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S., Jonathan D., Zulu J.V., Nel J.H. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public. Health. Nutr.* 2008; 11(1): 83–94. DOI: 10.1017/S1368980007000146
- Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Mitrokhin V.M., Kamkin A.G., Latyshev T.V. Correlations

- of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. *Kardiologiia*. 2017; 57(1S): 355–359 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2389
22. Asaria P., Chisholm D., Mathers C., Ezzati M., Beaglehole R. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2044–2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61698-5
23. Zhou X., Zhang L., Ji W.J., Yuan F., Guo Z.Z., Pang B., Luo T., Liu X., Zhang W.C., Jiang T.M., Zhang Z., Li Y.M. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60332. DOI: 10.1371/journal.pone.0060332
24. Wenstedt E.F., Verberk S.G., Kroon J., Neele A.E., Baardman J., Claessen N., Pasaoglu Ö.T., Rademaker E., Schrooten E.M., Wouda R.D., de Winther M.P., Aten J., Vogt L., Van den Bossche J. Salt increases monocyte CCR2 expression and inflammatory responses in humans. *JCI Insight*. 2019; 4(21): e130508. DOI: 10.1172/jci.insight.130508
25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M., Niedzielski L., Maase M., Ruck T., Meuth S.G., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci. Rep*. 2017; 7: 46476. DOI: 10.1038/srep46476

ВКЛАД АВТОРОВ

Драгунов Д.О.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Соколова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Митрохин В.М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Арутюнов Г.П.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dragunov D.O.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Sokolova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Mitrokhin V.M.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Arutyunov G.P.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Драгунов Дмитрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий организационно-методическим отделом по терапии государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Контактная информация: e-mail: tamops2211@gmail.com; тел.: +7 (910) 463-40-39;

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия.

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий специалист организационно-методического отдела по терапии государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Dmitrii O. Dragunov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Therapy Administration and Management Office, Research Institute for Healthcare Organisation and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare.

<https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Contact information: e-mail: tamops2211@gmail.com; tel.: +7 (910) 463-40-39;

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117321, Russia.

Anna V. Sokolova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Specialist, Therapy Administration and Management Office, Research Institute for Healthcare Organisation and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare.

<https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Митрохин Вадим Михайлович — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2576-1207>

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Vadim M. Mitrokhin — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Physiology, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2576-1207>

Grigorii P. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС ДЕРМЫ В ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ НА ИМПЛАНТ FACETEM: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г.М. Могильная, Е.В. Фомичева*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Одним из ведущих направлений в современной концепции регенеративной медицины является положение о возможности использования для реконструкции органов и тканей собственных ресурсов, то есть формирование «живого скаффолда». Так, при создании биологического каркаса дермы главную роль выполняют фибробласты, являющиеся продуцентами ее внеклеточного экстрацеллюлярного матрикса (ВЭЦ).

Цель исследования — выяснение механизма активации фибробластов на пути синтеза ими фибриллярного компонента ВЭЦ дермы в условиях использования препарата Facetem.

Методы. Исследование носит экспериментальный характер и проведено на крысах-самцах породы Вистар (72 особи). Животным вводили субдермально препарат Facetem (Корея) в объеме 0,05 мл. Этот филлер относится к кальцийсодержащим продуктам и имеет особенность, связанную с характером структуры микросфер, изготовленных по технологии Lattice-pore, которая обеспечивает эффект поступательной деградации. Биологический материал забирали в сроки, соответствующие 1 и 2 неделям и 1, 2, 3 и 5 месяцам. Проводка и заделка материала в парафин выполнялась стандартно, окраску срезов проводили с помощью гистохимического метода по Маллори, метода поляризационной микроскопии с пикросириусом красным и иммуногистохимическим методом с использованием антител к коллагенам I и III типов и эластину (Abcam).

Результаты. Изучение распределения коллагена в дерме и зоне введенного импланта Facetem показало, что начало коллагеногенеза регистрируется ко второй неделе пребывания филлера в дерме с последующим увеличением объема синтезируемого матрикса ко второму месяцу пребывания импланта до $4,39 \pm 0,7$ для коллагена I и $3,9 \pm 0,2$ — для коллагена III типов ($p < 0,05$).

К третьему месяцу происходит снижение синтетической активности фибробластов, но даже к концу пятого месяца продукция коллагена остается выше контрольного уровня. Синтез эластана также активируется со 2-й недели пребывания филлера в дерме и увеличивается к 3-му месяцу.

Заключение. Итак, под влиянием препарата Facetem в дерме разыгрывается воспаление по типу реакции на инородное тело. Этот многофакторный процесс начинается белковой адсорбцией, которая переходит в стадию рекрутирования клеток дермы с модуляцией фибробластов и макрофагов. Стадия активации этих типов клеток индуцирует неоколлагеногенез с увеличением объема синтезируемого внеклеточного матрикса дермы.

Ключевые слова: дерма, имплант, неоколлагеногенез в дерме, гидроксипатит кальция, филлер, Facetem

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Могильная Г.М., Фомичева Е.В. Экстрацеллюлярный матрикс дермы в ответной реакции на имплант Facetem: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 64–78. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-64-78>

Поступила 19.06.2021

Принята после доработки 19.08.2021

Опубликована 28.10.2021

DERMAL EXTRACELLULAR MATRIX RESPONSE TO FACETEM IMPLANT: A RANDOMISED CONTROLLED EXPERIMENTAL STUDY

Galina M. Mogilnaya, Evgeniya V. Fomicheva*

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. A leading concept in modern regenerative medicine is the perspective of using own body resources to remodel organs and tissues via the formation of “living scaffold”. A pivotal role in the formation of dermal scaffold is played by fibroblasts that produce extracellular matrix (ECM).

Aim. A study of the fibroblast activation mechanism mediating synthesis of the dermal ECM fibrillar component under the Facetem filler administration.

Methods. The experimental trial was conducted in Wistar male rats (72 animals). Animals had 0.05 mL Facetem (Korea) injections subdermally. The filler is a calcium-containing product featuring gradual degradation delivered through structural microspheric properties of the Lattice-pore technology. Biological material was sampled at weeks 1 and 2 of months 1, 2, 3 and 5. Tissues were paraffin-embedded in standard histological assays and stained with Mallory's trichrome, Picrosirius red in polarisation microscopy and immunohistochemistry with collagen types I, III and elastin antibodies (Abcam).

Results. Collagen distribution in dermis and the filling zone suggests that collagen production occurs by week 2 of the Facetem filler placement followed by an increase in synthesised matrix volume to 4.39 ± 0.7 for collagen type I and 3.9 ± 0.2 for collagen type III ($p < 0.05$).

The synthetic activity of fibroblasts reduces by month 3, albeit with collagen production remaining above control even by the end of month 5. Elastin synthesis also initiates by week 2 of the filler injection in dermis and grows by month 3.

Conclusion. The presence of Facetem filler triggers a foreign body inflammatory response in dermis. This multifactorial process initiates with protein adsorption proceeding to dermal cell recruitment and modulation of fibroblasts and macrophages. Activation of these cell types induces neocollagenesis entailing the extracellular matrix synthesis and expansion in dermis.

Keywords: dermis, implant, dermal neocollagenesis, calcium hydroxyapatite, filler, Facetem

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

For citation: Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V. Dermal extracellular matrix response to facetem implant: a randomised controlled experimental study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 64–78. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-64-78>

Submitted 19.06.2021

Revised 19.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Использование филлеров в косметологии имеет своей целью активацию фибробластами синтеза компонентов внеклеточного матрикса дермы. Зависимость между функциональным статусом фибробластов и механическими свойствами дермы в литературе известна [1–5]. Так, по современным представлениям реализация процесса ремоделирования дермы связана с достаточным большим числом клеточных линий, однако именно фибробласты выступают в роли ведущих клеток, обеспечивающих стимуляцию образования коллагена с косметическим эффектом [6–10].

Очевидный для косметологии постулат активации фибробластами неокollaгеногенеза сталкивается с различными механизмами реализации его деятельности под влиянием филлеров, причина видится в различии химической природы филлера, его форме, в размерах, характере поверхности и других параметрах, которые в целом и определяют реакцию дермы на имплант [11–13].

Цель исследования — в эксперименте выяснить механизм активации фибробластов дермы по пути синтеза ими коллагена и эластина в условиях использования препарата Facetem.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое исследование выполнено на 72 крысах-самцах породы Вистар массой 250 ± 30 г (ПМЖ Рапполово Ленинградской области).

Критерии соответствия

Критерии включения

Для проведения эксперимента были отобраны самцы крыс породы Вистар без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Критерии не включения

В эксперимент не включались особи, вес которых отличался более чем на 50 г, и не включались особи женского пола.

Критерии исключения

Если в ходе исследования на любом этапе животные травмировали зону введения импланта.

Условия проведения

Введение филлера проводилось на базе виварного блока учебно-производственного отде-

ла федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В течение всего срока животные находились под наблюдением на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Исследование гистологического материала проведено на кафедре гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 5 месяцев, биологический материал забирали в сроки, соответствующие 1 и 2 неделям и 1, 2, 3 и 5 месяцам.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов». С учетом критериев включения были отобраны 72 крысы, которых разделили на 2 группы: опытная (60 животных) и контрольная (12 животных). Животным опытной группы вводили препарат Facetem (Корея), в группе интактных животных (контроль) использовали стерильный физиологический раствор.

Алгоритм и методология эксперимента

Введение филлера проводилось после выстригания волосяного покрова субдермально в объеме 0,05 мл в заднюю часть шеи (площадь 3×3 см). Объектом морфологического и гистохимического изучения стали фрагменты кожных покровов в области введения препарата.

Проводку и заливку материала выполняли в процессорах фирмы Tissue-Tek VIP5Jr, (Япония). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 микрон с использованием ротационного микротомы HM 340 E (MICROM Laborgerate GmbH, Германия). Полученные срезы окрашивали с использованием трехступенчатого процесса. Первый — это гистохимическая окраска по Маллори [14] в автоматическом мультитестейнере Tissue-Tek Prisma (Япония). Окраска использовалась в качестве общего маркера, характеризующего уровень распределения коллагена. Второй этап — выявление коллагенов I и III типа с использованием пикросириуса красного [15] с последующим изучением микропрепаратов в поляризованном свете при скрещенном анализаторе и поляризаторе микроскопа МП-8, где превалирование красного спектра в поляризо-

ванном свете интерпретировали как показатель наличия коллагена I типа, а превалирование зеленого спектра — как факт присутствия коллагена III типа, Третий этап — это избирательное выявление коллагенов с помощью антител — иммуногистохимическое окрашивание. Для избирательного выявления коллагенов и эластина использованы иммуногистохимические тесты с антителами к коллагену I и III типа (Abcam, Англия) и к эластину (Abcam, Англия).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной исход исследования — биодеградирующий филлер на основе гидроксиапатита кальция Facetem, стимулируя пролиферацию фибробластов и активную реакцию фагоцитов, обеспечивает переход клеток в неоколлагеногенез, что ведет к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса дермы по типу исходного.

Дополнительный исход исследования

Дополнительные исходы исследования не предполагались.

Методы регистрации исходов

Полученные микропрепараты подвергали визуальному исследованию в окрасках гематоксилином и эозином, по Маллори и с использованием пикросириуса красного. Для получения количественных результатов применяли компьютерную морфометрию с использованием стандартизованных микрофотографий в формате JPEG, полученных цифровой микрофотоустановкой MEIJI TECHNO серии MT 5000 при увеличении $\times 400$. При этом общая площадь каждой микрофотографии составила 5,99 пиксел². Анализ полученных изображений проводили по компьютерной программе ImageJ. Числовые значения результатов измерений площади окрашенного продукта в зоне локализации импланта, соответствующей распределению коллагена I и III, выражали в мегапикселах².

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Все цифровые данные подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 10 Trial. Проверку характера распределения вариационных рядов производили с помощью критерия Пирсона. Во всех исследованных вариационных рядах значения Az и Ex

мало отличались от нуля, поэтому можно было констатировать, что распределение показателей является нормальным. Учитывая близость распределений значений к нормальному, дополнительно проводили сравнение средних величин по Стьюденту. Влияние фактора на различие значений показателей проводили с помощью однофакторного (фактор препараты) дисперсионного анализа (по критерию Фишера $p < 0,001$). Нулевую гипотезу отвергали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование были включены 72 крысы-самца породы Вистар. Препарат вводили субдермально в объеме 0,05 мл в заднюю часть шеи (холку) всем экспериментальным животным ($n = 60$) одновременно. В группе интактных животных (контроль $n = 12$) использовали стерильный физиологический раствор в той же дозе, биологический материал забирали в сроки, соответствующие 1 и 2 неделям и 1, 2, 3 и 5 месяцам. Через указанные сроки после инъекционной инвазии филлера и забора гистологического материала животные выводились из эксперимента под общей анестезией Золетилом 100 (Virbac, Франция) по схеме 10 мг/кг внутримышечно.

Основные результаты исследования

Визуализация срезов в окраске по Маллори спустя одну неделю после имплантации Facetem показала наличие хорошо типизируемой зоны, в которой находятся различного размера микросферы, отдельные из них характеризуются присутствием фибриллярного компонента, окружающего эти микросферы. Местами границы микросфер очерчены монослоем плоских клеток. К концу второй недели между микросферами появляются окрашенные в темно-синий цвет коллагеновые фибриллы, они сливаются между собой, и в срезе появляются короткие пучки коллагеновых волокон (рис. 2), это фрагменты будущих зрелых коллагеновых структур.

Спустя один месяц зона импланта характеризуется появлением значительного объема коллагена, это все те же короткие пучки фибрилл и тонкие отдельные нити коллагена, но их достаточно много в зоне вокруг микросфер, что позволяет им сохранять свою оболочку. Местами удается рассмотреть, что стенка микросфер — это ряд плоских клеток, содержащих гиперхромные ядра. Через 2 месяца вокруг импланта отчетливо видна капсула, окружающая его. При этом волокна коллагена вдаются вглубь и делят имплант на отдельные фрагменты. Микросферы

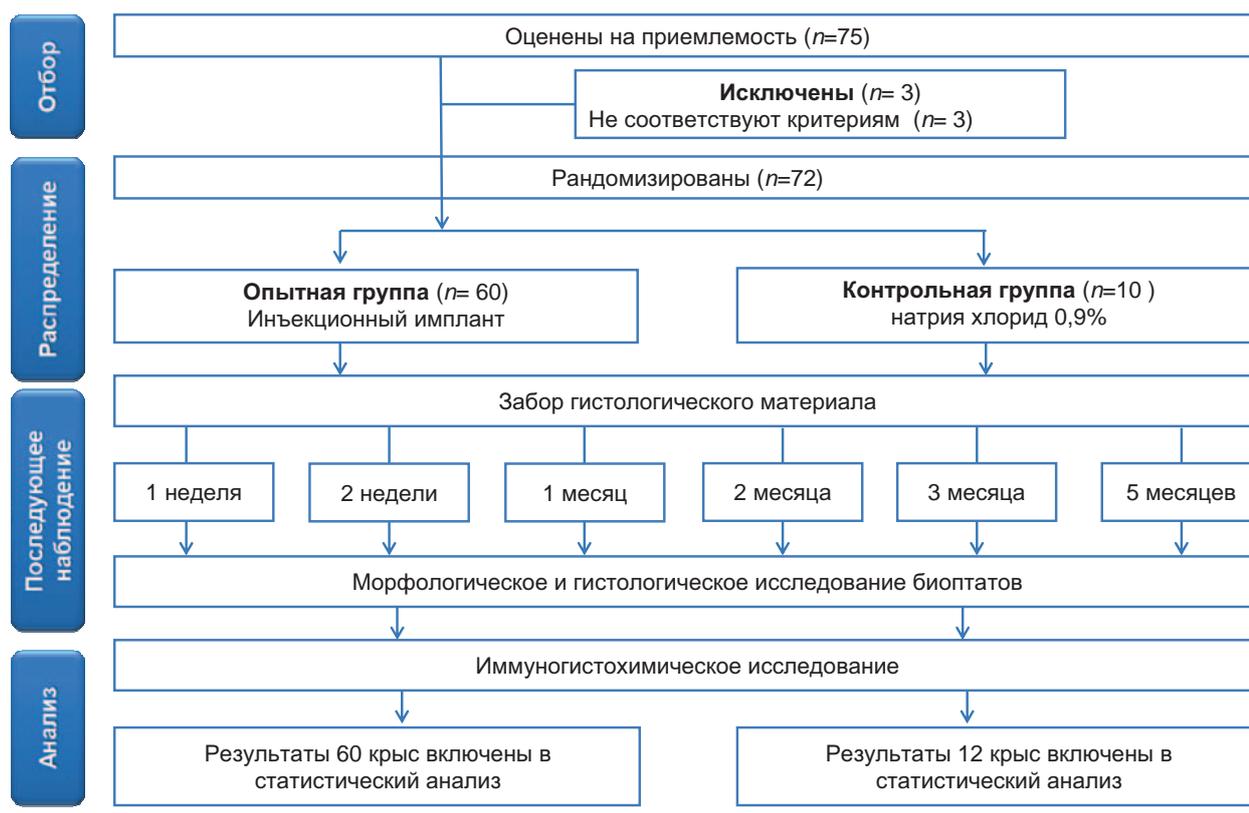


Рис. 1. Схема проведения эксперимента.

Fig. 1. Experimental design.

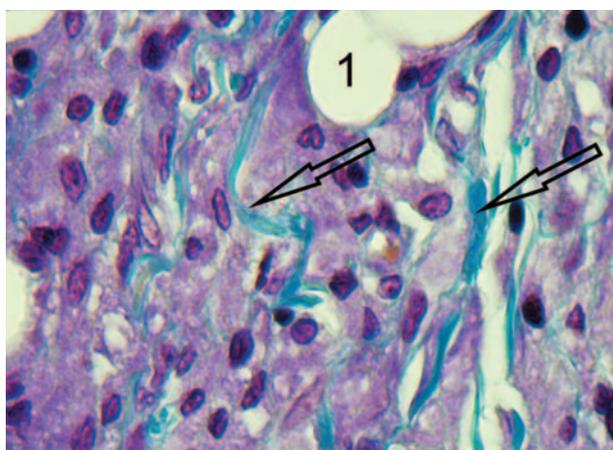


Рис. 2. Участок дермы через 1 неделю после введения филлера. Окраска по Маллори. Об. 40х; Ок. 10х. 1 — микросфера; стрелками обозначены коллагеновые волокна.

Fig. 2. Dermal zone 1 week past filler injection. Mallory's trichrome. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — microsphere, collagen fibres arrowed.

сохраняют свою фибриллярную оболочку в виде одного слоя плоских клеток. В импланте типично два типа коллагеновых волокон: одни — широкие пучки, а другие — тонкие фибриллы, переплетенные между собой и имеющие неупорядоченный характер ориентации.

В течение трех и следующих пяти месяцев наблюдения происходит уменьшение числа микросфер, а затем и их исчезновение. Имплант может типироваться в виде островков, окруженных большим числом коллагеновых волокон, сформированных в виде упорядоченно ориентированных пучков.

При окрашивании пикросириусом красным с последующей поляризационной микроскопией оказалось, что микросферы зоны импланта типично окрашены за счет стенок, ограниченных коллагеновыми фибриллами, переплетенными между собой. Характер их свечения указывает на присутствие коллагенов I и III (рис. 3).

Вокруг микросфер фибрилл мало, там, где они выявляются, это преимущественно фибриллы с красным свечением, то есть коллаген I типа. На остальных участках фибриллы обнаруживают свечение и красного, и зеленого цветов в соотношении 1:1.

Спустя месяц после введения филлера зона импланта видна отчетливо, стенки микросфер образованы короткими фибриллами, достаточно широкими и переплетенными между собой. В поляризованном свете эти фибриллы обнаруживают свечение красного и зеленого цветов в соотношении 3:2, что указывает на превали-

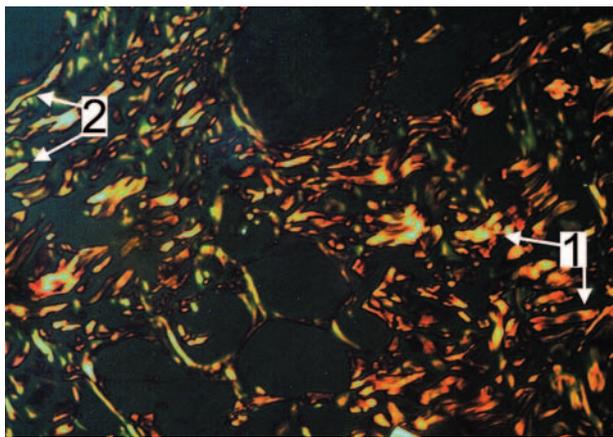


Рис. 3. Участок дермы через 1 неделю после введения филлера. Окраска пикросириусом красным. Об. 40x; Ок. 10x. 1 — коллаген I типа; 2 — коллаген III типа.

Fig. 3. Dermal zone 1 week past filler injection. Picrosirius red. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — collagen type I, 2 — collagen type III.

рование коллагена I типа. В некоторых случаях выявлялся только коллаген I типа. В зоне между микросфер (рис. 4) видны участки красно-желтого свечения, свидетельствующие о присутствии коллагена I типа. В течение двух следующих месяцев микросферы сохраняются, а фибриллы, окружающие их, обнаруживают сочетание красного и зеленого свечения в соотношении 3:2. В зоне между микросферами (рис. 3) фибриллярный комплекс красно-желтого свечения, что свидетельствует о присутствии здесь коллагена I типа, содержимое микросфер отсутствует.

В срок, соответствующий трем месяцам наблюдения, в поверхностном и в глубоком компартаментах дермы накапливается достаточно большое число коллагеновых фибрилл, их много и вокруг сохранившихся отдельных микросфер.

Иммуногистохимическое изучение распределения коллагена с использованием антител показало, что спустя неделю при избирательном выявлении коллагена I типа реакцию обнаруживают фибробласты дермы в зоне над имплантом, здесь появляются отростчатые клетки, которые ассоциируют друг с другом, формируя сеть. Цитоплазма и отростки этих фибробластов характеризуются умеренной экспрессией проколлагена (рис. 5).

В зоне импланта реакцию обнаруживают отдельные микросферы, в них окрашиваются или фибриллы, или клетки внутреннего монослоя, выстилки микросфер. Уровень экспрессии коллагена I типа низкий ($0,8 \pm 0,06$, $p < 0,05$). На участках дермы под имплантом выявляют крупные фибробласты с высоким уровнем экспрессии коллагена I типа.

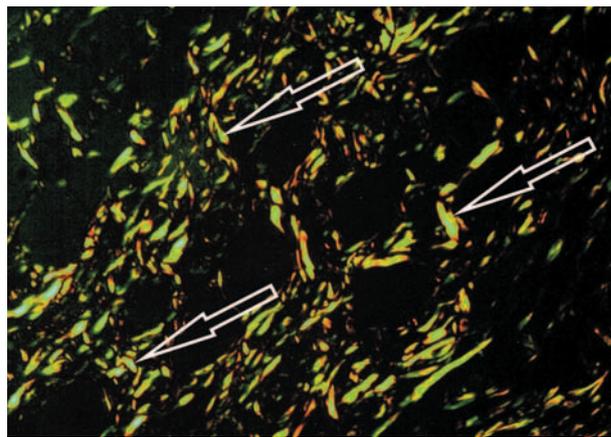


Рис. 4. Участок дермы через 3 месяца после введения филлера. Окраска пикросириусом красным. Об. 40x; Ок. 10x. Стрелками обозначен коллаген I типа.

Fig. 4. Dermal zone 3 months past filler injection. Picrosirius red. Ob. 40x, Oc. 10x. Arrows indicate collagen type I.

Коллаген III типа выявляется в зоне импланта и на участке дермы над ним. При этом уровень его экспрессии на участке импланта соответствует выявлению коллагена I типа. Микросферы обнаруживают присутствие коллагена III типа в составе фибрилл внутреннего слоя оболочки микросфер (рис. 6). Положительную реакцию дают фибробласты, расположенные между микросферами (рис. 7), здесь уровень экспрессии коллагена III типа от умеренного до интенсивного. Дерма над имплантом также содержит фибробласты, экспрессирующие коллаген III типа, слабо и диффузно окрашивается и аморфный матрикс.

Спустя две недели отмечается активация неоколлагеногенеза с увеличением объема синте-

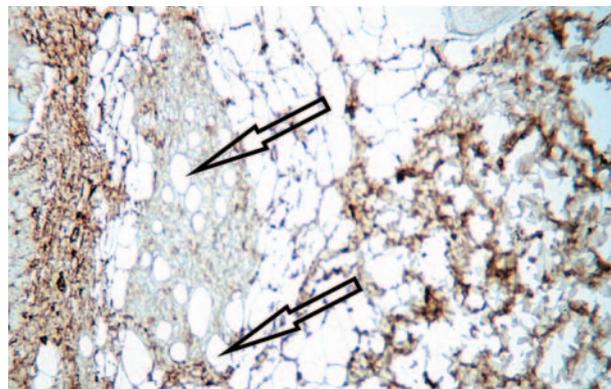


Рис. 5. Участок дермы через 1 неделю после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген I типа. Об. 10x; Ок. 10x. Стрелками обозначены микросферы.

Fig. 5. Dermal zone 1 week past filler injection. Collagen type I immunohistochemistry. Ob. 10x, Oc. 10x. Arrows indicate microspheres.

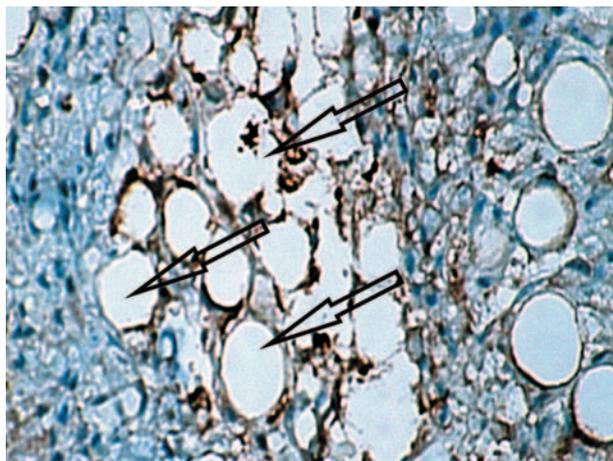


Рис. 6. Участок дермы через неделю после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген III типа. Об. 40х; Ок. 10х. Стрелками обозначены микросферы.
Fig. 6. Dermal zone 1 week past filler injection. Collagen type III immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. Arrows indicate microspheres.

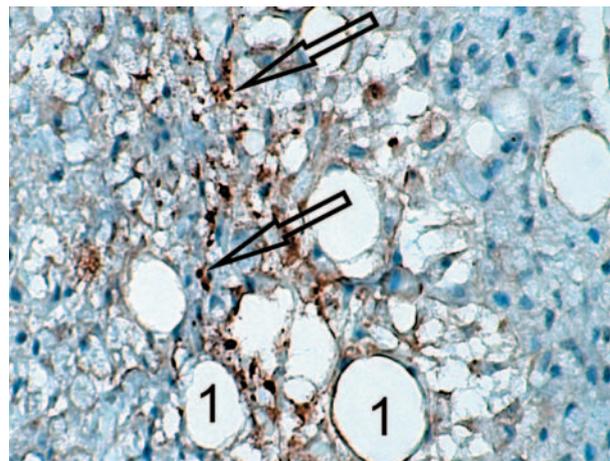


Рис. 7. Участок дермы над имплантом через неделю после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген III типа. Об. 40х; Ок. 10х. 1 — зона импланта (микросферы); стрелками обозначены фибробласты.
Fig. 7. Dermal zone above implant 1 week past filler injection. Collagen type III immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — implant area (microspheres), arrows indicate fibroblasts.

Таблица 1. Результаты иммуногистохимического исследования распределения коллагена в зоне импланта (мегапиксели²)

Table 1. Collagen distribution immunohistochemistry values in implant area, megapixels².

Объект исследования	Сроки исследования					
	1 неделя	2 недели	1 месяц	2 месяца	3 месяца	5 месяцев
Коллаген I	0,8 ± 0,06	1,36 ± 0,1	1,7 ± 0,3	4,39 ± 0,7	2,2 ± 0,2	1,36 ± 0,2
		<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> > 0,05	<i>P</i> < 0,01	<i>P</i> < 0,01	<i>P</i> < 0,01
Коллаген III	0,7 ± 0,08	1,3 ± 0,04	1,23 ± 0,09	3,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1 ± 0,3
		<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> > 0,05	<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,01

Примечание: *P* — отличие от предыдущего срока исследования.

Note: *P* — difference vs. prior study term.

зируемого экстрацеллюлярного матрикса в зоне дермы над имплантом. Тот же эффект прослеживается и в зоне самого импланта. Так, для коллагена I типа этот прирост составил $1,36 \pm 0,1$, а для коллагена III типа $1,3 \pm 0,04$ ($P < 0,01$, табл. 1).

Спустя один месяц коллаген I типа выявляется в уплощенных клетках, расположенных вокруг микросфер (рис. 9), местами эта выстилка выглядит как тонкие фибриллы с низким уровнем экспрессии коллагена.

В зоне под имплантом и над ним появляется достаточно много отростчатых фибробластов с умеренным содержанием проколлагена. Лишь единичные клетки обнаруживают высокий уровень экспрессии коллагена, клетки такого типа чаще не имеют отростков и заполнены интенсивно окрашенным проколлагеном.

При выявлении коллагена III типа видно, что зона импланта несколько снижает уровень

его экспрессии, а дерма вокруг импланта увеличивает, последнее связано с появлением большого числа фибробластов вокруг импланта и в зоне под ним. Типичные при этом фибробласты многоотростчатые (эффект активации), зона цитоплазмы и отростков заполнена коллагеном III типа, обнаруживающим высокий уровень его экспрессии. Вокруг фибробластов (рис. 10) слабо и диффузно окрашивается аморфный экстрацеллюлярный матрикс. Соотношение коллагена I и III типов или 1:1, или местами 1:2.

Спустя 2 месяца коллагена I типа в зоне дермы достаточно много. Доказательством служит большое число фибробластов, обнаруживающих высокую экспрессию проколлагена. Клетки имеют многочисленные отростки, они ассоциируются между собой, формируя сеть.

Вокруг клеток слабую или умеренную реакцию дает матрикс, который окружает эти клетки. Уровень распределения коллагена в зоне импланта

к этому сроку у различных экспериментальных животных различия. Так, у 30% из них зона имплантата плохо типифируется и содержит единичные, диффузно и интенсивно окрашенные округлые клетки, содержащие проколлаген. Микросфер уже мало, они небольшого размера. Отдельные содержат фибриллы, экспрессирующие коллаген. Такие фибриллы видны в зоне стенок поперечно срезанных микросфер. У других животных (70%) реакция с антителами свидетельствует о высоком темпе синтеза коллагена I типа в зоне имплантата ($4,39 \pm 0,7$, $p < 0,05$) с обнаружением его вокруг микросфер и между ними. Характерным для них

оказался и темп повышения синтеза и коллагена III типа ($3,9 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Во всяком случае, этот срок может интерпретироваться как достаточно активный в отношении синтеза коллагена.

При реакции на коллаген III типа отчетливо видна менее интенсивная окраска по сравнению с коллагеном I типа. Это связано, во-первых, со снижением числа фибробластов, а во-вторых, с уровнем экспрессии этими клетками коллагена. Так, в поверхностной зоне дермы характер экспрессии расценивается от слабого до умеренного, тогда как в нижней части дермы

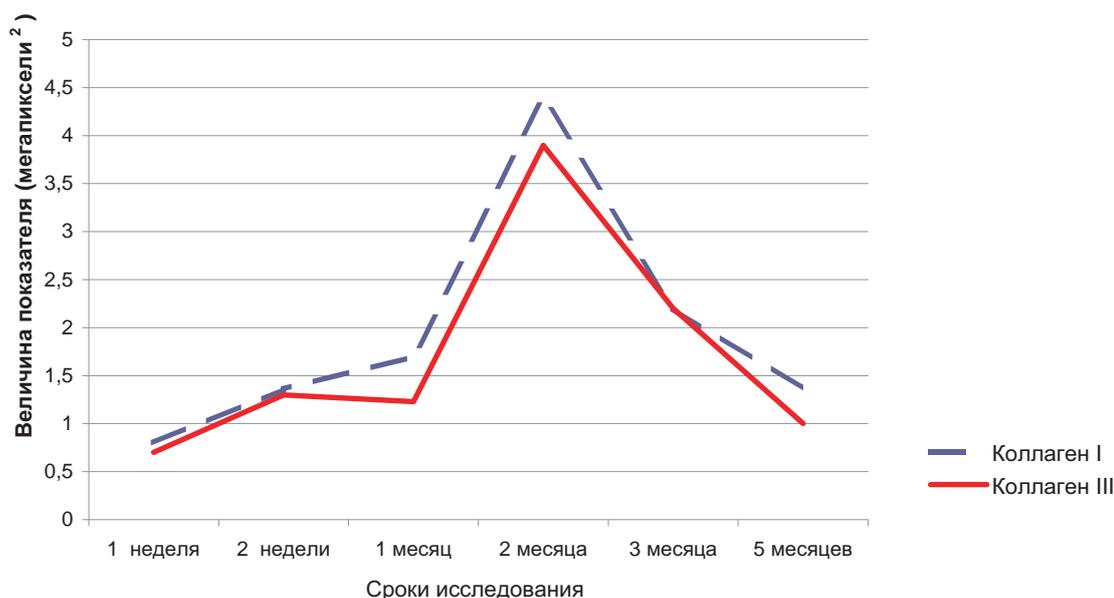


Рис. 8. Распределение коллагена I и III типов в зоне имплантата.
 Fig. 8. Collagen types I and III distribution in implant area.

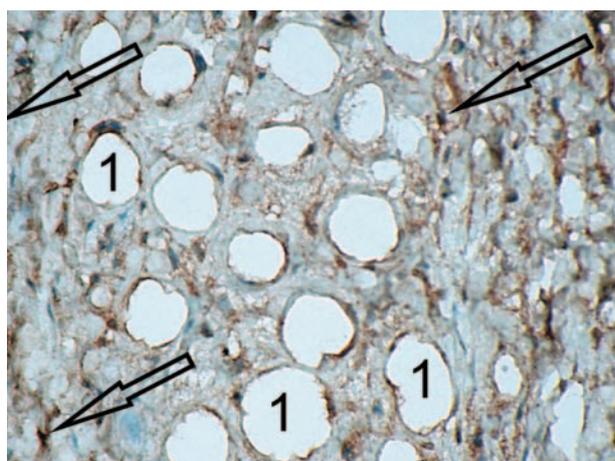


Рис. 9. Участок дермы через 1 месяц после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген I типа. Об. 40x; Ок. 10x. 1 — микросферы; стрелками обозначены фибробласты.
 Fig. 9. Dermal zone 1 month past filler injection. Collagen type I immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — microspheres, fibroblasts arrowed.

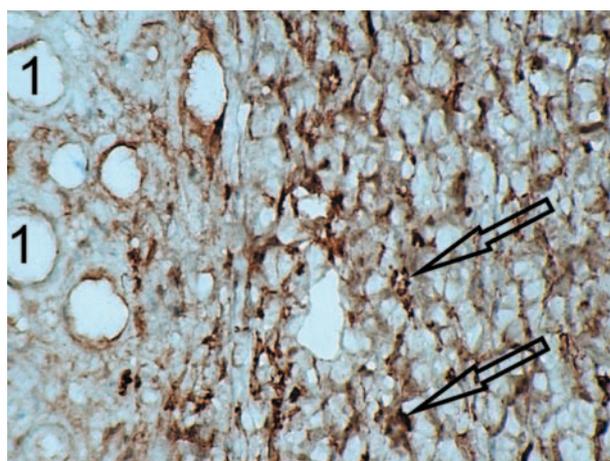


Рис. 10. Участок дермы через 1 месяц после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген III типа. Об. 40x; Ок. 10x. 1 — микросферы; стрелками обозначены фибробласты.
 Fig. 10. Dermal zone 1 month past filler injection. Collagen type III immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — microspheres, fibroblasts arrowed.

он умеренный. В срок, соответствующий 3 месяцам пребывания импланта в дерме, синтез коллагена имеет место и в зоне дермы над имплантом, и в самом импланте. В первом случае дерма содержит достаточно большое число мелких фибробластов с высокой степенью экспрессии коллагена I типа, расположенных в сосочковом слое дермы. Клетки крупного размера, локализируются в более глубоких слоях дермы. При выявлении коллагена III типа его можно обнаружить на участке сохранившегося импланта, здесь большое число фибробластов с высокой экспрессией коллагена III типа в виде крупных гранул. К пяти месяцам пребывания импланта происходит снижение темпа синтеза коллагена, регистрируемое и для импланта, и для окружающей дермы. Однако в общей оценке объема коллагена I и III типы представлены почти одинаково, и этот уровень остается выше исходного.

Изучение распределения компонентов экстрацеллюлярного матрикса дермы под влиянием Facetem было продолжено в микропрепаратах, окрашенных на эластин. Первая неделя — это, по сути, увеличение числа фибробластов, обнаруживающих экспрессию тропоэластина, клетки этого типа локализируются преимущественно в зоне поверхностного компартмента дермы. Здесь появляются и участки экстрацеллюлярного матрикса с низким уровнем экспрессии эластина.

Окраска структур импланта на эластин проявляется ко второй неделе пребывания его в дерме. При этом четко визуализируются микросферы за счет фибриллярной структуры с умеренным уровнем экспрессии эластина. В зоне между ми-

кросфер видны тонкие филаменты (рис. 11), расположенные на фоне диффузно окрашенного матрикса. В поверхностном компартменте дермы сохраняется значительное число фибробластов с высоким уровнем экспрессии тропоэластина.

С пролонгированием срока локализации импланта имеет место увеличение числа фибробластов, экспрессирующих тропоэластин, и этот эффект прослеживается как в дерме, так и в зоне импланта. К концу второго месяца среди фибробластов выделяется два типа клеток: одни — крупные клетки, содержащие большое число гранул тропоэластина, а другие — мелкие клетки, окруженные гранулами, являющимися продуктом экзоцитоза. Во всяком случае, к сроку, соответствующему второму месяцу, уровень синтеза тропоэластина нарастает (рис. 12).

Спустя 3 месяца реакцию на тропоэластин обнаруживают крупные фибробласты, в большом числе инфильтрирующие зону дермы, причем на участке не только поверхностного, но и глубокого компартментов. Это очень крупные клетки, нагруженные гранулами с высоким уровнем экспрессии тропоэластина, их много встречается и в зоне капсулы, сформированной вокруг импланта, а также в самом импланте, между сохранившимися микросферами. В целом можно констатировать увеличение числа фибробластов, обнаруживающих присутствие тропоэластина за счет увеличения его синтеза (рис. 11).

Дополнительные результаты исследования не получены.

Нежелательные явления отсутствуют.

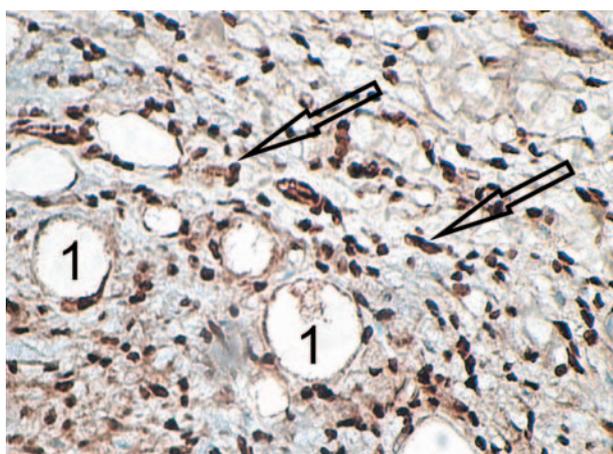


Рис. 11. Участок дермы через 2 недели после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на эластин. Об. 40х; Ок. 10х. 1 — микросферы; стрелками обозначены фибробласты.

Fig. 11. Dermal zone 2 weeks past filler injection. Elastin immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — microspheres, fibroblasts arrowed.

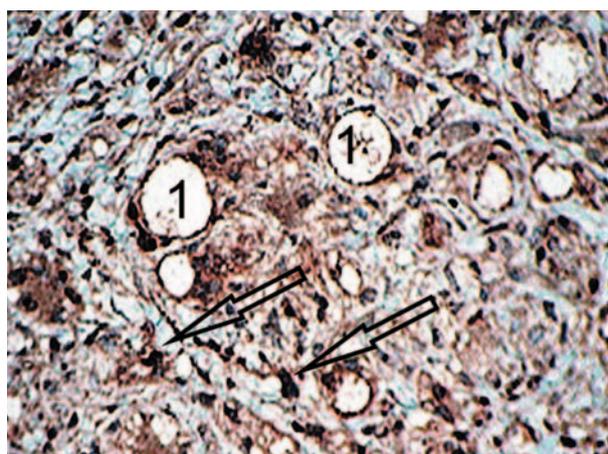


Рис. 12. Участок дермы через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на эластин. Об. 40х; Ок. 10х. 1 — микросферы; стрелками обозначены фибробласты.

Fig. 12. Dermal zone 2 months past filler injection. Elastin immunohistochemistry. Ob. 40x, Oc. 10x. 1 — microspheres, fibroblasts arrowed.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, изучение характера распределения и уровня экспрессии коллагена и эластина показало, что синтез этих веществ при введении Facetem с удлинением срока его пребывания в дерме нарастает.

Обсуждение основного результата исследования

В первые недели после введения импланта синтез коллагена фибробластами приводит к восстановлению объема дермы после альтерации.

Пролонгирование срока пребывания филлера до двух месяцев чаще всего (70% животных) приводит к эффекту гиперпродукции коллагена с увеличением объема этого компонента экстрацеллюлярного матрикса дермы почти в 2 раза. Интересно отметить выявленное в эти сроки нарастание синтеза тропоэластина, что регистрируется за счет увеличения числа фибробластов, содержащих его. Механизм действия филлера на дерму видится в локальном фибробластическом ответе, который приводит к инкапсуляции

микросфер. Однако этот механизм действия филлера опосредован, скорее всего, через индукцию воспалительной реакции на инородное тело. Вопрос о механизмах активации коллагеногенеза фибробластами в литературе дискутируется. При этом определяющим является характер вводимого филлера. Обзор литературы достаточно обширный, но единого мнения на этот счет не существует [16–18]. Типичной реакцией дермы на филлеры, в состав которых входят кристаллы гидроксиапатита, являются типизируемые в условиях микроскопии структуры, получившие название «микросферы». По данным литературы, эти микросферы окружены капсулой, которая формируется макрофагами и лимфоцитами. В литературе этот механизм дискутируется [19–23].

Изменения, происходящие в дерме под влиянием Facetem, могут быть связаны с развитием в зоне введения филлера воспалительной реакции или с развитием эффекта Rooman [24, 25], включающего сложный каскад факторов и клеток (рис. 13). Так, выход плазмы и форменных элементов из сосудов после альтерации участка дермы филлером приводит к адсорбции белков плазмы на поверхности импланта и стимулирует



Рис. 13. Реакция дермы на введение импланта.
Fig. 13. Dermal response to implant placement.

ет клеточную адгезию и эффект рекрутирования клеток дермы. Моноциты созревают в макрофаги и выделяют вещества, обеспечивающие трансформацию их в макрофаги. Активированные макрофаги влияют на фибробласты и обеспечивают для них пролиферацию и неоколлагеногенез, заканчивающийся образованием нового объема экстрацеллюлярного матрикса дермы. Не исключено, что образующийся матрикс, состоящий из коллагенов I и III типа, строит свой скаффолд, в котором активные фибробласты связываются с коллагеном за счет интегриновых рецепторов.

Ограничения исследования не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение распределения коллагенов I и III типов в условиях введения препарата Facetem при пролонгировании его пребывания в дерме с 1 недели до 5 месяцев позволило выявить определенную фазность для этого процесса. При этом начало неоколлагеногенеза приурочено ко 2-й неделе, максимум синтеза объема внеклеточного матрикса — к 2 месяцам. Снижение темпа синтеза — это 3–5-й месяцы. В каждом из выделенных сроков имеет место индуцируемая этапность процесса неоколлагеногенеза. Первые недели — это адсорбция белков плазмы с развитием эффекта Вромана. Вторая фаза — формирование скаффолда (временная матрица) с переходом клеток дермы в активный неоколлагеногенез. Третья фаза — ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, сформированного по типу исходного с сохранением ангиогенеза и митотической активности тканеспецифических клеток.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Содержание и дизайн исследований согласованы с независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 54 от 11.10.2017 г.

Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study and its design have been agreed with the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 54 of 11.10.2017.

Animal housing and handling conditions complied with the principles of the Declaration of Helsinki on humane animal use, Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of 22 September, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes, GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice” approved by Order 1700-st of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of 20 November, 2014.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(19): 10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
- Putlyaev V.I., Yevdokimov P.V., Klimashina E.S., Rodin I.A., Safronova T.V., Garshev A.V., Mamonov S.A., Zorin V.N. Stereolithographic 3D printing of bioceramic scaffolds of a given shape and architecture for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2019; 10(5): 1101–1108. DOI: 10.1134/S2075113319050277
- Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017; 5(2): 145–152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
- Wahlsten A., Rüttsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials*. 2021; 273. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120779
- Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Votelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin Tissue-Engineering Constructs and Stem Cells Application for the Skin Equivalents Creation (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicinе*. 2017; 9(1): 198–218. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24

6. Zerbinati N., D'Este E., Parodi P.C., Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch. Dermatol. Res.* 2017; 309(5): 389–396. DOI: 10.1007/s00403-017-1734-3
7. Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physicochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(1): 8–12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
8. Kim S.A., Kim H.S., Jung J.W., Suh S.I., Ryou Y.W. Poly-L-Lactic Acid Increases Collagen Gene Expression and Synthesis in Cultured Dermal Fibroblast (Hs68) Through the p38 MAPK Pathway. *Ann. Dermatol.* 2019; 31(1): 97–100. DOI: 10.5021/ad.2019.31.1.97
9. Carruthers J.D.A., Fagien S., Rohrich R.J., Weinkle S., Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134(6): 1197–1201. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000754
10. Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Goessens-Rück P., McElwee K.J., Hoffmann R., Krutmann J. Autologous Cell Therapy for Aged Human Skin: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase-I Study. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2020; 33(1): 9–16. DOI: 10.1159/000502240
11. Xavier, M.V., Macedo, M.F., Benatti, A.C.B., Jardim, A.L., Rodrigues A.A., Lopes M.S., Lambert C.S., Filho, R.M., Kharmandayan, P. PLLA Synthesis and Nanofibers Production: Viability by Human Mesenchymal Stem Cell from Adipose Tissue. *Procedia CIRP.* 2016; 49: 213–221. DOI: 10.1016/j.procir.2015.11.019
12. Cheng L-Y., Sun X-M., Tang M-Y., Jin R., Cui W-G., Zhang Y-G. An update review on recent skin fillers. *Plastic and Aesthetic Research.* 2016 Mar 23; 3(3): 92. DOI: 10.20517/2347-9264.2015.124
13. Могильная Г.М., Фомичева Е.В. Характер ответной реакции дермы на сочетанное введение двух филлеров. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(4): 72–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81
14. Malatesta M. Histological and Histochemical Methods — Theory and practice. *European Journal of Histochemistry.* 2016; 60(1). 2639. DOI: 10.4081/ejh.2016.2639
15. Rittié L. Method for Picrosirius Red-Polarization Detection of Collagen Fibers in Tissue Sections. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1627: 395–407. DOI: 10.1007/978-1-4939-7113-8_26
16. Lemperle G., Morhenn V., Charrier U. Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plast. Surg.* 2020; 44(4): 1348–1360. DOI: 10.1007/s00266-020-01827-7
17. Courderot-Masuyer C., Robin S., Tauzin H., Humbert P. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016; 15(3): 260–268. DOI: 10.1111/jocd.12215
18. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
19. Urciuolo F., Casale C., Imperato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
20. Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021; 8(5): rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
21. Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(10): e2763. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002763
22. Quan T., Fisher G.J. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015; 61(5): 427–434. DOI: 10.1159/000371708
23. Zerbinati N., Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picrosirius red staining and circularly polarized microscopy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018; 11: 29–35. DOI: 10.2147/CCID.S143015
24. Rooman I., De Medts N., Baeyens L., Lardon J., De Breuck S., Heimberg H., Bouwens L. Expression of the Notch signaling pathway and effect on exocrine cell proliferation in adult rat pancreas. *Am. J. Pathol.* 2006; 169(4): 1206–1214. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050926
25. Nayfeh T., Shah S., Malandris K., Amin M., Abd-Rabu R., Seisa M.O., Saadi S., Rajjoub R., Firwana M., Prokop L.J., Murad M.H. A Systematic Review Supporting the American Society for Dermatologic Surgery Guidelines on the Prevention and Treatment of Adverse Events of Injectable Fillers. *Dermatol. Surg.* 2021; 47(2): 227–234. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002911

REFERENCES

- Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(19): 10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
- Putlyaev V.I., Yevdokimov P.V., Klimashina E.S., Rodin I.A., Safronova T.V., Garshev A.V., Mamonov S.A., Zorin V.N. Stereolithographic 3D printing of bio-ceramic scaffolds of a given shape and architecture for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2019; 10(5): 1101–1108. DOI: 10.1134/S2075113319050277
- Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017; 5(2): 145–152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
- Wahlsten A., Rüttsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials*. 2021; 273. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120779
- Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin Tissue-Engineering Constructs and Stem Cells Application for the Skin Equivalents Creation (Review). *Sovremennyye Tehnologii v Meditsine*. 2017; 9(1): 198–218. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24
- Zerbinati N., D'Este E., Parodi P.C., Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch. Dermatol. Res.* 2017; 309(5): 389–396. DOI: 10.1007/s00403-017-1734-3
- Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physicochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(1): 8–12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
- Kim S.A., Kim H.S., Jung J.W., Suh S.I., Ryoo Y.W. Poly-L-Lactic Acid Increases Collagen Gene Expression and Synthesis in Cultured Dermal Fibroblast (Hs68) Through the p38 MAPK Pathway. *Ann. Dermatol.* 2019; 31(1): 97–100. DOI: 10.5021/ad.2019.31.1.97
- Carruthers J.D.A., Fagien S., Rohrich R.J., Winkel S., Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134(6): 1197–1201. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000754
- Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Goessens-Rück P., McElwee K.J., Hoffmann R., Krutmann J. Autologous Cell Therapy for Aged Human Skin: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase-I Study. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2020; 33(1): 9–16. DOI: 10.1159/000502240
- Xavier, M.V., Macedo, M.F., Benatti, A.C.B., Jardini, A.L., Rodrigues A.A., Lopes M.S., Lambert C.S., Filho, R.M., Kharmandayan, P. PLLA Synthesis and Nanofibers Production: Viability by Human Mesenchymal Stem Cell from Adipose Tissue. *Procedia CIRP*. 2016; 49: 213–221. DOI: 10.1016/j.procir.2015.11.019
- Cheng L-Y., Sun X-M., Tang M-Y., Jin R., Cui W-G., Zhang Y-G. An update review on recent skin fillers. *Plastic and Aesthetic Research*. 2016 Mar 23; 3(3): 92. DOI: 10.20517/2347-9264.2015.124
- Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V. Dermal response to combined double filler administration. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(4): 72–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81
- Malatesta M. Histological and Histochemical Methods — Theory and practice. *European Journal of Histochemistry*. 2016; 60(1). DOI: 10.4081/ejh.2016.2639
- Rittié L. Method for Picrosirius Red-Polarization Detection of Collagen Fibers in Tissue Sections. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1627: 395–407. DOI: 10.1007/978-1-4939-7113-8_26
- Lemperle G., Morhenn V., Charrier U. Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plast. Surg.* 2020; 44(4): 1348–1360. DOI: 10.1007/s00266-020-01827-7
- Courderot-Masuyer C., Robin S., Tauzin H., Humbert P. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016; 15(3): 260–268. DOI: 10.1111/jocd.12215
- Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
- Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bio-engineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
- Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021; 8(5): rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
- Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2020; 8(10): e2763. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002763
- Quan T., Fisher G.J. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015; 61(5): 427–434. DOI: 10.1159/000371708
- Zerbinati N., Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picrosirius red staining and circularly po-

- larized microscopy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018; 11: 29–35. DOI: 10.2147/CCID.S143015
24. Rooman I., De Medts N., Baeyens L., Lardon J., De Breuck S., Heimberg H., Bouwens L. Expression of the Notch signaling pathway and effect on exocrine cell proliferation in adult rat pancreas. *Am. J. Pathol.* 2006; 169(4): 1206–1214. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050926
25. Nayfeh T., Shah S., Malandris K., Amin M., Abd-Rabu R., Seisa M.O., Saadi S., Rajjoub R., Firwana M., Prokop L.J., Murad M.H. A Systematic Review Supporting the American Society for Dermatologic Surgery Guidelines on the Prevention and Treatment of Adverse Events of Injectable Fillers. *Dermatol. Surg.* 2021; 47(2): 227–234. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002911

ВКЛАД АВТОРОВ

Могильная Г.М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление образцов, предоставление реактивов и оборудования для проведения анализа.

Фомичева Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mogilnaya G.M.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of samples, reagents and equipment for analyses.

Fomicheva E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Могильная Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Galina M. Mogilnaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Фомичева Евгения Васильевна* — кандидат биологических наук; доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Контактная информация: e-mail: fomevg@mail.ru; тел.: +7 (918) 151-44-48;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Evgeniya V. Fomicheva* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Contact information: e-mail: fomevg@mail.ru; tel.: +7 (918) 151-44-48;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НАСЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ): РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Н. Алехин¹, Н.С. Апханова², Е.В. Душина^{2,*}, М.Л. Прокопьева²

¹ *Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Иркутский областной психоневрологический диспансер»
пер. Сударева, 6, г. Иркутск, 664022, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Красного Восстания, 1, г. Иркутск, 664003, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Психические расстройства и расстройства поведения являются актуальной проблемой в системе здравоохранения и относятся к категории социально значимых заболеваний. Социальная значимость определяется высокими значениями показателей заболеваемости, в том числе с временной и стойкой утратой трудоспособности, большими финансовыми затратами на оказание медицинской помощи и выплатами социальных пособий указанной категории пациентов. Всемирная организация здравоохранения отмечает, что бремя психических расстройств в современных условиях имеет тенденцию к росту и влечет за собой серьезные социальные, правозащитные и экономические последствия во всех странах мира.

Цель исследования — изучение региональных особенностей динамики заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения в Иркутской области за период семь лет.

Методы. В ретроспективное описательное исследование включали статистические данные о первичной и общей заболеваемости пациентов с установленным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99). Анализ случаев заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения проводился на основании данных отчетных форм за период 2013–2019 гг. Критерием включения являлся факт установленного диагноза психического расстройства и расстройства поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99) у детей, подростков и взрослых. Основными показателями настоящего исследования являлись региональные значения заболеваемости и распространенности психических расстройств, значения заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди «состоящих под диспансерным наблюдением» и «получающих консультативно-лечебную помощь», показатели первичной заболеваемости по группам нозологических форм психических расстройств и расстройств поведения.

Результаты. В статье приведены региональные особенности динамики заболеваемости населения психическими расстройствами на территории Иркутской области, имеющие тенденцию к росту. Изучены особенности заболеваемости среди впервые

выявленных больных и контингентов, в том числе взятых на диспансерный учет и получающих консультативно-лечебную помощь. На фоне увеличения количества обращений в психоневрологические учреждения наблюдается структурное перераспределение впервые выявленных пациентов, когда снижается число взятых на диспансерный учет и, соответственно, увеличивается доля пациентов, получающих консультативную помощь. Таким образом, в структуре впервые выявленных больных с психическими расстройствами увеличилась группа больных, которые получают консультативно-лечебную помощь. За изучаемый период показатель первичной заболеваемости преимущественно выше среди мужского населения почти в 1,5 раза. Отмечен рост первичной заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин. Анализ первичной заболеваемости в различных возрастных группах выявил рост первичной заболеваемости среди лиц в возрасте 0–14, 40–59 лет и в возрастной группе старше 60 лет.

Заключение. Полученные аналитические данные позволяют отметить, что на фоне увеличения показателя заболеваемости наблюдается снижение показателя первичной заболеваемости психическими расстройствами пациентов, взятых под диспансерное наблюдение, что может быть связано с изменениями в организационно-методических подходах при оказании медицинской помощи данной категории больных, таких как недостаточная выявляемость заболеваний, низкая доступность медицинской помощи и слабая обращаемость в медицинские организации, особенности статистического учета, с возможными изменениями в утверждаемых критериях взятия на диспансерный учет. Данный факт требует совершенствования нормативно-правового обеспечения в плане утверждения порядка диспансерного ведения пациентов с диагнозом психического расстройства и расстройства поведения в психоневрологических учреждениях и установления четких критериев для взятия пациентов под диспансерное наблюдение.

Ключевые слова: психические расстройства, заболеваемость, диспансерное наблюдение, консультативно-лечебная помощь, врач-психиатр участковый

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алехин И.Н., Апханова Н.С., Душина Е.В., Прокопьева М.Л. Региональные особенности заболеваемости психическими расстройствами населения (на примере Иркутской области): ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 79–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-79-97>

Поступила 01.07.2021

Принята после доработки 05.08.2021

Опубликована 28.10.2021

REGIONAL MENTAL ILLNESS STATISTICS: A RETROSPECTIVE STUDY OF IRKUTSK REGION

Igor N. Alekhin¹, Nadezhda S. Apkhanova², Ekaterina V. Dushina^{2,*},
Maria L. Prokopyeva²

¹ Irkutsk Regional Psychoneurologic Dispensary
Sudareva per., 6, Irkutsk, 664022, Russia

² Irkutsk State Medical University
Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003, Russia

ABSTRACT

Background. Mental and behavioural disorders pose a pressing challenge in healthcare as pertaining to socially significant diseases. The significance is conditioned by high morbidity rates, including temporary and permanent disability, high financial burden of medical care and

regular social subsidy to target groups. According to the World Health Organisation, mental burden currently aggravates to entail serious social, human-rights and economic impact around the globe.

Objectives. A study of regional dynamics of mental and behavioural morbidity in the Irkutsk Region over a seven-year period.

Methods. A retrospective descriptive study used statistics data on primary and overall morbidity of definitely diagnosed mental and behavioural disorders (other than substance use disorders; F00–F09, F20–F99). The analysis of mental and behavioural illness incidence was based on statistical reports over the period of 2013–2019. The inclusion criterion was definite diagnosis of a mental and behavioural disorder (other than substance use disorder; F00–F09, F20–F99) in children, adolescents and adults. The main study indicators were the regional mental morbidity rate and prevalence, mental and behavioural morbidity rates among “dispensary care” and “medical counselling” outpatients, and primary morbidity rates by mental and behavioural nosology groups.

Results. The article reports the regional traits of mental morbidity dynamics exhibiting a growing trend in Irkutsk Region. The morbidity traits of primary diagnoses have been analysed in dispensary care and medical counselling outpatients. Growing psychoneurologic visits are observed along with the institutional redirection of first diagnoses towards decreasing the numbers of dispensary care vs. medical counselling outpatients. Thus, the structure of first mental diagnoses changed towards prevailed medical counselling. Primary morbidity rate in male population is higher almost 1.5-fold in the study period. Primary morbidity elevated in both men and women. A primary morbidity analysis in different age cohorts reveals its growth in ages 0–14, 40–59 and >60 years.

Conclusion. Our analyses reveal a lowering primary morbidity rate of mental disorders in outpatients taken for dispensary care, given the overall higher incidence. This may occur due to an institutional and instructional change in medical care provided to this patient category, including ineffective diagnosis, poor aid access and visit rate, statistical reporting design and possible changes in the criteria of taking for dispensary care. This fact requires improvements in the legal regulation of outpatient management of mental and behavioural illness at psychoneurologic institutions and the development of clear criteria of registering for dispensary care.

Keywords: mental disorders, morbidity, dispensary care, medical counselling, district psychiatrist

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

For citation: Alekhin I.N., Apkhanova N.S., Dushina Ek.V., Prokopyeva M.L. Regional features of the incidence of mental disorders in the population (on the example of the Irkutsk region): a retrospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 79–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-79-97>

Submitted 01.07.2021

Revised 05.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Одной из имеющихся проблем общественного здоровья в мире является неблагополучие ситуации по распространению психических расстройств среди населения, что требует принятия мер и соответствующих решений в вопросах реформирования психиатрической службы. Тенденция роста психических расстройств оказывает заметное воздействие на состояние систем здравоохранения по всему миру. Неблагополучие ситуации подтверждается фактами того, что на лиц с психическими расстройствами

приходится более высокая доля инвалидности и смертности, большой проблемой являются суициды молодых людей, психические расстройства часто влияют на течение других заболеваний у человека и приводят к обнищанию отдельных лиц и семей. В настоящее время во всем мире наблюдается большой разрыв между потребностями в лечении и фактически оказываемой помощью больным с психическими заболеваниями. По данным ВОЗ, в странах с низким и средним уровнем дохода от 76 до 85% пациентов с психическими расстройствами не получают никакого

лечения. Поэтому меры по снижению заболеваемости психическими расстройствами принимаются на всех уровнях организации медицинской помощи населению. Так, в 2008 году ВОЗ принимает Программу действий по ликвидации пробелов в области охраны психического здоровья, где четко обоснована необходимость в изменениях со стороны организации первичной медико-санитарной помощи и организации комплексного подхода ведения пациентов при построении системы психиатрической помощи^{1,2,3} [1–9].

В Атласе психического здоровья ВОЗ (2011) вновь отмечается, что имеющиеся ресурсы, направляемые на работу с проблемами психического здоровья, крайне неравномерно распределены и неэффективно используются на фоне их острой нехватки. Поэтому в мае 2012 г. на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция о Глобальном бремени психических расстройств, где была отмечена необходимость согласованной работы по организации помощи в области психического здоровья как со стороны системы здравоохранения, так и социальных учреждений^{1,3} [1, 4].

В Российской Федерации (РФ) психические расстройства и расстройства поведения определены как социально значимое заболевание, обуславливающее приоритетность в решении проблем по охране психического здоровья. Проблемы в организации оказания медицинской помощи пациентам с психическими заболеваниями охватывают широкий круг вопросов, решение которых требует последовательных действий на основе системного подхода⁴ [10, 11]. При планировании медицинской помощи психическим больным необходимо учитывать рекомендации ВОЗ по организации обеспечения системной модели оказания медико-санитарной помощи, включающей как партнерские взаимоотношения медицинских работников, пациентов и их родственников, так и работу с учреждениями социального обслуживания. Поэтому актуальными являются подходы к системному анализу заболеваемости, который предусматривает в первую очередь изучение динамики и особенностей распространения психических расстройств в различных регионах страны.

Цель исследования — изучение региональных особенностей динамики заболеваемости населения психическими расстройствами на примере Иркутской области в динамике за семь лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное аналитическое описательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основным критерием соответствия пациентов в изучаемой группе выступал факт установленного диагноза психического расстройства и расстройства поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99) в соответствии с МКБ 10-го пересмотра.

Анализ случаев заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) проводился на основании данных следующих отчетных форм за период 2013–2019 гг.: форма 10 «Сведения о заболеваниях психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)»; форма № 36 «Сведения о контингентах психически больных»⁵.

Критерии невключения

Отсутствие подтвержденного диагноза психического расстройства и расстройства поведения у пациентов, обращающихся в психоневрологические медицинские организации.

Условия проведения

Анализ полученных данных проводился на базе областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутский областной психоневрологический диспансер», кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

¹ Всемирная ассамблея здравоохранения, 66 (2013). Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/151502>

² World Health Statistics. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/v-4-17162-world-health-statistics-2017.pdf>

³ mhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings: Mental Health Gap Action Programme (mhGAP): Version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2016. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250239/9789241549790-eng.pdf>

⁴ Солохина Т.А., Ястребова В.В. *Общественные формы помощи в психиатрии: история и современность*. М.: ИД «Гордец», 2019. 392 с.

⁵ Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 30.06.2014 № 459 (ред. от 25.12.2014) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». М.: 2014.

образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры психиатрии и медицинской психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Настоящее исследование проведено в период с 2020 по 2021 г.

Целевые показатели исследования

Основными показателями настоящего исследования являлись региональные значения заболеваемости и распространенности психическими расстройствами и расстройствами поведения в целом (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), значения заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди «состоящих под диспансерным наблюдением» и «получающих консультативно-лечебную помощь», показатели первичной заболеваемости по группам нозологических форм психических расстройств и расстройств поведения, коэффициент хронизации психических расстройств и расстройств поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), показатели половозрастной первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), стандартизованные показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди населения Иркутской области в 2013 и в 2019 гг.

Исходы исследования

Основной исход исследования

По результатам проведенного исследования проанализированы в динамике за семь лет показатели заболеваемости и распространенности психических расстройств и расстройств поведения в целом (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), показатели заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди «состоящих под диспансерным наблюдением» и «получающих консультативно-лечебную помощь», показатели первичной заболеваемости по группам нозологических форм психических расстройств и расстройств поведения, коэффициенты хронизации психических

расстройств и расстройств поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), показатели половозрастной первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99). Также в работе использовался прямой метод стандартизации для расчета стандартизованных показателей первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди населения Иркутской области в 2013 и 2019 гг. и оценки влияния возрастной структуры населения на показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения.

Дополнительный исход исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Анализ изучаемой совокупности

С целью оценки изучаемых основных показателей использовался показатель динамического ряда — темп прироста (в%); при сравнении показателей первичной и общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в целом (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) на территории Российской Федерации и Иркутской области использовался показатель соотношения; с целью оценки влияния возрастной структуры населения на показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения производился расчет стандартизованных показателей по прямому методу стандартизации.

Методы регистрации исходов

Полученные в результате работы данные были внесены в таблицы, графическое изображение результатов исследования оформлено в виде графиков (линейные диаграммы).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Исследование проведено сплошным методом среди пациентов с установленным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99).

Методы статистического анализа данных

Расчеты показателей первичной и общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в целом (кроме

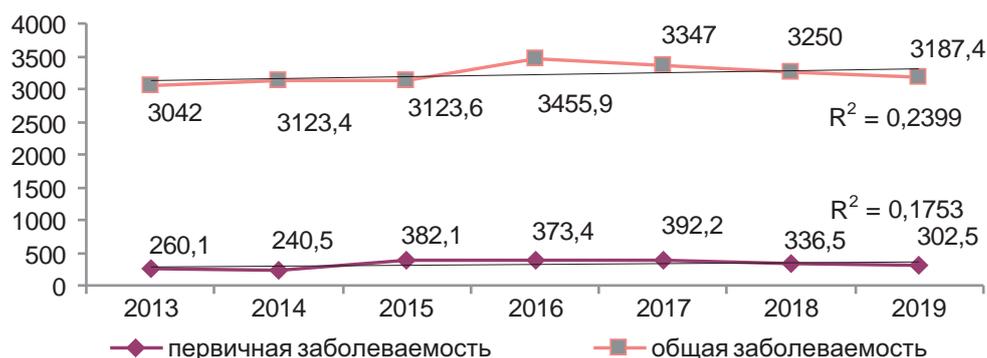


Рис. 1. Динамика первичной и общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в Иркутской области за период 2013–2019 гг. (на 100 тыс. населения).

Fig. 1. Primary and overall morbidity dynamics of mental and behavioural disorders in Irkutsk Region over 2013–2019 (per 100,000 population).

заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ), в том числе среди «состоящих под диспансерным наблюдением» и «получающих консультативно-лечебную помощь», осуществлялись на среднегодовую численность. Коэффициент хронизации рассчитывался как отношение показателя общей заболеваемости к показателю первичной заболеваемости. Показатель динамического ряда темп прироста/убыли рассчитывался в процентах. Стандартизованные показатели рассчитывались в соответствии с методикой расчета стандартизованных показателей по прямому методу стандартизации.

При обработке полученных статистических данных учитывались современные принципы хранения и работы со статистическими материалами, в работе использовался персональный компьютер с программным обеспечением офисного пакета Microsoft Office XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы исследования

В исследовании сплошным методом проанализированы данные заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99) в динамике за период с 2013 по 2019 г.

Основные результаты исследования

Исследуемые тенденции заболеваемости и распространенности психических расстройств и расстройств поведения на территории Иркутской области с 2013 года представлены на рисунке 1.

При проведении данного исследования нами проанализирован показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами из расчета всех впервые выявленных больных, в том

числе взятых под диспансерное наблюдение. Так, за анализируемый период на территории Иркутской области наблюдается увеличение показателя первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения на 16,3%, общей заболеваемости — на 4,7%.

Динамика показателей первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения, исходя из количества больных, взятых на диспансерный учет и обратившихся за консультативно-лечебной помощью среди населения Иркутской области за период 2013–2019 гг. представлена на рисунке 2.

Показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами, учитывающий количество больных, взятых под диспансерное наблюдение, снизился на 39,4%, а показатель первичной заболеваемости, исходя из количества больных, получающих консультативно-лечебную помощь, увеличился на 42,1%. Таким образом, происходит увеличение показателя первичной заболеваемости за счет роста первичной заболеваемости среди консультативных больных. Данный факт обусловлен тенденцией к снижению за весь период изучения показателя охвата диспансерного наблюдения больных с психическими расстройствами с 31,6% в 2013 г. до 16,5% в 2019 г., в основном за счет снижения охвата диспансерным наблюдением контингента больных с психическими расстройствами непсихотического характера с 22,4 до 6,8%. Соответственно, в структуре впервые выявленных больных с психическими расстройствами увеличилась доля больных, которые получают консультативно-лечебную помощь, с 68,4% в 2013 г. до 83,5% в 2019 г.

Изучение значения коэффициента хронизации психических расстройств как отношение



Рис. 2. Динамика показателей первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения исходя из количества больных, взятых под диспансерное наблюдение и получающих консультативно-лечебную помощь, среди населения Иркутской области за период 2013–2019 гг. (на 100 тыс. населения).

Fig. 2. Primary morbidity dynamics of mental and behavioural disorders among dispensary care and medical counselling outpatients in Irkutsk Region over 2013–2019 (per 100,000 population).

Таблица 1. Тенденция изменения коэффициента хронизации психических заболеваний среди населения Иркутской области за период 2013–2019 гг.

Table 1. Chronicity dynamics of mental illness in Irkutsk Region over 2013–2019

Год	Коэффициент хронизации		
	в целом среди всех зарегистрированных заболеваний	среди пациентов, взятых под диспансерное наблюдение	среди пациентов, получающих консультативно-лечебную помощь
2013	11,7	18,0	7,3
2014	13,0	18,0	8,6
2015	8,2	19,0	4,8
2016	9,3	18,8	4,8
2017	8,5	23,2	4,6
2018	9,7	24,9	5,4
2019	10,5	27,8	5,9
Рост/Убыль	-10,3%	+54,4%	-19,2%

показателя общей заболеваемости к первичной заболеваемости показало снижение показателя среди всех зарегистрированных заболеваний по классу (F00–F09, F20–F99) (табл. 1). Отмечены различия коэффициента хронизации в группе диспансерных и консультативных пациентов. Среди нозологических форм, зарегистрированных у пациентов, взятых под диспансерное наблюдение, коэффициент хронизации увеличился на 54,4%, а среди пациентов, получающих консультативно-лечебную помощь, наблюдается снижение коэффициента на 19,2%.

Также нами была изучена динамика показателей первичной заболеваемости по группам нозологических форм (рис. 3). В структуре первичной заболеваемости психическими расстройствами в 2019 г. наибольший удельный вес (68,7%) со-

ставили психические расстройства непсихотического характера, 17,5% — умственная отсталость и 13,8% — психозы и состояния слабоумия.

Как видно из рисунка 3, рост первичной заболеваемости произошел во всех группах психических расстройств с наибольшим темпом роста психических расстройств непсихотического характера — на 22,5%. Увеличение первичной заболеваемости происходит за счет роста первичной заболеваемости лиц, получающих консультативно-лечебную помощь (на 42,2%), с наибольшим темпом роста в этой группе психических расстройств непсихотического характера — на 47,3%. Обратная тенденция наблюдается среди больных, взятых на диспансерный учет. В целом первичная заболеваемость из числа взятых на диспансерный учет с 2013 года

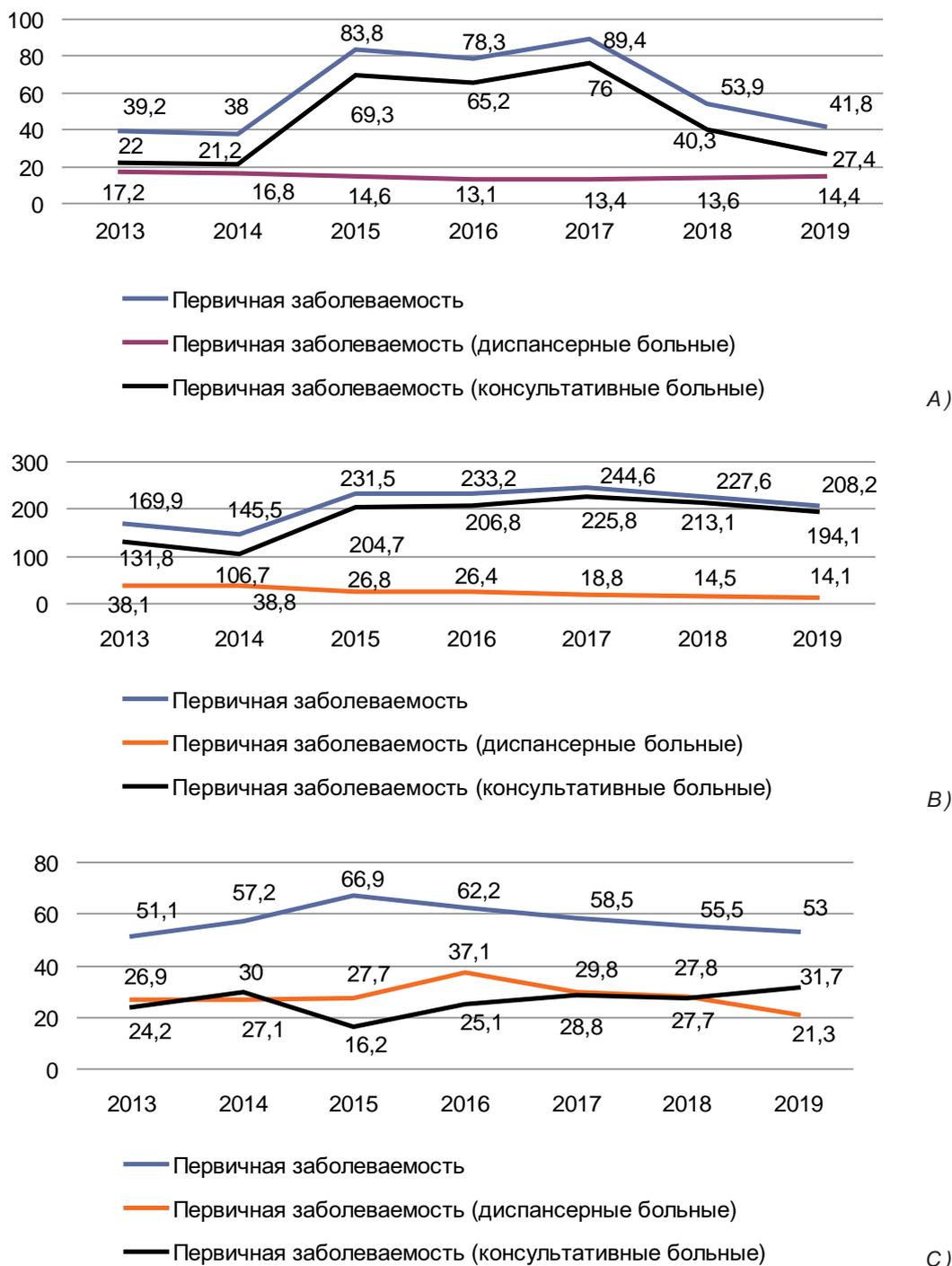


Рис. 3. Первичная заболеваемость населения психозами и состояниями слабоумия (А), психическими расстройствами непсихотического характера (В) и умственной отсталостью (С) за период 2013–2019 гг. в Иркутской области (на 100 тыс. населения).

Fig. 3. Primary morbidity of psychoses and dementia (A), mental non-psychotic disorders (B) and retardation (C) in Irkutsk Region over 2013–2019 (per 100,000 population).

снизилась на 39,3% с наибольшим темпом снижения в той же группе психических расстройств непсихотического характера — на 63,0%.

Сходные тенденции выявлены при анализе первичной заболеваемости в различных по-

возрастных группах (рис. 4). В 2019 г. среди впервые выявленных больных с психическими расстройствами 57,2% составляли мужчины, 42,8% — женщины. За изучаемый период показатель первичной заболеваемости преимущественно выше среди лиц мужского пола почти

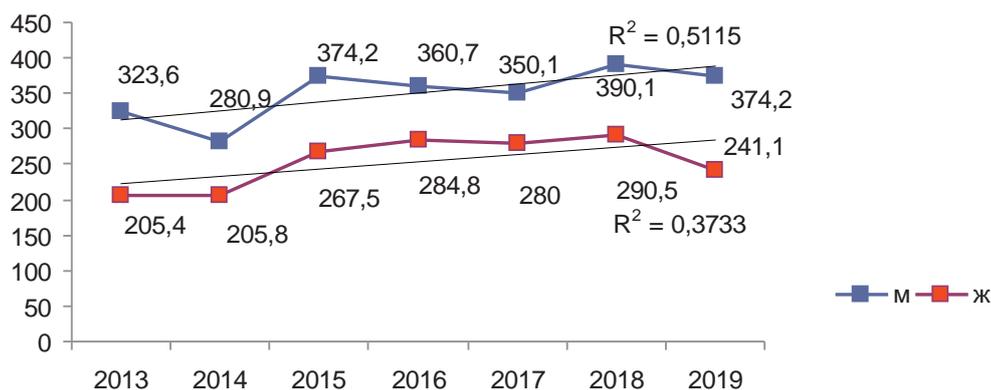


Рис. 4. Динамика показателей первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди мужского и женского населения Иркутской области за период 2013–2019 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения).

Fig. 4. Primary morbidity dynamics of mental and behavioural disorders in male and female populations of Irkutsk Region over 2013–2019 (per 100,000 population, accordingly).

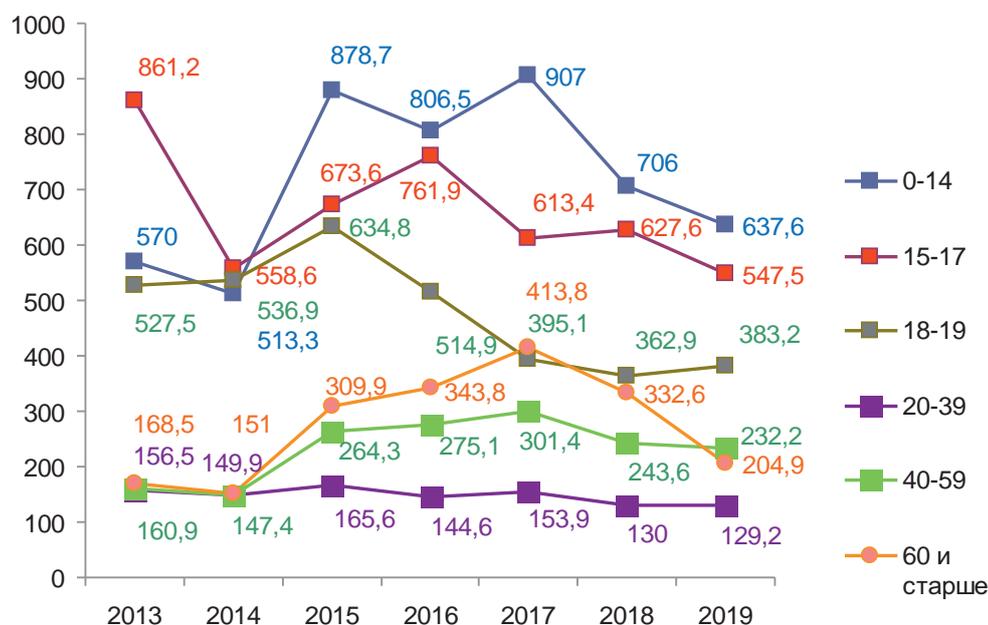


Рис. 5. Динамика показателей первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в различных возрастных группах населения Иркутской области за период 2013–2019 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения).

Fig. 5 Primary morbidity dynamics of mental and behavioural disorders in different age cohorts in Irkutsk Region over 2013–2019 (per 100,000 population, accordingly).

в 1,5 раза. Отмечен рост первичной заболеваемости как среди мужчин (на 15,6%), так и среди женщин (на 17,4%).

При анализе первичной заболеваемости в различных возрастных группах выявлен рост первичной заболеваемости среди лиц в возрасте 40–59 лет (на 44,3%), в возрасте 60 лет и старше (на 21,6%) и 0–14 лет (на 11,9%), в остальных возрастных группах отмечено снижение первичной заболеваемости: самый высокий темп

снижения (на 36,4%) отмечен среди подростков 15–17 лет, на 27,4% — среди лиц в возрасте 18–19 лет и на 17,4% — среди лиц в возрасте 20–39 лет (рис. 5).

Несмотря на тенденции к снижению показателей первичной заболеваемости в возрастных группах 0–14, 15–17 и 18–19 лет, их уровни преимущественно остаются выше по сравнению с показателями первичной заболеваемости среди взрослого населения.

Таблица 2. Расчет стандартизованных показателей первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения среди населения Иркутской области в 2013 и 2019 гг.

Table 2. Standardised primary morbidity rates of mental and behavioural disorders in Irkutsk Region in 2013 and 2019.

Возраст	2013			2019			Стандарт		Стандартизованные ПЗ	
	численность	число больных	ПЗ	численность	число больных	ПЗ	все население	к 100 (%)	2013	2019
0–14	453 184	2583	570	496 779	3176	639,3	949 963	19,75	112,6	126,3
15–17	78 874	480	608,6	82 717	441	533,1	161 591	3,36	20,4	17,9
18–19	55 733	294	527,5	48 958	179	365,6	104 691	2,18	11,5	8,0
20–39	782 098	1224	156,5	678 922	896	131,9	1 461 020	30,38	47,5	40,1
40–59	650 581	1047	160,9	609 698	1425	233,7	1 260 279	26,20	42,2	61,2
60 и старше	398 193	671	168,5	474 119	1138	240	872 312	18,14	30,6	43,5
Всего	2 418 663	6299	260,1	2 391 193	7255	303,4	4 809 856	100	264,8	297,0

Так, в 2019 г. в структуре первичной заболеваемости группа психических расстройств непсихотического характера почти наполовину (46,3%) представлена патологией среди детей в возрасте 0–14 лет, и 22,6% приходится на возрастную группу 40–59 лет. В структуре первичной заболеваемости психозами и состояниями слабоумия 51,0% приходится на возрастную группу 60 лет и старше, 24,8% составляют лица в возрасте 40–59 лет. Контингент впервые выявленных больных с умственной отсталостью в большинстве составляли пациенты детского возраста 0–14 лет (62,2%) преимущественно мужского пола (64,5%).

Стандартизация показателей первичной заболеваемости (прямой метод стандартизации) позволила определить, что при одинаковом возрастном составе населения первичная заболеваемость была выше в 2019 г. Таким образом, изменения в возрастной структуре населения с 2013 года не оказывают влияния на показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Изучение динамики показателей первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в Иркутской области позволило сделать следующие выводы: на фоне относительно небольшого роста по-

казателей первичной и общей заболеваемости отмечено значительное снижение показателя первичной заболеваемости психическими расстройствами из числа пациентов, взятых под диспансерное наблюдение психоневрологическими организациями. Данный факт обоснованно отражается на меняющейся динамике увеличения числа пациентов, которые получают консультативную помощь в психоневрологических учреждениях. Изучение нозологических форм в структуре психических расстройств показало, что лидирующие позиции занимает группа психических состояний непсихотического характера, которые за период 2013–2019 гг. увеличились среди населения на 22,5%. Показатели первичной заболеваемости из числа пациентов, взятых под диспансерное наблюдение, по всем нозологическим формам имеют тенденцию убыли, составляющую в целом 39,3%. Первичная заболеваемость психическими расстройствами по полу выше почти в 1,5 раза среди мужского населения. Возрастными группами, где показатели изучаемой заболеваемости были значительно выше, являются группы 0–14, 15–17 и 18–19 лет.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема психических расстройств и расстройств поведения является крайне актуальной для Российской Федерации вследствие большого количества как выявленных больных, так и нуждающихся в оказании психиатрической помощи, доля которых составляет 7–15% от численности населения России⁶ [12, 13]. Каждый четвертый-пятый человек в мире страдает психическим или поведенческим расстройством, что в прогнозе распростране-

⁶ Лаврова Д.И., Логвинова О.В., Корнилов А.А. Динамика заболеваемости и инвалидности вследствие психических расстройств у взрослого населения в Российской Федерации. *Научная дискуссия: инновации в современном мире*. 2016; 4-2(47): 105–108.

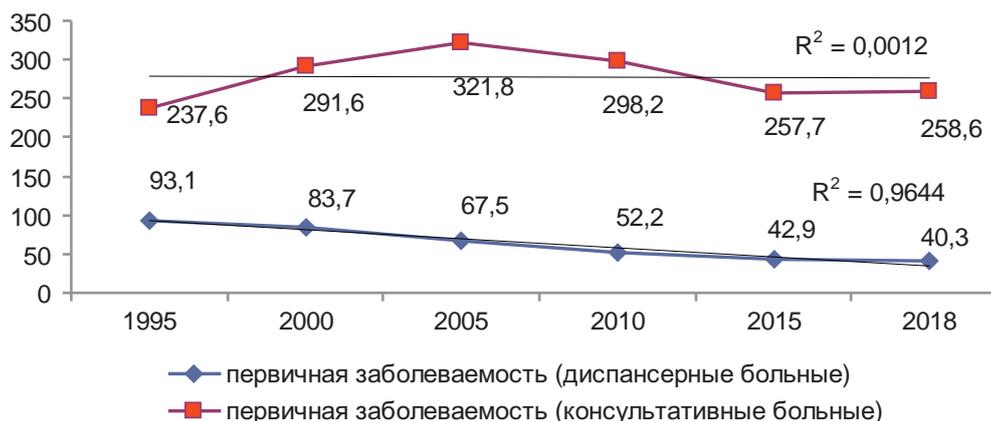


Рис. 6. Динамика первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения из числа пациентов, взятых под диспансерное наблюдение и обратившихся за консультативно-лечебной помощью в РФ за период 1995–2018 гг. (на 100 тыс. населения).

Fig. 6. Primary morbidity dynamics of mental and behavioural disorders among dispensary care and medical counselling outpatients in Russian Federation over 1995–2018 (per 100,000 population).

ния этой группы заболеваний приведет к тому, что психические расстройства войдут в группы лидирующих заболеваний по количеству людских трудопотерь⁷ [14].

Согласно данным официальной статистики в России^{8,9}, показатель заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения имеет различные тенденции как в общем, так и среди консультативных и диспансерных пациентов. За период 1995–2018 гг. в РФ показатель первичной заболеваемости из числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, взятых под диспансерное наблюдение психоневрологическими организациями, снизился на 56,7%, а показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами из числа обратившихся за консультативно-лечебной помощью увеличился на 8,8% (рис. 6). Общая заболеваемость психическими расстройствами в РФ имеет тенденцию к увеличению с 2512,4 в 1995 году до 2677,8 на 100 тыс. населения в 2018 году^{10,11} [15–19].

Следует отметить, что наблюдаемая тенденция сокращения показателя первичной заболеваемости психическими расстройствами паци-

ентов, взятых под диспансерное наблюдение, может быть связана с изменениями в организационно-методических подходах при оказании медицинской помощи данной категории больных, таких как недостаточная выявляемость заболеваний, низкая доступность медицинской помощи и слабая обращаемость в медицинские организации, с особенностями статистического учета, возможными изменениями в утверждаемых критериях взятия на диспансерный учет.

Всемирная организация здравоохранения настоятельно рекомендует учитывать региональные особенности заболеваемости, что позволит формировать модели организации психиатрической службы с учетом выявленной специфики [4, 20]. Многими регионами РФ проведены исследования по изучению региональных особенностей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения¹² [21–23]. Нами изучена динамика показателей заболеваемости психическими расстройствами в различных регионах РФ за период 2013–2018 гг. (рис. 7).

Как видно из рисунка, Сибирский федеральный округ (СФО) по показателю первичной заболеваемости психическими расстройствами является

⁷ Крот К.В., Мешалкина С.Ю., Слободенюк Е.В. Социально-экономическая значимость психических расстройств: региональные аспекты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 1: 91–96.

⁸ Поликарпов А.В., Стародубов В.И. *Социально значимые заболевания населения России в 2018 году*. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2019. 73 с.

⁹ *Здравоохранение в России*. 2019. Стат. сб. М.: Росстат: 2019. 170 с.

¹⁰ Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Голланд В.Б., Зайченко Н.М. *Психиатрическая служба в России в 2006–2011 гг.: динамика показателей и анализ процессов развития*. М.: Издательский дом «Медпрактика-М»; 2012. 599 с.

¹¹ Демчева Н.К., Яздовская А.В., Николаева Т.А. Структурный анализ общей заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2016–2018 годах. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2019; 6: 4–15.

¹² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. *Социально значимые заболевания населения России в 2018 году*. Available: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>

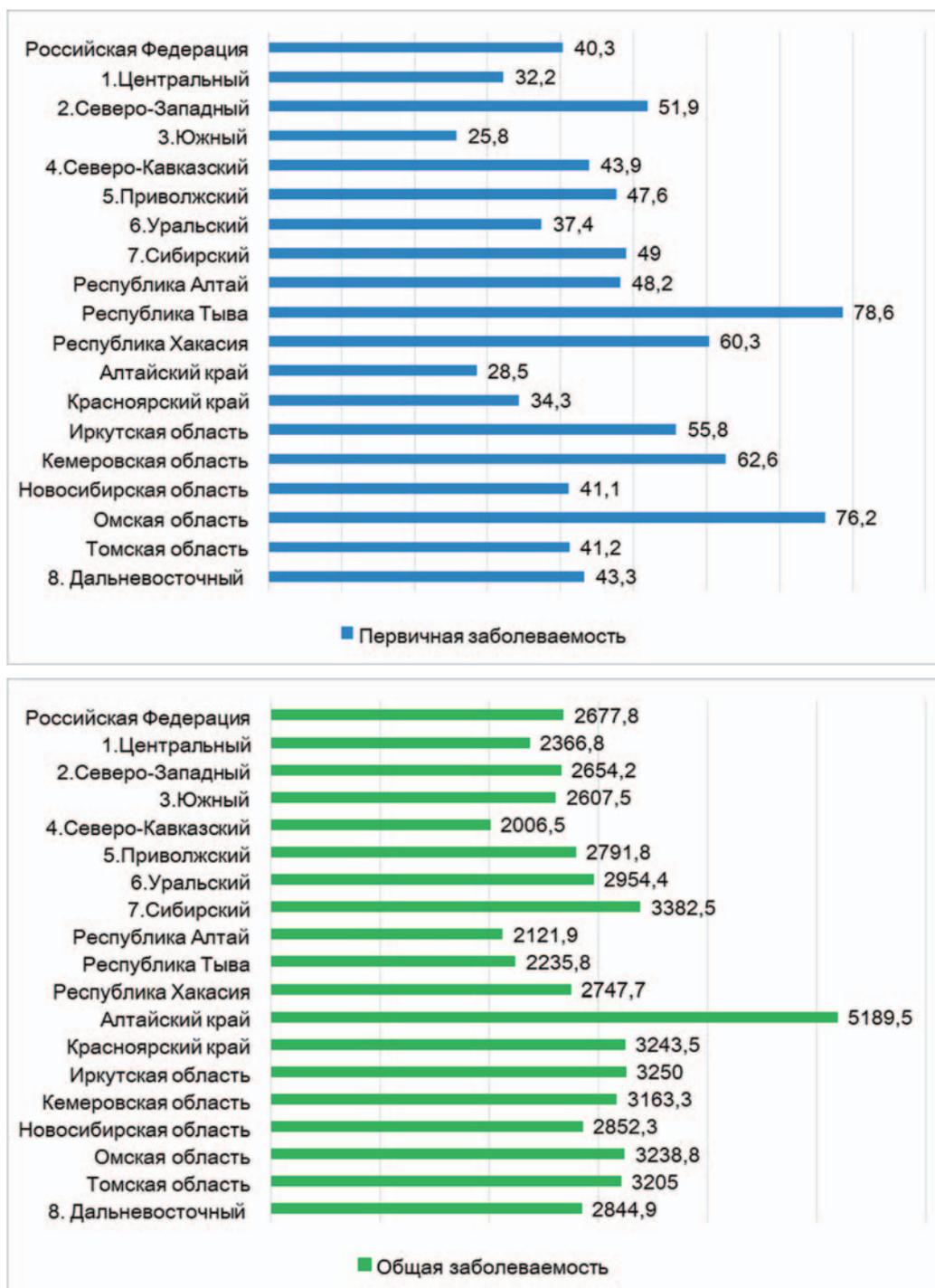


Рис. 7. Первичная и общая заболеваемость населения психическими расстройствами и расстройствами поведения в Российской Федерации и по федеральным округам в 2018 г. (на 100 тыс. населения).
Fig. 7. Primary and overall morbidity of mental and behavioural disorders in Russian Federation and its federal districts in 2018 (per 100,000 population).

одним из лидеров, а по показателю общей заболеваемости занимает первое место среди всех федеральных округов РФ. Иркутская область является типичным субъектом СФО, занимая по показателю первичной заболеваемости 5-е место, а по показателю общей заболеваемости — 2-е место среди 10 субъектов СФО.

Одной из особенностей статистики психических расстройств и расстройств поведения является разделение как впервые выявленных больных, так и контингентов на группы «состоящих под диспансерным наблюдением» и «получающих консультативно-лечебную помощь». Нами проанализирован показатель первичной

заболеваемости психическими расстройствами из расчета всех впервые выявленных больных, в том числе взятых под диспансерное наблюдение. Так, за анализируемый период на территории Иркутской области наблюдается увеличение показателя первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения на 16,3%, общей заболеваемости — на 4,7%. В целом показатели первичной и общей заболеваемости по Иркутской области превышают общероссийские показатели в 1,4 и 1,2 раза соответственно.

Оказание амбулаторной психиатрической помощи осуществляется в двух направлениях в зависимости от тяжести заболевания и его обострений. В случае наличия тяжелых, стойких или часто обостряющихся психических заболеваний у пациентов основной формой работы с ними является диспансерное наблюдение. Ценность этой формы работы с пациентами в силу более высоких трудозатрат персонала в современных условиях снижается. Это и приводит к тому, что среди числа пациентов, впервые обратившихся в диспансер, назначение формы диспансерного наблюдения неуклонно снижается [21]. Такая тенденция отмечена и в нашем исследовании. Так, показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами, учитывающий количество больных, взятых под диспансерное наблюдение, снизился на 39,4%, что, соответственно, ведет к росту показателя первичной заболеваемости исходя из количества больных, получающих консультативно-лечебную помощь, который увеличился на 42,1%. Таким образом, происходит увеличение показателя первичной заболеваемости за счет роста первичной заболеваемости среди консультативных больных. За весь период изучения показатель охвата диспансерным наблюдением больных с психическими расстройствами снизился с 31,6% в 2013 г. до 16,5% в 2019 г. Данный факт указывает на снижение активности участковой психиатрической службы в части активного наблюдения за пациентами, которые в ней нуждаются, особенно на начальных этапах заболевания, когда с помощью лечебно-реабилитационных усилий возможно стабилизировать течение заболевания и предотвратить его ухудшение. Соответственно, на фоне снижения охвата диспансерного наблюдения доля больных, которые получают консультативно-лечебную помощь, увеличилась с 68,4% в 2013 г. до 83,5% в 2019 г.

Одним из объективных показателей, отражающих тенденцию к трансформации заболеваний в хроническую форму, является коэффициент

хронизации. Изучение значения коэффициента хронизации психических расстройств как отношения показателя общей заболеваемости к первичной заболеваемости показало снижение показателя среди всех зарегистрированных заболеваний по классу (F00–F09, F20–F99). Среди нозологических форм, зарегистрированных у пациентов, взятых под диспансерное наблюдение, коэффициент хронизации увеличился на 54,4%, а среди пациентов, получающих консультативно-лечебную помощь, наблюдается снижение коэффициента на 19,2%. Провести сравнение этого показателя с данными, представленными в литературе, не представляется возможным по причине отсутствия его расчетов и интерпретаций по классу психических расстройств.

При изучении структуры показателей первичной заболеваемости по группам нозологических форм психических расстройств в Иркутской области в 2019 г. наибольший удельный вес (68,7%) составили психические расстройства непсихотического характера, 17,5% — умственная отсталость и 13,8% — психозы и состояния слабоумия. Данная региональная структура нозологических форм несколько отличается от представленной в РФ, где удельный вес психических расстройств непсихотического характера составляет 72,3%, умственная отсталость — 6,9%, а психозы и состояния слабоумия — 20,8%. Таким образом, в России каждый пятый пациент страдает психозом и слабоумием [20], а на территории Иркутской области каждый пятый-шестой пациент страдает умственной отсталостью.

При анализе динамики первичной заболеваемости во всех группах психических расстройств наблюдается увеличение показателей с наибольшим темпом роста психических расстройств непсихотического характера — на 22,5%. Представленная региональная тенденция в целом повторяет динамику в РФ. Увеличение первичной заболеваемости происходит за счет роста (на 42,2%) первичной заболеваемости лиц, получающих консультативно-лечебную помощь, с наибольшим темпом роста психических расстройств непсихотического характера — на 47,3%. Обратная тенденция наблюдается среди больных, взятых на диспансерный учет. В целом первичная заболеваемость из числа взятых на диспансерный учет с 2013 года снизилась на 39,3% с наибольшим темпом снижения в той же группе психических расстройств непсихотического характера — на 63,0%.

При разработке стратегии профилактики психических расстройств необходимо учитывать и гендерную точку зрения, отражающую, что факт риска возникновения заболевания

зависит от пола пациента [24]. За изучаемый период показатель первичной заболеваемости преимущественно выше среди лиц мужского пола почти в 1,5 раза. Отмечен рост первичной заболеваемости как среди мужчин (на 15,6%), так и среди женщин (на 17,4%).

При анализе первичной заболеваемости в различных возрастных группах выявлен рост первичной заболеваемости среди лиц в возрасте 40–59 лет (на 44,3%), в возрасте 60 лет и старше (на 21,6%) и 0–14 лет (на 11,9%), в остальных возрастных группах отмечено снижение первичной заболеваемости: самый высокий темп снижения (на 36,4%) отмечен среди подростков 15–17 лет, на 27,4% — среди лиц в возрасте 18–19 лет и на 17,4% — среди лиц в возрасте 20–39 лет. Несмотря на тенденции к снижению показателей первичной заболеваемости в возрастных группах 0–14, 15–17 и 18–19 лет, их уровни преимущественно остаются выше по сравнению с показателями первичной заболеваемости вредности взрослого населения. А учитывая факт, что психические расстройства в детско-подростковом возрасте являются значимым фактором, поддерживающим высокий уровень психической патологии в мире [25, 26], полученные показатели свидетельствуют о неблагоприятии ситуации в будущем. Удельный вес заболеваний, приходящихся на группу детей и подростков, в структуре всех выявленных психических расстройств составляет 25,5%.

Одной из задач исследования являлось определение влияния возрастного состава населения региона на показатели первичной заболеваемости. Стандартизация показателей первичной заболеваемости (прямой метод стандартизации) позволила определить, что изменения в возрастной структуре населения с 2013 года не оказывают влияния на показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами и расстройствами поведения.

Ограничение исследования

Пунктов, свидетельствующих об ограничении проведения данного ретроспективного исследования, не наблюдается. Вся необходимая информация фиксируется в статистических учетных

и отчетных документах, подлежащих обязательному архивному хранению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на предпринимаемые меры по снижению распространения психических расстройств и расстройств поведения, выявленные тенденции указывают на увеличение показателей заболеваемости. Действующий порядок организации медицинской помощи подразделяет наблюдение пациентов на получающих консультативно-лечебную помощь и на состоящих под диспансерным наблюдением. Выявленные изменения контингентов больных психическими расстройствами в сторону увеличения количества пациентов, получающих консультативно-лечебную помощь, снижение охвата диспансерным наблюдением контингентов, внедрение общественно ориентированной психиатрической помощи, в том числе полипрофессионального бригадного обслуживания больных, обуславливают соответствующие изменения в работе психиатрической службы и, в частности, участкового врача-психиатра.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено решением Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Красного Восстания д. 1, г. Иркутск, Россия), протокол № 3 от 14.06.2021 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, Russia), Minutes No. 3 from 14.06.2021.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thomas S.P. World Health Assembly adopts comprehensive Mental Health Action Plan for 2013–2020. *Issues. Ment. Health. Nurs.* 2013; 34(10): 723–724. DOI: 10.3109/01612840.2013.831260
2. Clark L.A., Cuthbert B., Lewis-Fernández R., Narrow W.E., Reed G.M. Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol. Sci. Public. Interest.* 2017; 18(2): 72–145. DOI: 10.1177/1529100617727266
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national

- incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Chaulagain A., Pacione L., Abdulmalik J., Hughes P., Oksana K., Chumak S., Mendoza J., Avetisyan K., Ghazaryan G., Gasparian K., Chkonia E., Servili C., Chowdhury N., Pinchuk I., Belfar M., Guerrero A., Panteleeva L., Skokauskas N. WHO Mental Health Gap Action Programme Intervention Guide (mhGAP-IG): the first pre-service training study. *Int. J. Ment. Health. Syst.* 2020; 14: 47. DOI: 10.1186/s13033-020-00379-2
 5. Furukawa T.A., Kessler R.C. Why has prevalence of mental disorders not decreased as treatment has increased? *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2019; 53(12): 1143–1144. DOI: 10.1177/0004867419886652
 6. Eaton W.W., Martins S.S., Nestadt G., Bienvenu O.J., Clarke D., Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiol. Rev.* 2008; 30: 1–14. DOI: 10.1093/epirev/mxn011
 7. Baxter A.J., Patton G., Scott K.M., Degenhardt L., Whiteford H.A. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing? *PLoS One*. 2013; 8(6): e65514. DOI: 10.1371/journal.pone.0065514
 8. Прытова Е.Б., Костенко Р.В., Правдина Н.В. Анализ эффективности стационарозамещающих форм помощи в структуре психоневрологического диспансера. *Психиатрия*. 2018; 79: 87–94. DOI: 10.30629/2618-6667-2018-79-87-94
 9. Lee S.Y., Kim K.H., Kim T., Kim S.M., Kim J.W., Han C., Song J.Y., Paik J.W. Outpatient Follow-Up Visit after Hospital Discharge Lowers Risk of Rehospitalization in Patients with Schizophrenia: A Nationwide Population-Based Study. *Psychiatry Investig.* 2015; 12(4): 425–433. DOI: 10.4306/pi.2015.12.4.425
 10. Алиева Л.М., Солохина Т.А. Социально-психологические факторы комплаентности больных шизофренией. *Психиатрия*. 2020; 18(2(86)): 71–81. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-71-81
 11. Кекелидзе З.И., Букреева Н.Д., Демчева Н.К., Макушкин Е.В. Эпидемиологические показатели психических расстройств в Российской Федерации в 2009–2018 гг. Меры по совершенствованию оказания психиатрической помощи. *Психическое здоровье*. 2019; 10; 3–10. DOI: 10.25557/2074-014X.2019.10.3-10
 12. Решетников М.М. Психическое здоровье населения — современные тенденции и старые проблемы. *Национальный психологический журнал*. 2015; 1(17); 9–15. DOI: 10.11621/npj.2015.0102
 13. Криворучко Ю.Д., Филаткина Н.В. Инвалидность взрослого населения вследствие психических расстройств и расстройств поведения и аспекты медико-социальной реабилитации. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2019; 3: 47–60. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.47-60
 14. Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. *Проблемы развития территории*. 2019; 3(101): 76–96. DOI: 10.15838/ptd.2019.3.101.5
 15. Шматова Ю.Е. Позитивные и негативные тенденции в сфере общественного психического здоровья населения России в 2005–2018 годах. *Society and Security Insights*. 2020; 4: 202–214. DOI: 10.14258/ssi(2020)4-16
 16. Казаковцев Б.А., Николаева Т.А., Сидорюк О.В. Характеристики работы психиатрических стационаров как индикатор изменения состояния психиатрической помощи в России в 1999–2018 гг. *Психическое здоровье*. 2020; 1: 3–8. DOI: 10.25557/2074-014X.2020.01.3-8
 17. Демчева Н.К., Сидорюк О.В., Николаева Т.А., Яздовская А.В., Казаковцев Б.А. Обеспеченность психиатрической помощью населения Российской Федерации и Федеральных округов в 2015–2017 годы. *Психическое здоровье*. 2018; 16(6): 10–19. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.06.10-19
 18. Казаковцев Б.А., Киржанова В.В., Сидорюк О.В. Сравнительный анализ 25-летней динамики первичной заболеваемости психическими и наркотическими расстройствами в Российской Федерации. *Вопросы наркологии*. 2020; 8: 81–102. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_81
 19. Демчева Н.К., Яздовская О.В. Общая заболеваемость психическими расстройствами в РФ и Федеральных округах в 2017–2019 гг. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2021; 1: 45–55. DOI: 10.33920/med-01-2101-04
 20. Казаковцев Б.А., Сидорюк О.В., Зражевская И.А., Овсянников С.А. Региональные различия в показателях первичной заболеваемости аффективными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(1–2): 10–16. DOI: 10.17116/jnevro20191191210
 21. Костюк Г.П., Масыкин А.В. Реформирование психиатрической службы Москвы: современное состояние и перспективы развития. *Психическое здоровье*. 2018; 16(4(143)): 3–9. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.04.3-8
 22. Бохан Н.А., Евсеев В.Д., Мандель А.И. Структура и распространенность психических и поведенческих расстройств у лиц призывного возраста в Томской области в 2016–2018 гг. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019; 4(105): 26–33. DOI: 10.26617/1810-3111-2019-4(105)-26-33
 23. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сивашенко П.П., Мухина Н.А. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости офицеров военно-морского флота и сухопутных войск Российской Федерации в 2003–2018 гг. *Медико-биологи-*

ческие и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019; 2: 63–98. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98

24. Jeyagurunathan A., Vaingankar J.A., Abdin E., Sambasivam R., Seow E., Pang S., Picco L., Chong S.A., Subramaniam M. Gender differences in positive mental health among individuals with schizophrenia. *Compr. Psychiatry*. 2017; 74: 88–95. DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.01.005

25. Heydari Yazdi A.S., Eslamzadeh M., Mohammadi M.R., Khaleghi A., Hooshyari Z., Moharreri F., Ebrahimpour S.F., Ashouri S., Ashouri S. A survey of Psychiatric Disorders and Their Comorbidities in Children and Adolescents. *Galen. Med. J.* 2020; 9: e1714. DOI: 10.31661/gmj.v9i0.1714

26. Нацун Л.Н. Психическое здоровье детского населения: опыт регионального социально-демографического исследования. *Human progress*. 2020; 6(3): 7. DOI: 10.34709/IM.163.7

REFERENCES

1. Thomas S.P. World Health Assembly adopts comprehensive Mental Health Action Plan for 2013–2020. *Issues. Ment. Health. Nurs.* 2013; 34(10): 723–724. DOI: 10.3109/01612840.2013.831260
2. Clark L.A., Cuthbert B., Lewis-Fernández R., Narrow W.E., Reed G.M. Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol. Sci. Public. Interest*. 2017; 18(2): 72–145. DOI: 10.1177/1529100617727266
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Chaulagain A., Pacione L., Abdulmalik J., Hughes P., Oksana K., Chumak S., Mendoza J., Avetisyan K., Ghazaryan G., Gasparyan K., Chkonia E., Servili C., Chowdhury N., Pinchuk I., Belfar M., Guerrero A., Panteleeva L., Skokauskas N. WHO Mental Health Gap Action Programme Intervention Guide (mhGAP-IG): the first pre-service training study. *Int. J. Ment. Health. Syst.* 2020; 14: 47. DOI: 10.1186/s13033-020-00379-2
5. Furukawa T.A., Kessler R.C. Why has prevalence of mental disorders not decreased as treatment has increased? *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2019; 53(12): 1143–1144. DOI: 10.1177/0004867419886652
6. Eaton W.W., Martins S.S., Nestadt G., Bienvenu O.J., Clarke D., Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiol. Rev.* 2008; 30: 1–14. DOI: 10.1093/epirev/mxn011
7. Baxter A.J., Patton G., Scott K.M., Degenhardt L., Whiteford H.A. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing? *PLoS One*. 2013; 8(6): e65514. DOI: 10.1371/journal.pone.0065514
8. Prytova E.B., Kostenko R.V., Pravdina N.V. Analysis of effectivity of out-patient unit based in psychoneurological dispensary. *Psikhiatriya*. 2018; 79: 87–94 (In Russ., English abstract). DOI: 10.30629/2618-6667-2018-79-87-94
9. Lee S.Y., Kim K.H., Kim T., Kim S.M., Kim J.W., Han C., Song J.Y., Paik J.W. Outpatient Follow-Up Visit after Hospital Discharge Lowers Risk of Rehospitalization in Patients with Schizophrenia: A Nationwide Population-Based Study. *Psychiatry Investig.* 2015; 12(4): 425–433. DOI: 10.4306/pi.2015.12.4.425
10. Alieva L.M., Solokhina T.A. Socio-psychological factors of compliance of patients with schizophrenia. *Psikhiatriya*. 2020; 18(2(86)): 71–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-71-81
11. Kekelidze Z.I., Bukreeva N.D., Demcheva N.K., Makushkin E.V. Epidemiological indicators of mental disorders in the Russian Federation in 2009–2018. Measures to improve the provision of mental health care. *Mental health*. 2019; 10: 3–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/2074-014X.2019.10.3-10
12. Reshetnikov M.M. Mental health of Russian population: new tendencies and old problems. *National psychological journal*. 2015; 1(17): 9–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.11621/npj.2015.0102
13. Krivoruchko Y.D., Filatkin N.V. Disability of the adult population due to mental and behavioral disorders and aspects of medical and social rehabilitation. *Bulletin of the Russian Association of Specialists in Medical and Social Expert Evaluation, Rehabilitation and Rehabilitation Industry*. 2019; 3: 47–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.47-60
14. Shmatova Y. Dynamics of Statistical and Sociological Indicators of Mental Health of the Russian Population. *Problems of Territory's Development*. 2019; 3(101): 76–96 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15838/ptd.2019.3.101.5
15. Shmatova Y.E. Positive and negative trends in the sphere of public mental health of the population of Russia in the years 2005–2018. *Society and Security Insights*. 2020; 4: 202–214 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14258/ssi(2020)4-16
16. Shmatova Y.E. Positive and negative trends in the sphere of public mental health of the population of Russia in the years 2005–2018. *Society and Security Insights*. 2020; 1: 3–8 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/2074-014X.2020.01.3-8
17. Demcheva N.K., Sidoryuk O.V., Nikolaeva T.A., Yazdovskaya A.V., Kazakovtsev B.A. Dynamic aspects of securing psychiatric assistance to the popula-

- tion of the Russian Federation and Federal districts in 2015–2017. *Psikhicheskoe Zdorov'e*. 2018; 16(6): 10–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/2074-014X.2018.06.10-19
18. Kazakovtsev B.A., Kirzhanova V.V., Sidoryuk O.V. A comparative analysis of the 25-year trends in the incidence of mental and substance use disorders in the Russian Federation. *Voprosy Narkologii*. 2020; 8: 81–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_81
19. Demcheva N.K., Yazdovskaya A.V. Overall incidence of mental disorders in the Russian Federation and federal districts in 2017–2019. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021; 1: 45–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33920/med-01-2101-04
20. Kazakovtsev B.A., Sidoryuk O.V., Zrazhevskaya I.A., Ovsyannikov S.A. Regional differences in the incidence of affective disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im S.S. Korsakova*. 2019; 119(1–2): 10–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20191191210
21. Kostyuk G.P., Masyakin A.V. Reform of the psychiatric service of Moscow: the current state and development prospects. *Psikhicheskoe Zdorov'e*. 2018; 16(4(143)): 3–9. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.04.3-8
22. Bokhan N.A., Evseev V.D., Mandel A.I. Structure and prevalence of mental and behavioral disorders in persons of military age in the Tomsk Region in 2016–2018. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019; 4 (105): 26–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26617/1810-3111-2019-4(105)-26-33
23. Evdokimov V.I., Mosyagin I.G., Sivashchenko P.P., Mukhina N.A. Analysis of medical and statistical measures of morbidity in conscripts of the navy and ground forces of the Russian Federation in 2003–2018. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019; 2: 63–98. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
24. Jeyagurunathan A., Vaingankar J.A., Abdin E., Sambasivam R., Seow E., Pang S., Picco L., Chong S.A., Subramaniam M. Gender differences in positive mental health among individuals with schizophrenia. *Compr. Psychiatry*. 2017; 74: 88–95. DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.01.005
25. Heydari Yazdi A.S., Eslamzadeh M., Mohammadi M.R., Khaleghi A., Hooshyari Z., Moharreri F., Ebrahimpour S.F., Ashouri S., Ashouri S. A survey of Psychiatric Disorders and Their Comorbidities in Children and Adolescents. *Galen. Med. J.* 2020; 9: e1714. DOI: 10.31661/gmj.v9i0.1714
26. Natsun L.N. Mental health of children: experience of regional socio-demographic research. *Human progress*. 2020; 6(3): 7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34709/IM.163.7

ВКЛАД АВТОРОВ

Алехин И.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с учетом ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Апханова Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Душина Е.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Прокопьева М.Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alekhin I.N.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision based on valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Apkhanova N.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Dushina E.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Prokopyeva M.L.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алехин Игорь Николаевич — главный врач областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутский областной психоневрологический диспансер».

<https://orcid.org/0000-0002-1044-169X>

Апханова Надежда Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5445-2238>

Душина Екатерина Васильевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6428-2663>

Контактная информация: e-mail: dushina.ismu@yandex.ru; тел.: +7 (3952) 20-10-82;

ул. Красного Восстания, 2, г. Иркутск, 664003, Россия.

Igor N. Alekhin — Chief Physician, Irkutsk Regional Psychoneurologic Dispensary.

<https://orcid.org/0000-0002-1044-169X>

Nadezhda S. Apkhanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5445-2238>

Ekaterina V. Dushina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6428-2663>

Contact information: e-mail: dushina.ismu@yandex.ru; tel.: +7 (3952) 20-10-82;

Krasnogo Vosstaniya str., 2, Irkutsk, 664003, Russia.

Прокопьева Мария Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0680-7297>

Maria L. Prokopyeva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0680-7297>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В КОМПЬЮТЕРНОЙ СИМУЛЯЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В СТОМАТОЛОГИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Д.Ю. Дьяченко, С.В. Дьяченко*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время метод конечных элементов приобретает все большую популярность не только в России, но и в развитых странах мира в различных сферах деятельности, в том числе и в медицине. В частности, в стоматологии данный способ может применяться для исследования и апробации новых методов лечения и используемых при этом материалов.

Цель обзора — осветить применение метода конечных элементов в компьютерной симуляции для улучшения качества лечения пациентов в стоматологии.

Методы. В научной обзорной статье приводится анализ актуальных и современных литературных данных. Литературный обзор проведен с помощью поиска в современных поисковых базах — «PubMed» и «eLibrary.Ru» по источникам, опубликованным в последние 10 лет с упоминанием нескольких ранее изданных научных статей. Для создания поиска применялись следующие ключевые слова: «метод конечных элементов», «компьютерная симуляция», «повышение качества жизни», «заболевания полости рта», «стоматологическое лечение».

Результаты. Основу систематического обзора составляют данные 56 научных работ по исследуемой теме. Предоставляется необходимый перечень современных знаний для проведения анализа методом конечных элементов в условиях компьютерной симуляции в стоматологии. Все большая популярность данного метода объясняется гибкостью методики, простотой моделирования трехмерных тел и быстрым получением достоверных и качественных результатов. Несомненно, огромным преимуществом использования данного метода в стоматологии является наглядная визуализация программой достоверных результатов за счет оценки многих параметров полости рта.

Заключение. Ознакомление, изучение и использование все большим количеством исследователей по всему миру данной методики позволит ускорить разработку новых методов диагностики и лечения населения, появление актуальных алгоритмов ведения отдельных категорий пациентов. В связи с этим появится возможность индивидуального подхода к лечению даже в условиях массового стоматологического приема. Это позволит сократить количество посещений, снизить частоту ошибок и осложнений, возникающих в процессе и после лечения, тем самым способствуя улучшению качества жизни пациента, ускорению его социальной реабилитации в обществе.

Ключевые слова: метод конечных элементов, компьютерная симуляция, повышение качества жизни, заболевания полости рта, стоматологическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дьяченко Д.Ю., Дьяченко С.В. Применение метода конечных элементов в компьютерной симуляции для улучшения качества лечения пациентов в стоматологии: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 98–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-98-116>

Поступила 29.06.2021

Принята после доработки 15.08.2021

Опубликована 28.10.2021

FINITE ELEMENT METHOD IN COMPUTER SIMULATION FOR IMPROVED PATIENT CARE IN DENTISTRY: A SYSTEMATIC REVIEW

Denis Yu. Dyachenko, Svetlana V. Dyachenko*

Volgograd State Medical University

Pavshykh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. The finite element method is gaining acknowledgment in Russia and other developed countries in a range of areas, including medicine. In stomatology, the method is applicable in research and implication of novel treatment and relevant material design.

Objective. The review highlights usage of the finite element method in computer simulation to improve quality of patient dental care.

Methods. The review analyses the state-of-the-art in current scientific literature. Records were mined in the PubMed and e-Library databases at a depth of 10 years, with selective inclusion of earlier articles. The query keywords were: finite element method [метод конечных элементов], computer simulation [компьютерная симуляция], quality of life improvement [повышение качества жизни], oral diseases [заболевания полости рта], dental treatment [стоматологическое лечение].

Results. The review systematically surveys 56 scientific papers in the focus area for current state-of-the-art in the finite element analysis-empowered simulation in dentistry. The method's rising employment is conditioned by its flexibility, 3D-object modelling simplicity and the rapid acquisition of reliable high-quality output. Its undoubted paramount advantage in dentistry is an explicit software visualisation of reliable results through co-modelling of multiple oral parameters.

Conclusion. The growing acquaintance, mastering and use of this technique among researchers around the globe will give impetus to novel diagnosis and treatment, as well as relevant management algorithms in particular patient categories to enable personalisation of even mass dental check-up. This will reduce the number of visits, peri- and posttreatment error and complication rates for the improved patient's quality of life and social rehabilitation.

Keywords: finite element method, computer simulation, quality of life improvement, oral diseases, dental treatment

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

For citation: Dyachenko D.Yu., Dyachenko S.V. Finite element method in computer simulation for improved patient care in dentistry: A systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinski Vestnik*. 2021; 28(5): 98–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-98-116>

Submitted 29.06.2021

Revised 15.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерное математическое моделирование в настоящее время используется многими учеными для проведения научно-исследовательских работ. В частности, оно применяется и в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В данных областях создание трехмерных моделей на персональном компьютере предназначено для проведения различных аналитических и сравнительно-аналитических работ. В медицине наибольшую популярность имеет компьютерное моделирование методом конечных элементов. Его лидирующая позиция объясняется достаточно широким объемом возможностей для проведения экспериментального исследования [1]. Все более широкий круг предметов и явлений становится объектами компьютерной симуляции [2]. Безусловно, его значимость нельзя недооценивать. Он применяется во многих отраслях, в частности в строительстве и инженерном проектировании [3, 4]. Увеличение показаний к использованию данного вышеописанного метода диктует необходимость создания стандартных компьютерных симуляционных программ, базирующихся на методе конечных элементов [5]. Одним из самых распространенных и широко применяемых является метод конечных элементов [6].

Метод конечных элементов — это способ вычисления физических возможностей материалов и систем в компьютерной среде посредством решения дифференциальных уравнений [7]. В основе метода лежит разделение исследуемого объекта на виртуальные фрагменты заданного размера, через которые производится расчет прочностных характеристик главного объекта. Эти области именуется конечными элементами. Также необходимо указать достоинства, благодаря которым все больше исследователей по всему миру прибегают к его использованию. Во-первых, достаточная вариабельность по свойствам и характеристикам исследуемых материалов. Во-вторых, широкий диапазон размеров экспериментального объекта, это дает право изменять размер в процессе проведения исследования. В-третьих, гораздо меньшие расходы при эксплуатации по сравнению с аналогами, а также существенная экономия времени в процессе. Все вышесказанное позволяет ученым уже более тридцати лет применять данный метод в науке. Многие объекты в различных областях, имеющие кардинально разную природу происхождения, подлежат расчету с последующим анализом с помощью метода конечных элементов [8]. За основу методики конечных элементов взята возможность разделения объектов

виртуального исследования на дискретные частицы для выявления взаимосвязи и физических взаимодействий между ними и репрезентации на реальные объекты.

Развитие информационных технологий способствует получению высоких практических достижений в различных областях научных знаний. На текущий момент технологии, применяемые в компьютерном проектировании, развиваются очень быстро, это вызвано появлением большого количества разнообразных технологических и программных решений компьютерного моделирования, которые адаптированы к современным сложным ресурсоемким проектам, характерным для задач медицины. [9]. Так, метод конечных элементов необходим при расчете целесообразности применения многих репонирующих конструкций в травматологии и ортопедии, для оценки напряжений и деформаций в костях человека во время функциональных нагрузок, при проектировании и анализе имплантатов, также он используется при разработке новых методик лечения в кардиологии и нейрохирургии [10, 11].

Кроме того, достаточно популярен метод конечных элементов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [12].

Это достигается воссозданием геометрической формы объекта прямолинейными отрезками с минимальным размером; в ходе фрагментации объекта виртуальной реальности для снижения вычислительной сложности применяется способ неоднородной дискретизации объекта. В объемах объекта, имеющих большой фрагмент однородной структуры, можно принудительно увеличить размер изучаемой частицы без снижения качества результата исследования; с помощью метода конечных элементов можно изучать характеристики объектов в условиях компенсируемых и декомпенсируемых нагрузок; низкие эксплуатационные расходы, сокращение времени на проведение исследования; информационное обеспечение, которое не может быть получено экспериментальными исследованиями.

Исследование методом конечных элементов в классическом понимании представляет собой последовательно следующие друг за другом три этапа: предварительная обработка, обработка и постобработка. Результатом предварительной обработки является построенная модель, которая также включает в себя три части: геометрическое представление, определение свойств материала и граничных условий. Обработка — это основной этап, когда разработанное компьютерное программное обеспечение

выполняет алгоритм заданной работы. Внутреннее программное обеспечение выполняет матричные формулировки, инверсию, умножение и решение. Постобработка — это заключительная часть, при которой исследователь выявляет результаты, анализирует их и получает выводы.

Цель обзора — осветить применение метода конечных элементов в компьютерной симуляции для улучшения качества лечения пациентов в стоматологии.

МЕТОДЫ

В научной обзорной статье приводится анализ актуальных и современных литературных данных. Литературный обзор проведен с помощью поиска в современных поисковых базах — «PubMed» и «e-library» по источникам, опубликованным в последние 10 лет, с упоминанием нескольких ранее изданных научных статей. Для создания поиска применялись следующие ключевые слова: «метод конечных элементов», «компьютерная симуляция», «повышение качества жизни», «заболевания полости рта», «стоматологическое лечение».

Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности. Особое внимание уде-

лялось статьям, опубликованным в рецензируемых научных изданиях. Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, в которых анализировались возможности применения метода конечных элементов в компьютерной симуляции в различных областях стоматологии. При этом главной целью научных статей было повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики различных патологий челюстно-лицевой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализировано 102 литературных источника, из них в обзор вошло 56.

Проводился поиск полнотекстовых статей на русском и английском языках. Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Всего в списке литературы представлено 56 источников. Стратегия поиска литературных источников представлена на рисунке.

Одним из самых перспективных направлений при использовании метода конечных элементов является компьютерное моделирование, которое позволяет провести различные вычислительные эксперименты, тем самым осуществляя доклиническую проверку различных конструкций, по-

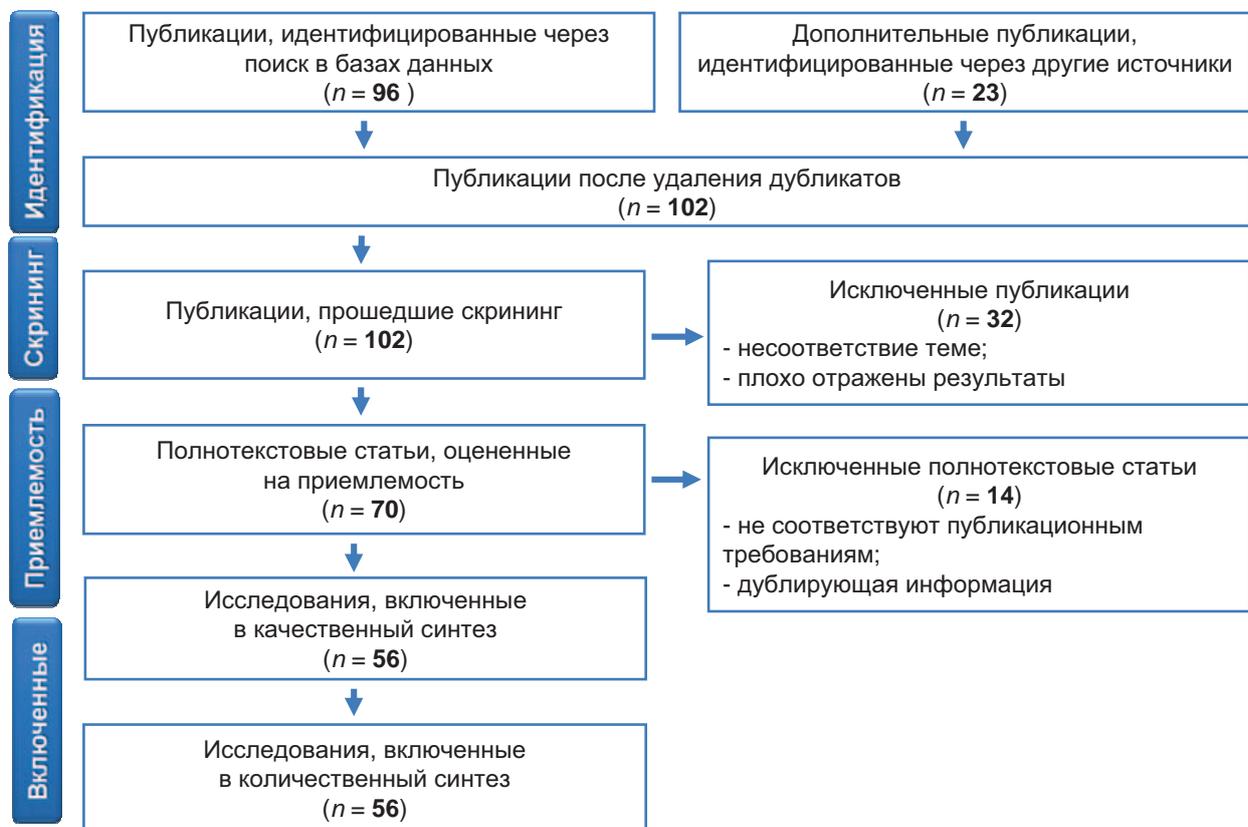


Рис. Стратегия поиска литературных источников.
Fig. Literature analysis workflow.

лучить путь и характер поведения зубов при их перемещении [13].

С целью экспериментальной апробации различных новых конструкций в стоматологии могут быть применены методы компьютерной симуляции, в частности математическое моделирование методом конечных элементов. В результате исследователь может получить прогноз применения того или иного метода лечения в эксперименте [14].

Одной из распространенных компьютерных программ, осуществляющей анализ методом конечных элементов, является программа SolidWorks. Она изначально создавалась как система твердотельного параметрического моделирования. Интегрированные модули в абсолютном большинстве адекватно обрабатывают эту функциональность, позволяя рассчитывать разнообразные исполнения расчетных моделей. Она позволяет автоматически осуществить расчет напряженно-деформированных состояний в модели, построенной пользователем. Для выполнения этих команд в программу необходимо внести следующие параметры: модуль Юнга, плотность материала и коэффициент Пуассона.

Модуль Юнга (модуль продольной упругости, модуль нормальной упругости) — физическая величина, характеризующая способность материала сопротивляться растяжению, сжатию или упругой деформации.

Плотность материала — это физическая величина, определяющая отношение массы материала к занимаемому объему.

Коэффициент Пуассона — величина отношения относительного поперечного сжатия к относительному продольному растяжению. Этот параметр зависит не от размеров тела, а от природы материала, из которого изготовлен образец.

Коэффициент Пуассона и модуль Юнга полностью характеризуют упругие свойства изотропного материала.

Все вышеописанные достоинства являются ключевыми для выбора метода конечных элементов в качестве экспериментального анализа биомеханических закономерностей в человеческом организме, в том числе в челюстно-лицевой области [15]. Так, при проведении научного поиска нами было выявлено достаточное количество публикаций по заданной тематике, при этом необходимо отметить, что с каждым годом таких публикаций становится все больше и больше [13, 16, 17]. Ученые из различных развитых

стран, таких как Россия, Япония, США, Германия и др., используют метод конечных элементов для проведения своих исследований.

В стоматологии данный метод может быть использован в областях материаловедения, имплантологии, гнатической хирургии, экспериментальной и практической стоматологии.

Исследователи используют различные физические характеристики тканей зубов — эмали и дентина. J. W. Eom et al. (2016) в своей научной статье “Three-dimensional finite element analysis of implant-assisted removable partial dentures” указывают, что эмаль — это изотропный материал, соответственно, ее механические характеристики соизмеримы во всех отделах и направлениях, однако, когда эмаль считается анизотропной, зуб лучше воспринимает прилагаемую нагрузку, соизмеримую с жевательной. В результате напряжение значительно ниже предельных нагрузок, а также равномерно передает нагрузку на нижележащие твердые ткани — дентин и цемент. При этом, согласно выводам авторов, дентин гораздо плавнее воспринимает возникающие нагрузки. Вследствие этого прогноз для данного конкретного зуба благоприятный [18].

В Российской Федерации (РФ) одними из первых работ в стоматологии с использованием математического анализа методом конечных элементов стали исследования Гуц А. К. и соавт. (1995). Ученые в своих научных работах определяли надежность штифтовых конструкций. Было экспериментально выявлено, что зубы, твердые ткани которых имеют разрушение ниже уровня десневого края на $\frac{1}{4}$ длины корня, могут быть восстановлены, хотя раньше считалось, что любой корень, разрушенный ниже уровня десны, подлежит удалению. При этом продолжением предыдущей работы стало исследование, в заключении которого даны рекомендации по моделированию штифтовой конструкции со специальным «воротничком», что существенно увеличивает надежность внутрикорневых конструкций, а, соответственно, и повышает успех лечения¹.

X. Li et al. (2020) провели экспериментальное исследование с компьютерной моделью штифтово-культевой конструкции с большим диаметром, равным 2 мм. Эксперимент проводился также на передних зубах. Для установки штифта данного диаметра требуется значительное расширение стенок корневого канала зуба, что влечет за собой ослабление прочностных характеристик твердых тканей зуба, следовательно,

¹ Семенюк В. М., Путалова И. Н., Артюхов А. В., Сырцова А. В., Гуц А. К. *Применение метода конечных элементов в стоматологии (обзор литературных источников). Математические структуры и моделирование.* 2002; 9: 113–123.

повышает риск возникновения перелома корня зуба. Группа ученых доказала математически, что указанный диаметр штифта при его фиксации в каналы передних верхних зубов не влечет за собой последствий и может быть использован в практике врача-стоматолога [19].

Научное исследование A. Kumar et al. (2019) посвящено изучению моделей зубов, укрепленных анкерными штифтами и литыми штифтово-культевыми вкладками. Для проведения анализа методом конечных элементов было построено 99 типов моделей зубов человека, в корневые каналы которых были установлены анкерные штифты — первая группа, штифтово-культевые конструкции — вторая группа. Модели зубов были различны по форме, размеру, а также свойствам конструкционного материала. В результате исследования сделан следующий вывод: выбор анкерного штифта или культевой вкладки зависит от клинической ситуации в полости рта, степени разрушения коронковой части зуба [20].

Д. В. Михальченко и соавт. (2015) в научной работе «Обоснование применения внутрипульпарных штифтовых конструкций при протезировании нижних резцов металлокерамическими коронками» доказали методом математического моделирования, что нижние передние зубы во всех клинических ситуациях нуждаются в установке штифтовой вкладки, если дальнейшее лечение будет осуществлено с помощью покрытия данных зубов металлокерамическими протезами.

Также данный коллектив ученых опубликовал статью, посвященную выбору размера анкерного штифта при его использовании в зубах передней группы. Согласно проведенному исследованию выявлено, что передние зубы верхней и нижней челюстей хоть и относятся к одной группе, однако обладают различными размерами и толщиной твердых тканей. В связи с этим при восстановлении зуба с помощью анкерного штифта необходимо правильно подобрать его оптимальный размер. Было проведено моделирование твердотельных моделей передних зубов верхней и нижней челюстей с разрушением более половины коронки зуба, что является прямым показанием к использованию анкерного штифта. После проведения серии экспериментов при помощи метода конечных элементов были найдены оптимальные размеры анкерного штифта, подходящие в каждый зуб передней группы.

В экспериментальных исследованиях используются различные параметры испытаний и стандарты, что может быть причиной расхождения результатов, связанных с вопросом устойчиво-

сти к разрушению зубов, восстановленных после эндодонтического лечения [21]. Биомеханические условия, приводящие к перелому твердых тканей зуба, характеризуются напряженным состоянием в тканях, которое может быть оценено с помощью метода конечных элементов. В частности, данным методом была проведена оценка влияния типа материала (металл, углерод, стекловолокно и циркониевая керамика) и внешней конфигурации штифтовой конструкции на распределение напряжения. Некоторые исследования показали, что использование стекловолоконных штифтов приводит к более низким напряжениям, чем возникающие деформированные состояния в штифтовых конструкциях, изготовленных из циркониевой керамики, углеродного волокна или металла, однако все эти работы не оценивали место возникновения напряжения — внутри штифтовой конструкции или в твердых тканях зуба.

Также группа исследователей, M. P. Rodrigues et al. (2020), в своей публикации “Direct resin composite restoration of endodontically-treated permanent molars in adolescents: bite force and patient-specific finite element analysis” показали, что использование внутриканальных постов из цельной керамики в эндодонтически обработанных зубах снижает значения напряжений. При этом было доказано, что увеличение модуля упругости вызывает снижение напряжения дентина [22]. Тем не менее R. S. Mozayek et al. (2019) указывают на то, что материалы для внутриканальных штифтов, имеющие модуль упругости выше, чем дентин, способны вызывать запредельные и неоднородные значения напряжения в твердых тканях корня зуба. Следовательно, проанализировав все выводы, можно признать, что наиболее предпочтительным методом выбора материала является тот материал, жесткость которого аналогична жесткости дентина зуба [23].

Кроме того, S. Tekin et al. (2019) пришли к выводу, что материал штифта является более значимым фактором распределения напряжения в твердых тканях зуба, чем внешняя конфигурация штифтовой конструкции [24].

Фиксирующий материал, в частности цементы — стеклоиономерный цемент, фосфат цинка, использовался для фиксации штифтов с приемлемыми результатами. Однако разница в модуле упругости между дентином зуба, фиксирующим материалом и штифтом может привести к концентрации напряжения на границе восстановления, при этом зуб находится в состоянии функциональной окклюзии. D. Sirandoni et al. (2019) и Y. Zhang et al. (2019) исследовали распределение напряжений в корнях зубов, восстановлен-

ных различными штифтами, зафиксированными на цемент [25]. Было доказано, что цинкфосфатный цемент и стеклоиономерный цемент обеспечивают более высокий уровень концентрации напряжения в фиксирующем материале. Эти выводы были подтверждены D. S. Müzel et al. (2020) в систематическом обзоре "Application of the Finite Element Method in the Analysis of Composite Materials: A Review". Они выявили, что лечение эндодонтически леченых зубов может быть более успешным при соблюдении следующих условий: потеря твердых тканей зуба ограничена, используется штифт из материала, свойства которого аналогичны физическим свойствам дентина, используются соответствующие адгезивные методы для последующей реставрации. Вследствие этого лучшим методом восстановления, по мнению авторов, является использование стекловолоконных штифтов с дальнейшей композитной адгезивной реставрацией с точки зрения стойкости зубов к разрушению и биомеханической нагрузке [26].

Коллектив авторов из Российского университета дружбы народов запатентовал способ компьютерного моделирования восстановления биомеханических показателей зуба с целью равномерного распределения жевательной нагрузки при протезировании. Суть метода заключается в изначальном получении виртуальных изображений зубов и челюстей с дальнейшим получением методом конечных элементов максимальной нагрузки на зубочелюстную систему по значению силы жевательных мышц. В результате изготавливается несъемный протез или окклюзионный шаблон с учетом полученных данных с тем расчетом, что окклюзионная поверхность конструкции должна равномерно обеспечивать распределение жевательной нагрузки не только на опорные элементы, но и на окружающую костную ткань и десну. Данное изобретение увеличивает срок службы конструкции за счет предельно точного диагностического определения функционального состояния зубочелюстной системы.

Исследователи N. Türker et al. (2019) оценивали силу удержания конуса для рассматриваемой модели коронки [27]. Для решения задачи был применен метод компьютерной симуляции, основанный на конечно-элементном методе. Для этого были взяты в исследование телескопические коронки конусовидной формы, которые были смоделированы в компьютерной программе. В результате проведенного эксперимента с различными углами и нагрузками было выявлено,

что величина угла наклона образующей конуса обратно пропорциональна величине возникающей силы удержания.

Главным выводом проделанной работы стали клинические рекомендации, включающие в себя условия препарирования и изготовления телескопических коронок, в частности угол должен быть менее или равным 6°. Доказано, что использование большего угла резко повышает количество возможных осложнений.

Одним из перспективных направлений современной стоматологии является протезирование на имплантатах. Огромное количество отечественных и зарубежных ученых занимаются проблемой повышения эффективности данного лечения. Компьютерное планирование имплантации стало важным диагностическим и терапевтическим инструментом в современной практике. Для экспериментального исследования модели «зуб—имплантат—пародонт» лучше всего подходит математическое моделирование с оценкой напряженно-деформированных состояний методом конечных элементов. Это обусловлено сложной организацией данной структуры как в геометрическом, так и в физическом плане. В данной ситуации метод конечных элементов является методом выбора вследствие возможности учета и контроля реальных особенностей структуры комплексной модели, а также компенсирует изменение формы, размеров и степени прикладываемой нагрузки.

Данная проблема интересовала исследователей еще три десятка лет назад. Так, А.И. Матвеева и соавт. (1991) в своей работе «Математическое моделирование ортопедических конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты» используют метод конечных элементов в сочетании с пространственной теорией упругости, цифровыми изображениями компьютерного томографа, а результаты эксперимента представлены при помощи средств машинной графики. В ходе работы над данной тематикой был выпущен атлас с иллюстрациями, демонстрирующими возникающие напряженно-деформированные состояния при различных вариантах комплекса «зуб—имплантат—пародонт»².

О. Ozan et al. (2018) в исследовании "Biomechanical Comparison of Different Implant Inclinations and Cantilever Lengths in All-on-4 Treatment Concept by Three-Dimensional Finite Element Analysis" определили, что различные формы резьбы имплантата не влияют на распределение

² Монаков Д. В. Построение математической модели напряженно-деформируемого состояния челюсти при проведении дентальной имплантации в условиях дефицита костной ткани. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014; 16 (5–4): 1412–1414.

напряжения в структуре кости, однако приводят к различной интенсивности сжимающих напряжений [28].

Метод конечных элементов широко используется для прогнозирования биомеханических характеристик различных конструкций имплантатов, а также влияния клинических факторов на успех имплантации [29]. A. Y. Wu et al. (2019) с помощью метода конечных элементов пришли к выводу, что для достижения реалистичных условий эксперимента необходимо использовать передовые методы цифровой визуализации для более детального моделирования геометрии кости, необходимо учитывать анизотропную и неоднородную природу материала, а также граничные условия [30]. Авторами были предложены различные конструкции имплантатов, которые позволяют снизить процент осложнений, а в ряде клинических ситуаций добиться полного их отсутствия.

Научные исследователи N. Kaleli et al. (2018) выявили с помощью конечно-элементного моделирования, что диаметр имплантата играет большую роль в лечении. Существует следующая закономерность: с увеличением диаметра имплантата прилагаемая жевательная нагрузка вызывает меньшее напряжение на границе «имплантат—кость», также снижается напряжение и деформация вокруг шейки [31].

Во многих работах с использованием метода конечных элементов показано, что более высокий риск резорбции кости возникает в области шейки имплантата.

K. S. Nitin et al. (2018) исследовали эффективность ортопедического лечения с использованием имплантатов [32]. В ходе работы авторы оценивали взаимодействие имплантатов с костями верхней и нижней челюстей. Авторы предлагают математическую программу, основанную на применении метода конечных элементов, в результате был проведен анализ напряженно-деформированных состояний кости и определена допустимая нагрузка на имплантат. Авторы провели сравнительный анализ модулей упругости и деформацию различных типов кости, что в клинической практике позволяет спрогнозировать процесс ремоделирования кости. В результате построения модели «кость—имплантат—искусственный зуб» выявлено, что наиболее уязвимой областью является зона компактной пластинки кости в области шейки, что является экспериментальным доказательством результатов клинических исследований, наглядно демонстрирующим в этой зоне наиболее высокий процент возникновения осложнений. Также авторы дают

рекомендации по дальнейшей оптимизации лечения на имплантатах.

Авторы из Японии (M. Suzuki et al. (2019)) провели сравнительный анализ напряженно-деформированных состояний компактной пластинки кости вокруг внутрикостных имплантатов под воздействием постоянной нагрузки в вертикальном направлении [33]. Были смоделированы в боковых участках кости нижней челюсти мостовидные протезы с опорой на имплантаты. В результате исследователи пришли к выводу, что имплантаты, располагающиеся параллельно друг другу в кости, уменьшают возникающие напряжения в компактной пластинке вокруг имплантатов, также это наблюдается при уменьшении расстояния между имплантатами и увеличении их количества.

При моделировании протезов, имеющих точку опоры на одной стороне дефекта, авторы отметили возникновение запредельных нагрузок в сравнении с мостовидными протезами, а также увеличение напряжения на границе соединения кости с имплантатом с уменьшением расстояния между имплантатами и с увеличением длины консольного плеча.

Трехмерное исследование методом конечных элементов проводилось для оценки уровня напряженно-деформированных состояний в костной ткани, теле имплантата и его головке при применении несъемных протезов из различных материалов: золотых сплавов, керамики, пластмассы, композита. Группа авторов из Японии (Y. Yokoi et al. (2019)) доказала, что при использовании золотого сплава и керамики максимальные соизмеримые напряжения присутствуют во всех частях трехмерной модели при приложении нагрузки, эквивалентной жевательной, однако при использовании пластмассы уровень напряжения был существенно выше двух предыдущих материалов при прочих равных условиях [34]. Наибольшему напряжению подвергалась головка имплантата при осевой нагрузке несъемных конструкций, изготовленных из пластмассы. Защитная роль пластмассы при облицовывании головки имплантата в системе «имплантат—кость» не была доказана.

Ученые из США выявили взаимосвязь формы и размера имплантатов, изготовленных из нитрида кремния, с распределением напряженности под действием различных нагрузок, имеющих как вертикальное, так и наклонное направления. В результате исследователи S. Zhang et al. (2019) выявили, что на распределение нагрузок в кости, окружающей имплантат, влияют его форма и направление приложенной силы [35]. Размер

имплантата не играет существенной роли. Наиболее предпочтительной формой имплантата является зубчатая в сравнении с имплантатами конусовидной и цилиндрической форм. Если имплантат увеличен в диаметре и по длине, то уменьшается сжимающее напряжение. Данная статья является первой научной работой, рассматривающей вопрос влияния формы и размера имплантатов из нитрида кремния на напряжение, возникающее в окружающей кости, с помощью метода конечных элементов компьютерного моделирования.

Также метод конечных элементов нашел применение при оценке уровня напряжения системы «имплантат—кость», при этом имплантат был изготовлен из титана. В исследовании проводилось виртуальное протезирование при частичном отсутствии зубов на нижней челюсти различными несъемными конструкциями. Нагрузка была приложена в различных направлениях: осевое, щечно-оральное, медиально-дистальное. Выявлено, что для каждого направления нагрузки чрезмерный уровень напряжения возникал при моделировании консольного протеза с опорами на два имплантата. Следующим по надежности восприимчивости нагрузки стали мостовидные протезы с опорами на два имплантата. Однако наименьшее напряжение в кости возникало при апробации конструкции трех имплантатов с тремя зафиксированными на них коронками.

В современной стоматологической практике актуальна долговременность функционирования искусственных коронок с опорой на дентальные внутрикостные имплантаты под действием постоянных жевательных нагрузок. В связи с этим G. L. Menegaz et al. (2019) провели математический анализ прочности соединения искусственной коронки с имплантатом [36]. В результате приложения функциональной нагрузки в 150 Н выявлены напряженно-деформированные состояния в коронке, фиксирующем материале, а также в самом имплантате. При вертикальной нагрузке все структуры испытывают нормальные напряжения, при наклонной нагрузке запас прочности фиксирующего материала был недостаточным. В заключении авторы отмечают, что выбор цементной фиксации на клиническом приеме возможен только при установке дентального имплантата, максимально приближенного к вертикальной оси искусственной коронки. В остальных случаях методом выбора является винтовая система фиксации.

Исследователь из Белорусского государственного медицинского университета А. И. Головки (2019) провел сравнительный анализ возникновения напряженных состояний и распределения

нагрузки при использовании стандартной и модифицированной моделей дентальных имплантатов. Предложенный вариант супраструктуры способен более эргономично адаптироваться к прилагаемым нагрузкам, что было оценено с помощью метода конечных элементов. Это позволяет расширить показания при использовании ортопедических конструкций, в том числе устанавливать имплантаты под наклоном.

Однако все вышерассмотренное является описанием применения метода конечных элементов при исследовании искусственных конструкций в различных областях стоматологии [37]. Метод конечных элементов применяется и в биомеханических исследованиях для естественных зубов.

Кроме использования метода конечных элементов при протезировании украинскими учеными изучен вопрос физиологической и патологической подвижности зубов [38].

Статья “Three-dimensional finite element analysis of the composite and compomer onlays in primary molars” рассматривает применение метода конечных элементов с целью изучения развития черепа на каждой стадии развития и роста организма человека [39]. Авторами проведено обследование на компьютерном томографе черепов людей различных возрастов (0, 3, 6, 9, 12, 18 лет), соответствующих контрольным периодам роста. В результате ученые пришли к выводу, что самыми уязвимыми областями во всех возрастных периодах являются подбородочная и назальная. В остальных областях уровень напряжения является равномерным. Также значительный уровень напряжения в процессе роста испытывает нижняя челюсть, особенно в периоде от 0 до 6 лет.

Метод конечных элементов используется для сравнительной оценки различных стоматологических конструкций, что может служить критерием выбора плана лечения пациента. A. Sayyedi et al. (2018) было проведено исследование по определению устойчивости организма к нагрузкам различных конструкций несъемных мостовидных протезов [40].

Для решения поставленной цели были смоделированы трехмерные объекты конечно-элементным методом. В ходе эксперимента сила виртуальной нагрузки составляла 250 Н и имела направление от ротовой полости наружу. Также было смоделировано, что место приложения силы находилось на 1,5 мм в язычную сторону. Нагрузка моделировалась под двумя возможными углами — 45° и 60° от окклюзионной плоскости. Установлено, что патологические условия

развиваются с большей вероятностью в эксперименте с углом приложения силы в 60°. Округлые края конструкций и промежутки до 4 мм позволяют изменить уровень напряжения на 73% при углах в 45° и 60° в сторону уменьшения патологического воздействия. Результаты данного исследования можно использовать в процессе ортопедического лечения пациентов на лабораторном этапе изготовления мостовидного цельнокерамического протеза. Необходимо закруглять края и осуществлять минимальную разделку для уменьшения напряжений после фиксации протеза в полости рта.

Метод конечных элементов был использован во многих исследованиях для анализа напряжений, возникающих в зубах и реставрациях. Он оказался эффективным инструментом для понимания биомеханики зубов и биомиметического подхода в восстановительной стоматологии. Z.Y. Liu et al. (2019) в исследовании "Three-dimensional finite element analysis of different endodontic access methods and full crown restoration in the maxillary central incisor" изучали реставрации композитными материалами поражений твердых тканей зубов по III и IV классу Блека и влияние модуля упругости на напряжения, создаваемые окклюзионной нагрузкой [41]. Ученые доказали, что реставрации из композита должны иметь высокий модуль упругости для снижения риска предельного износа.

G. Wang et al. (2016) показали, что материалы с более высоким модулем упругости подходят в качестве материалов для пломбирования полостей жевательных зубов [42].

Известно, что наличие реставрации в зубе может снизить степень упругости коронки зуба. J. Kim et al. (2018) в работе "Viscoelastic finite element analysis of residual stresses in porcelain-veneered zirconia dental crowns" оценили пять моделей зубов: интактные зубы, медиально-окклюзионные полости, медиально-окклюзионно-дистальные полости, медиально-окклюзионные полости после эндодонтического лечения, медиально-окклюзионно-дистальные полости после эндодонтического лечения [43]. Выявлено, что прогрессирующая потеря тканей зуба приводит к прогрессирующей потере жесткости тканей зуба. Естественный зуб и зуб с керамической медиально-окклюзионно-дистальной вкладкой показали одинаковое поведение, что означает 100% восстановление жесткости.

O. Malde et al. (2019) исследовали напряженно-деформированные состояния, возникающие в реставрациях из керамики и полимерных материалов, изготовленных непрямым методом [44].

Выявлено, что керамика является более предпочтительным материалом для восстановления, поскольку ее структура способна распределить напряжение и, следовательно, оказывает меньшее напряжение на твердые ткани зуба.

Механические свойства, толщина восстановительного материала могут непосредственно влиять на нагрузку в комплексе «зуб—реставрация». Несколько исследований показали, что нефункциональное распределение окклюзионных нагрузок в сочетании с плохо минерализованной эмалью и действием кислот может привести к некариозным поражениям зубов. S.Z. Wang et al. (2019) показали, что используемые в современной стоматологии композиты при пришеечных поражениях в значительной степени непригодны с точки зрения устойчивости к переломам, тогда как стеклоиономерные цементы более приближены по характеристикам к твердым тканям зуба.

Также ряд исследований был посвящен оценке связей между гибридным слоем и распределением напряжений, наглядно демонстрируя, что гибридный слой обладает свойством поглощения напряжений, а увеличение толщины адгезивного слоя увеличивает абсолютные значения концентрации напряжений.

Доказательства образования абфракционных повреждений были получены в результате исследований методом конечных элементов. A. Cortona et al. (2020) исследовали напряжения, возникающие по дентино-эмалевому соединению во время функции и отметили, что форма дентино-эмалевого соединения отличается под рабочими бугорками [45]. Результаты этого исследования показали, что растягивающие напряжения были повышены в направлении цервикальной эмали, а также что механическое сцепление между эмалью и дентином в цервикальной области слабее, чем в других областях зуба, что делает его восприимчивым к растрескиванию, это может способствовать развитию цервикального кариеса.

M. H. Wang et al. (2017) оценили распределение напряжения второго премоляра нижней челюсти, восстановленного с помощью стекловолоконного штифта различной формы и диаметра, при приложении нагрузок в вертикальном и латеральном направлениях [46]. Они пришли к выводу, что, независимо от формы, не было значительного изменения в распределении напряжений с увеличением диаметра штифта. При боковой нагрузке коническая и трапециевидная формы штифта создавали менее увеличенный диапазон максимального напряжения, чем при вертикаль-

ной нагрузке. Конические и трапециевидные стекловолоконные штифты — идеальные конструкции для восстановления остаточных коронок и корней, по мнению исследователей.

H.Y. Fu et al. (2019) провели вычислительное исследование, чтобы проверить взаимодействие между вращающимся инструментом и корневыми каналами различной формы во время процедуры препарирования корневого канала с использованием метода конечных элементов [47]. Они пришли к выводу, что радиус и положение кривизны канала являются наиболее важными параметрами, которые определяют напряжение в инструменте с более высокими уровнями напряжения, создаваемыми уменьшением радиуса и перемещением от апикального к среднему положению корня. Наиболее сложные условия работы наблюдались в каналах с резкими изгибами, особенно в тех областях, где инструменты имели большой диаметр. Чтобы предотвратить возможное повреждение инструментов и перелом, рекомендуется не использовать инструменты после их применения в таких каналах.

R. Phellan et al. (2021) проанализировали изгибные и круговые напряжения в двух смоделированных моделях никель-титановых вращающихся инструментов (Protaper и Profile) с использованием метода конечных элементов [48]. Они обнаружили, что при равных нагрузках модель Protaper показала равномерное распределение напряжений и меньшую эластичность по сравнению с моделью Profile. Некоторые недостатки их исследования заключались в том, что они игнорировали вариации конусности инструментов Protaper и Profile, а также не учитывали нелинейные механические свойства никель-титанового материала.

Y. Zhang et al. (2019) проанализировали изменение напряжения стенки корневого канала в результате пломбирования методами вертикальной и боковой конденсации [49]. Напряжение стенки корневого канала вследствие вертикальной конденсации было выше, чем при использовании метода боковой конденсации при тех же условиях нагрузки. Они пришли к выводу, что латеральная конденсация не приведет непосредственно к вертикальному перелому корня, но чрезмерное усилие и неправильная эксплуатация опасны, что приводит к вертикальному перелому корня при любом методе.

Одним из первых исследований в этой области стала статья "Finite element modeling of the human kidney for probabilistic occupant models: Statistical shape analysis and mesh morphing" [50]. Авторы определяли возникающие напряженно-дефор-

мированные состояния в центральном верхнем резце. При этом при моделировании зуба были заложены характеристики его гомогенности, изотропности, эластичности и несимметричности. Прикладываемая сила в 450 Н была направлена по оси зуба в направлении, максимально приближенном к жевательному (26° относительно режущего края зуба). Данная нагрузка является чрезмерной для смоделированной ситуации, что может повлечь за собой отлом твердых тканей или перелом коронки зуба.

Также достаточно много исследований посвящено применению метода конечных элементов при исследовании костей верхней и нижней челюстей, а также височно-нижнечелюстного сустава.

Немецкие ученые исследовали методом конечных элементов возникающие напряженные состояния в теле нижней челюсти.

Американские ученые опубликовали ряд научных статей, посвященных экспериментальному компьютерному моделированию височно-нижнечелюстного сустава организма человека.

Также ученый Д. Вихманн (2017) запатентовал изобретение, заключающееся в изготовлении индивидуального для пациента заменителя брекета в процессе ортодонтического лечения. Согласно опубликованным статьям, метод конечных элементов используется в процессе расчета необходимой конструкции брекета, а именно его оптимальной толщины, высоты и ширины при виртуальной фиксации его на компьютерную модель челюсти пациента.

Группа В.И. Беда и соавт. (2018) из Украины занималась глубоким изучением вопроса распределения жевательной нагрузки незашинированных зубов переднего участка нижней челюсти и зубов, зафиксированных пародонтологической шиной, с помощью метода конечных элементов. Математический анализ в данном случае позволил изучить механизмы перераспределения жевательной нагрузки без шин и при их использовании, а также обосновать необходимость применения шинирующих конструкций различных видов. Исследование, выполненное с помощью построения компьютерных моделей «опорные зубы — ткани пародонта — челюстная кость», доказало значительное уменьшение напряжения на ткани пародонта при помощи поддерживающих шин, вследствие чего достигается долгосрочная ремиссия пародонтита.

Работа M. Geyer et al. (2019) посвящена разработке новой шины и способа шинирования зубов при заболеваниях пародонта, в частно-

сти при пародонтите [51]. Для достижения цели автором были созданы компьютерные модели зубного ряда с интактным пародонтом и зубного ряда при пародонтите. Также были смоделированы различные варианты шинирующих конструкций с дальнейшим проведением анализа напряженно-деформированных состояний методом конечных элементов. В результате установлено, что предлагаемая автором к применению в стоматологии шина практически нетравматична для тканей зубов и тканей пародонта и полностью создает условия для полноценного восстановления биомеханики нижней челюсти.

Метод конечных элементов доказал свою практическую значимость и при использовании в области ортодонтии. Так, именно с помощью него можно оценить деформационные и нагрузочные характеристики сложных конструкций после применения ортодонтических сил [52]. Концепция резорбции после применения ортодонтической нагрузки вызывается сжимающей нагрузкой, а формирование вызвано натяжением. Помимо этого, ученые доказали, что напряжение преобладает над сжатием в альвеолярной кости.

Некоторые исследования оценивали методом конечных элементов взаимодействие между периодонтальной связкой и подвижностью зубов. W.M. Huang et al. (2018) выявили, что именно периодонтальная связка является основным медиатором ортодонтического движения зубов, она демонстрирует внутреннюю упругую реакцию при воздействии непрерывной нагрузки [53]. Периодонтальная связка — это узкоспециализированная соединительная ткань, наиболее деформирующая ткань пародонта, позволяющая перемещать зубы при функциональных нагрузках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая все вышесказанное, можно определить детальные области использования метода конечных элементов в стоматологии [54–56]: описание изменений формы в биологических структурах, особенно в области роста и развития; оценка сложных изменений формы; проектирование дентальных имплантатов, ремоделиро-

вание кости; анализ напряжений, возникающих в периодонтальной связке под действием ортодонтических сил; изучение распределения напряжения в зубе в зависимости от протетической конструкции; оптимизация дизайна дентальных реставраций; исследование распределения напряжения в зубах с различными вариантами полостей; изучение биомеханики движения зубов без необходимости проведения экспериментов на животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическое моделирование является одним из современных методов при проведении исследований, основанных на анализе биомеханических возможностей. Методы компьютерного анализа имеют экспериментальное проявление не только в исследованиях в аэрокосмической, гражданской и автомобильной промышленности, но и в медицине. Метод конечных элементов продемонстрировал себя с крайне положительной стороны как инструмент репрезентации реального взаимоотношения частиц и объектов в виртуальной среде. Он позволяет экономить время не только на проведение эксперимента, но и ресурсы, деньги, материалы. Таким образом, все вышеописанное наглядно характеризует широкую распространенность метода конечных элементов при проведении экспериментальных работ в стоматологии. Об этом свидетельствует проведенный литературный анализ отечественных и зарубежных научных работ. Математическое моделирование набирает с каждым годом все большую популярность и является современной методикой. Однако области применение метода конечных элементов в стоматологии не исчерпаны.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 20-115-50501.

FINANCING SOURCE

Research was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) as part of project grant 20-115-50501.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакаров С.И. *Основы анатомии, окклюзии и артикуляции в стоматологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 528 с. DOI: 10.33029/9704-5356-8-2019-ОКК-1-528
2. Мухартова Ю.В., Монгуш О.О., Боголюбов А.Н. Применение метода конечных элементов для ре-
3. Пинчук П.В., Крупин К.Н., Петров В.В., Леонов С.В. Визуализация и теоретическое обоснование ме-

шения спектральной задачи в волноводе с кусочно-постоянным биизотропным заполнением. Радиотехника и электроника. 2017; 62(1): 3–16. DOI: 10.7868/S0033849417010120

- ханизма формирования ложного отломка, образующегося при выстреле пулевым зарядом из гладкоствольного карабина с дистанции в упор. *Научная визуализация*. 2018; 10(2): 15–28. DOI: 10.26583/sv.10.2.02
4. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Эффекты изометрических нагрузок у здоровых лиц, спортсменов и при различной патологии (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 6: 173–184. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16587
 5. Апресян С.В., Суонио В.К., Степанов А.Г., Ковальская Т.В. Оценка функционального потенциала CAD-программ в комплексном цифровом планировании стоматологического лечения. *Российский стоматологический журнал*. 2020; 24(3): 131–134. DOI: 10.17816/1728-2802-2020-24-3-131-134
 6. Jin B., Hu Y.G., Han L. Progress in finite element analysis of meniscus. *Zhongguo Gu Shang*. 2019; 32(5): 485–488. (Chinese). DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.05.019
 7. Ostapienko B.I., Lopez D., Komarova S.V. Mathematical modeling of calcium phosphate precipitation in biologically relevant systems: scoping review. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2019; 18(2): 277–289. DOI: 10.1007/s10237-018-1087-7
 8. Feng Y., Kong W.D., Cen W.J., Zhou X.Z., Zhang W., Li Q.T., Guo H.Y., Yu J.W. Finite element analysis of the effect of power arm locations on tooth movement in extraction space closure with miniscrew anchorage in customized lingual orthodontic treatment. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2019; 156(2): 210–219. DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.08.025
 9. Tretto P.H.W., Dos Santos M.B.F., Spazzin A.O., Pereira G.K.R., Bacchi A. Assessment of stress/strain in dental implants and abutments of alternative materials compared to conventional titanium alloy-3D non-linear finite element analysis. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2020; 23(8): 372–383. DOI: 10.1080/10255842.2020.1731481
 10. Скалиух А.С., Оганесян П.А., Соловьева А.А., Герасименко Т.Е. Конечноэлементное моделирование хирургического скальпеля с пьезоэлектрическим приводом. *Машиностроение и компьютерные технологии*. 2018; 12: 15–23. DOI: 10.24108/1218.0001442
 11. Shahriari S., Parandakh A., Khani M.M., Azadikhah N., Naraghi P., Aeinevand M., Nikkhoo M., Khojasteh A. The Effect of Mandibular Flexure on Stress Distribution in the All-on-4 Treated Edentulous Mandible: A Comparative Finite-Element Study Based on Mechanostat Theory. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants*. 2019; 29(1): 79–86. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2019030866
 12. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Гажва Ю.В., Мухаметшин Р.Ф., Рябова В.М., Мруэ А.Х., Короткова Н.Л. Математическое обоснование и результаты клинического использования коротких имплантатов ирис. *Стоматология*. 2018; 97(5): 65–70. DOI: 10.17116/stomat20189705165
 13. Demirel A., Bezgin T., Sari Ş. Effects of Root Maturation and Thickness Variation in Coronal Mineral Trioxide Aggregate Plugs Under Traumatic Load on Stress Distribution in Regenerative Endodontic Procedures: A 3-dimensional Finite Element Analysis Study. *J. Endod.* 2021; 47(3): 492–499.e4. DOI: 10.1016/j.joen.2020.11.006
 14. Pammer D. Evaluation of postoperative dental implant primary stability using 3D finite element analysis. *Comput. Methods. Biomech. Biomed. Engin.* 2019; 22(3): 280–287. DOI: 10.1080/10255842.2018.1552682
 15. Аржанцев А.А. *Рентгенология в стоматологии: Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 304 с. DOI: 10.33029/9704-6197-6-XRD-2021-1-304
 16. Jiang T., Wu R.Y., Wang J.K., Wang H.H., Tang G.H. Clear aligners for maxillary anterior en masse retraction: a 3D finite element study. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10156. DOI: 10.1038/s41598-020-67273-2
 17. Eom J.W., Lim Y.J., Kim M.J., Kwon H.B. Three-dimensional finite element analysis of implant-assisted removable partial dentures. *J. Prosthet. Dent.* 2017; 117(6): 735–742. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.09.021
 18. Li X., Kang T., Zhan D., Xie J., Guo L. Biomechanical behavior of endocrowns vs fiber post-core-crown VS cast post-core-crown for the restoration of maxillary central incisors with 1 mm and 2 mm ferrule height: A 3D static linear finite element analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(43): e22648. DOI: 10.1097/MD.00000000000022648
 19. Kumar A., Shitole P., Ghosh R., Kumar R., Gupta A. Experimental and numerical comparisons between finite element method, element-free Galerkin method, and extended finite element method predicted stress intensity factor and energy release rate of cortical bone considering anisotropic bone modelling. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2019; 233(8): 823–838. DOI: 10.1177/0954411919853918
 20. Толмачева Ю.П., Шматкова А.В., Зайдес С.А. Применение метода конечных элементов для визуализации напряженно-деформированного состояния костей рыб. *Научная визуализация*. 2019; 11(2): 114–125. DOI: 10.26583/sv.11.2.09
 21. Rodrigues M.P., Soares P.B.F., Gomes M.A.B., Pereira R.A., Tantbirojn D., Versluis A., Soares C.J. Direct resin composite restoration of endodontically-treated permanent molars in adolescents: bite force and patient-specific finite element analysis. *J. Appl. Oral. Sci.* 2020; 28: e20190544. DOI: 10.1590/1678-7757-2019-0544
 22. Mozayek R.S., Allaf M., Dayoub S. Porcelain sectional veneers, an ultra-conservative technique for diastema closure (three-dimensional finite element stress analysis). *Dent. Med. Probl.* 2019; 56(2): 179–183. DOI: 10.17219/dmp/104602
 23. Tekin S., Değer Y., Demirci F. Evaluation of the use of PEEK material in implant-supported fixed restorations

- by finite element analysis. *Niger. J. Clin. Pract.* 2019; 22(9): 1252–1258. DOI: 10.4103/njcp.njcp_144_19
24. Sirandoni D., Leal E., Weber B., Noritomi P.Y., Fuentes R., Borie E. Effect of Different Framework Materials in Implant-Supported Fixed Mandibular Prostheses: A Finite Element Analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2019; 34(6): e107–e114. DOI: 10.11607/jomi.7255
 25. David Müzel S., Bonhin E.P., Guimarães N.M., Guidi E.S. Application of the Finite Element Method in the Analysis of Composite Materials: A Review. *Polymers (Basel).* 2020; 12(4): 818. DOI: 10.3390/polym12040818
 26. Türker N., Büyükkaplan U.S., Sadowsky S.J., Özarlan M.M. Finite Element Stress Analysis of Applied Forces to Implants and Supporting Tissues Using the “All-on-Four” Concept with Different Occlusal Schemes. *J. Prosthodont.* 2019; 28(2): 185–194. DOI: 10.1111/jopr.13004
 27. Ozan O., Kurtulmus-Yilmaz S. Biomechanical Comparison of Different Implant Inclinations and Cantilever Lengths in All-on-4 Treatment Concept by Three-Dimensional Finite Element Analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2018; 33(1): 64–71. DOI: 10.11607/jomi.6201
 28. Дубова Л.В., Золкина Ю.С., Тагильцев Д.И., Маджидова Е.Р. Изучение распределения внутренних напряжений в протезах-прототипах с опорой на дентальные изоэластичные имплантаты и зубы. *Пародонтология.* 2019; 24(3): 207–211. DOI: 10.33925/1683-3759-2019-24-3-207-211
 29. Wu A.Y., Hsu J.T., Fuh L.J., Huang H.L. Biomechanical effect of implant design on four implants supporting mandibular full-arch fixed dentures: In vitro test and finite element analysis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(10): 1514–1523. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.12.001
 30. Kaleli N., Sarac D., Külünk S., Öztürk Ö. Effect of different restorative crown and customized abutment materials on stress distribution in single implants and peripheral bone: A three-dimensional finite element analysis study. *J. Prosthodont.* 2018; 119(3): 437–445. DOI: 10.1016/j.prosdent.2017.03.008
 31. Nitin K.S., Padmanabhan T.V., Kumar V.A., Parthasarathi N., Uma Maheswari M., Kumar S.M. A three-dimensional finite element analysis to evaluate stress distribution tooth in tooth implant-supported prosthesis with variations in non-rigid connector design and location. *Indian J. Dent. Res.* 2018; 29(5): 634–640. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_538_16
 32. Suzuki M., Sueishi K., Katada H., Togo S. Finite Element Analysis of Stress in Maxillary Dentition during En-masse Retraction with Implant Anchorage. *Bull Tokyo Dent. Coll.* 2019; 60(1): 39–52. DOI: 10.2209/tdcpublishation.2017-0055
 33. Yokoi Y., Arai A., Kawamura J., Uozumi T., Usui Y., Okafuji N. Effects of Attachment of Plastic Aligner in Closing of Diastema of Maxillary Dentition by Finite Element Method. *J. Healthc. Eng.* 2019; 2019: 1075097. DOI: 10.1155/2019/1075097
 34. Zhang S., Lü C., Li J.H., Zhu B.M., Wang W.Q. Three-dimensional finite element analysis of the influence of an abutment buffer layer on implant stress distribution. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2020; 38(5): 537–540. DOI: 10.7518/hxkq.2020.05.011
 35. Menegaz G.L., Gomide L.C., Araújo C.A. Biomechanical evaluation of acromioclavicular joint reconstructions using a 3-dimensional model based on the finite element method. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2019; 70: 170–176. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2019.09.002
 36. Парунов В.А., Лебедево И.Ю., Дружинин А.А., Яковчук А.Ю., Мороков Е.А. Определение методом математического моделирования минимально допустимых параметров металлокерамических мостовидных зубных протезов из нового российского сплава на основе палладия Палладент УНИ. *Российский стоматологический журнал.* 2018; 22(2): 76–78. DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-1-76-78
 37. Асташина Н.Б., Рогожникова Е.П., Никитин В.Н., Карпинская Ю.В. Интеграция современных экспериментальных и клинических методов оценки подвижности зубов для оптимизации подходов к ортопедическому стоматологическому лечению пародонтита. *Уральский медицинский журнал.* 2020; 9(192): 66–71. DOI: 10.25694/URMJ.2020.09.14
 38. Kirzioglu Z., Ceyhan D., Sengul F., Altun A.C. Three-dimensional finite element analysis of the composite and compomer onlays in primary molars. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2019; 22(10): 936–941. DOI: 10.1080/10255842.2019.1604951
 39. Sayyedi A., Rashidpour M., Fayyaz A., Ahmadian N., Dehghan M., Faghani F., Fasihg P. Comparison of Stress Distribution in Alveolar Bone with Different Implant Diameters and Vertical Cantilever Length via the Finite Element Method. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 2019; 29(1): 37–43. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2019030030
 40. Liu Z.Y., Zhao L., Yang L.Y., Gao X. Three-dimensional finite element analysis of different endodontic access methods and full crown restoration in the maxillary central incisor. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019; 37(6): 642–647. DOI: 10.7518/hxkq.2019.06.013
 41. Wang G., Zhang S., Bian C., Kong H. Verification of finite element analysis of fixed partial denture with in vitro electronic strain measurement. *J. Prosthodont. Res.* 2016; 60(1): 29–35. DOI: 10.1016/j.jpor.2015.08.003
 42. Kim J., Dhital S., Zhivago P., Kaizer M.R., Zhang Y. Viscoelastic finite element analysis of residual stresses in porcelain-veneered zirconia dental crowns. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018; 82: 202–209. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.03.020
 43. Malde O., Libby J., Moazen M. An Overview of Modelling Craniosynostosis Using the Finite Element

- Method. *Mol. Syndromol.* 2019; 10(1–2): 74–82. DOI: 10.1159/000490833
44. Cortona A., Rossini G., Parrini S., Deregiibus A., Castorlorio T. Clear aligner orthodontic therapy of rotated mandibular round-shaped teeth: A finite element study. *Angle. Orthod.* 2020; 90(2): 247–254. DOI: 10.2319/020719-86.1
45. Wang M.H., Ge Z.L., Tian L., Li P.R., Che Y.Q. Effect of three types of rapid maxillary expansion: a three-dimensional finite element study. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2017; 52(11): 678–683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.11.006
46. Fu H.Y., Wang F.F., Hou X.M. Construction and mechanical analysis of finite element model for bending property of controlled memory wire nickel-titanium rotary file. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019; 51(1): 131–135. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.01.023
47. Phellan R., Hachem B., Clin J., Mac-Thiong J.M., Duong L. Real-time biomechanics using the finite element method and machine learning: Review and perspective. *Med. Phys.* 2021; 48(1): 7–18. DOI: 10.1002/mp.14602
48. Zhang Y., Mai Z., Barani A., Bush M., Lawn B. Fracture-resistant monolithic dental crowns. *Dent. Mater.* 2016; 32(3): 442–449. DOI: 10.1016/j.dental.2015.12.010
49. Yates K.M., Untaroiu C.D. Finite element modeling of the human kidney for probabilistic occupant models: Statistical shape analysis and mesh morphing. *J. Biomech.* 2018; 74: 50–56. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2018.04.016
50. Geyer M., Sotiriou E., Tamm A.R., Ruf T.F., Kreidel F., Yang Y., Emrich T., Beiras-Fernandez A., Gori T., Münzel T., Schulz E., von Bardeleben R.S. Advanced Protocol for Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Guidance Implementing Real-Time Multiplanar Reconstruction for Transcatheter Mitral Valve Repair by Direct Annuloplasty. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32(10): 1359–1365. DOI: 10.1016/j.echo.2019.05.015
51. Cai Y. A three-dimensional finite element analysis of the effect of archwire characteristics on the self-ligating orthodontic tooth movement of the canine. *Technol. Health. Care.* 2019; 27(S1): 195–204. DOI: 10.3233/THC-199019
52. Huang W.M., Chen C.H., Liang S.H., Huang C.Y., Cheng S.M., Sheu C.Y., Huang C.C. Multiplanar reconstruction technique for difficult computed tomography-guided lung biopsy: Improved accuracy and safety. *Thorac. Cancer.* 2018; 9(10): 1333–1337. DOI: 10.1111/1759-7714.12835
53. Zhang Y., Liu Y., She Y., Liang Y., Xu F., Fang C. The Effect of Endodontic Access Cavities on Fracture Resistance of First Maxillary Molar Using the Extended Finite Element Method. *J. Endod.* 2019; 45(3): 316–321. DOI: 10.1016/j.joen.2018.12.006
54. Liu Z.Y., Zhao L., Yang L.Y., Gao X. Three-dimensional finite element analysis of different endodontic access methods and full crown restoration in the maxillary central incisor. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019; 37(6): 642–647. DOI: 10.7518/hxkq.2019.06.013
55. Fiorillo L., Cicciù M., D'Amico C., Mauceri R., Oteri G., Cervino G. Finite Element Method and Von Mises Investigation on Bone Response to Dynamic Stress with a Novel Conical Dental Implant Connection. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2976067. DOI: 10.1155/2020/2976067
56. Xu M., Yang J., Lieberman I.H., Haddas R. Finite element method-based study of pedicle screw-bone connection in pullout test and physiological spinal loads. *Med. Eng. Phys.* 2019; 67: 11–21. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.03.004

REFERENCES

1. Abakarov S.I. *Osnovy anatomii, okklyuzii i artikulyatsii v stomatologii [Fundamentals of Anatomy, Occlusion and Articulation in Dentistry]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 528 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5356-8-2019-OKK-1-528
2. Mukhartova Y.V., Mongush O.O., Bogolyubov A.N. Application of the finite-element method for solving a spectral problem in a waveguide with piecewise constant bi-isotropic filling. *Journal of Communications Technology and Electronics.* 2017; 62(1):1–13. DOI: 10.1134/s1064226917010120
3. Pinchuk P.V., Krupin K.N., Petrov V.V., Leonov S.V. Specific fractures of the diaphysis of the femur formed by a traumatic multicomponent bullet shot charge from a smoothbore carbine “Saiga 12k” at a distance in focus, visualization and theoretical study of the fragment formation mechanism about them. *Scientific Visualization.* 2018; 10(2): 15–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26583/sv.10.2.02
4. Fudin N.A., Khadartsev A.A. Effects of isometric loads in healthy persons, athletes at different pathology (literature review). *Journal Of New Medical Technologies, eEdition.* 2019; 6: 173–184 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16587
5. Apresyan S.V., Suonio V.K., Stepanov A.G., Kovalskaya T.V. Evaluation of functional potential of CAD-programs in integrated digital planning of dental treatment. *Russian Journal of Dentistry.* 2020; 24(3): 131–134 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/1728-2802-2020-24-3-131-134
6. Jin B., Hu Y.G., Han L. Progress in finite element analysis of meniscus. *Zhongguo Gu Shang.* 2019; 32(5): 485–488 (Chinese). DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.05.019
7. Ostapienko B.I., Lopez D., Komarova S.V. Mathematical modeling of calcium phosphate precipitation in biologically relevant systems: scoping review. *Biomech.*

- Model. Mechanobiol.* 2019; 18(2): 277–289. DOI: 10.1007/s10237-018-1087-7
8. Feng Y., Kong W.D., Cen W.J., Zhou X.Z., Zhang W., Li Q.T., Guo H.Y., Yu J.W. Finite element analysis of the effect of power arm locations on tooth movement in extraction space closure with miniscrew anchorage in customized lingual orthodontic treatment. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2019; 156(2): 210–219. DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.08.025
 9. Tretto P.H.W., Dos Santos M.B.F., Spazzin A.O., Pereira G.K.R., Bacchi A. Assessment of stress/strain in dental implants and abutments of alternative materials compared to conventional titanium alloy-3D non-linear finite element analysis. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2020; 23(8): 372–383. DOI: 10.1080/10255842.2020.1731481
 10. Skaliukh A.S., Oganessian P.A., Solovieva A.A., Gerasimenko T.E. Finite Element Modeling of Surgical Scalpel with Piezoelectric Actuator. *Mechanical Engineering and Computer Science.* 2018; 12: 15–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24108/1218.0001442
 11. Shahriari S., Parandakh A., Khani M.M., Azadikhah N., Naraghi P., Aeinevand M., Nikkhoo M., Khojasteh A. The Effect of Mandibular Flexure on Stress Distribution in the All-on-4 Treated Edentulous Mandible: A Comparative Finite-Element Study Based on Mechanostat Theory. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 2019; 29(1): 79–86. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2019030866
 12. Muraev A.A., Ivanov S.Y., Gazhva Y.V., Muhametshin R.F., Ryabova V.M., Mrue A.H., Korotkova N.L. Mathematical rationale and results of clinical use of IRIS short implants. *Stomatologiya.* 2018; 97(5): 65–70 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat20189705165
 13. Demirel A., Bezgin T., Sarı Ş. Effects of Root Maturation and Thickness Variation in Coronal Mineral Trioxide Aggregate Plugs Under Traumatic Load on Stress Distribution in Regenerative Endodontic Procedures: A 3-dimensional Finite Element Analysis Study. *J. Endod.* 2021; 47(3): 492–499.e4. DOI: 10.1016/j.joen.2020.11.006
 14. Pammer D. Evaluation of postoperative dental implant primary stability using 3D finite element analysis. *Comput. Methods. Biomech. Biomed. Engin.* 2019; 22(3): 280–287. DOI: 10.1080/10255842.2018.1552682
 15. Arzhantsev A.A. *Rentgenologiya v stomatologii: Rukovodstvo dlya vrachei [Radiology in Dentistry: A Guide for Physicians]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 304 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-6197-6-XRD-2021-1-304
 16. Jiang T., Wu R.Y., Wang J.K., Wang H.H., Tang G.H. Clear aligners for maxillary anterior en masse retraction: a 3D finite element study. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10156. DOI: 10.1038/s41598-020-67273-2
 17. Eom J.W., Lim Y.J., Kim M.J., Kwon H.B. Three-dimensional finite element analysis of implant-assisted removable partial dentures. *J. Prosthet. Dent.* 2017; 117(6): 735–742. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.09.021
 18. Li X., Kang T., Zhan D., Xie J., Guo L. Biomechanical behavior of endocrowns vs fiber post-core-crown VS cast post-core-crown for the restoration of maxillary central incisors with 1mm and 2 mm ferrule height: A 3D static linear finite element analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(43): e22648. DOI: 10.1097/MD.00000000000022648
 19. Kumar A., Shitole P., Ghosh R., Kumar R., Gupta A. Experimental and numerical comparisons between finite element method, element-free Galerkin method, and extended finite element method predicted stress intensity factor and energy release rate of cortical bone considering anisotropic bone modelling. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2019; 233(8): 823–838. DOI: 10.1177/0954411919853918
 20. Tolmacheva Y.P., Chmatkova A.V., Zaides S.A. Using the finite-element method for visualization of the stress-strain state of fish. *Scientific Visualization.* 2019; 11(2): 114–125 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26583/sv.11.2.09
 21. Rodrigues M.P., Soares P.B.F., Gomes M.A.B., Pereira R.A., Tantbirojn D., Versluis A., Soares C.J. Direct resin composite restoration of endodontically-treated permanent molars in adolescents: bite force and patient-specific finite element analysis. *J. Appl. Oral. Sci.* 2020; 28: e20190544. DOI: 10.1590/1678-7757-2019-0544
 22. Mozayek R.S., Allaf M., Dayoub S. Porcelain sectional veneers, an ultra-conservative technique for diastema closure (three-dimensional finite element stress analysis). *Dent. Med. Probl.* 2019; 56(2): 179–183. DOI: 10.17219/dmp/104602
 23. Tekin S., Değer Y., Demirci F. Evaluation of the use of PEEK material in implant-supported fixed restorations by finite element analysis. *Niger. J. Clin. Pract.* 2019; 22(9): 1252–1258. DOI: 10.4103/njcp.njcp_144_19
 24. Sirandoni D., Leal E., Weber B., Noritomi P.Y., Fuentes R., Borie E. Effect of Different Framework Materials in Implant-Supported Fixed Mandibular Prostheses: A Finite Element Analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2019; 34(6): e107–e114. DOI: 10.11607/jomi.7255
 25. David Müzel S., Bonhin E.P., Guimarães N.M., Guidi E.S. Application of the Finite Element Method in the Analysis of Composite Materials: A Review. *Polymers (Basel).* 2020; 12(4): 818. DOI: 10.3390/polym12040818
 26. Türker N., Büyükkaplan U.S., Sadowsky S.J., Özarslan M.M. Finite Element Stress Analysis of Applied Forces to Implants and Supporting Tissues Using the “All-on-Four” Concept with Different Occlusal Schemes. *J. Prosthodont.* 2019; 28(2): 185–194. DOI: 10.1111/jopr.13004
 27. Ozan O., Kurtulmus-Yilmaz S. Biomechanical Comparison of Different Implant Inclinations and Cantilever Lengths in All-on-4 Treatment Concept by Three-Di-

- mensional Finite Element Analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2018; 33(1): 64–71. DOI: 10.11607/jomi.6201
28. Dubova L.V., Zolkina Yu.S., Tagiltsev D.I., Majidova E.R. Study of the distribution of internal stresses in prototype dentures supported by isoelastic dental implants and teeth. *Parodontologiya.* 2019; 24(3): 207–211 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33925/1683-3759-2019-24-3-207-211
 29. Wu A.Y., Hsu J.T., Fuh L.J., Huang H.L. Biomechanical effect of implant design on four implants supporting mandibular full-arch fixed dentures: In vitro test and finite element analysis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(10): 1514–1523. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.12.001
 30. Kaleli N., Sarac D., Külünk S., Öztürk Ö. Effect of different restorative crown and customized abutment materials on stress distribution in single implants and peripheral bone: A three-dimensional finite element analysis study. *J. Prosthet. Dent.* 2018; 119(3): 437–445. DOI: 10.1016/j.prosdent.2017.03.008
 31. Nitin K.S., Padmanabhan T.V., Kumar V.A., Parthasarathi N., Uma Maheswari M., Kumar S.M. A three-dimensional finite element analysis to evaluate stress distribution tooth in tooth implant-supported prosthesis with variations in non-rigid connector design and location. *Indian J. Dent. Res.* 2018; 29(5): 634–640. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_538_16
 32. Suzuki M., Sueishi K., Katada H., Togo S. Finite Element Analysis of Stress in Maxillary Dentition during En-masse Retraction with Implant Anchorage. *Bull Tokyo Dent. Coll.* 2019; 60(1): 39–52. DOI: 10.2209/tdc-publication.2017-0055
 33. Yokoi Y., Arai A., Kawamura J., Uozumi T., Usui Y., Okafuji N. Effects of Attachment of Plastic Aligner in Closing of Diastema of Maxillary Dentition by Finite Element Method. *J. Healthc. Eng.* 2019; 2019: 1075097. DOI: 10.1155/2019/1075097
 34. Zhang S., Lü C., Li J.H., Zhu B.M., Wang W.Q. Three-dimensional finite element analysis of the influence of an abutment buffer layer on implant stress distribution. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2020; 38(5): 537–540. DOI: 10.7518/hxkq.2020.05.011
 35. Menegaz G.L., Gomide L.C., Araújo C.A. Biomechanical evaluation of acromioclavicular joint reconstructions using a 3-dimensional model based on the finite element method. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2019; 70: 170–176. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2019.09.002
 36. Parunov V.A., Lebedenko I.Yu., Druzhinin A.A., Yakovchuk A.Yu., Morokov E.A. Determination of minimum permissible parameters of metal-ceramic bridges dentures from a new russian alloy based on palladium Palladent UNI by mathematical modeling. *Russian Journal of Dentistry.* 2018; 22(2): 76–78 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-1-76-78
 37. Astashina N.B., Rogozhnikova E.P., Nikitin V.N., Karpinskaya Yu.V. Integration of modern experimental and clinical methods for assessing tooth mobility to optimize approaches orthopedic dental treatment of periodontitis. *Ural Medical Journal.* 2020; 9(192): 66–71 (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2020.09.14
 38. Kirzioglu Z., Ceyhan D., Sengul F., Altun A.C. Three-dimensional finite element analysis of the composite and compomer onlays in primary molars. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2019; 22(10): 936–941. DOI: 10.1080/10255842.2019.1604951
 39. Sayyedi A., Rashidpour M., Fayyaz A., Ahmadian N., Dehghan M., Faghani F., Fasihg P. Comparison of Stress Distribution in Alveolar Bone with Different Implant Diameters and Vertical Cantilever Length via the Finite Element Method. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 2019; 29(1): 37–43. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2019030030
 40. Liu Z.Y., Zhao L., Yang L.Y., Gao X. Three-dimensional finite element analysis of different endodontic access methods and full crown restoration in the maxillary central incisor]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019; 37(6): 642–647. DOI: 10.7518/hxkq.2019.06.013
 41. Wang G., Zhang S., Bian C., Kong H. Verification of finite element analysis of fixed partial denture with in vitro electronic strain measurement. *J. Prosthodont. Res.* 2016; 60(1): 29–35. DOI: 10.1016/j.jpor.2015.08.003
 42. Kim J., Dhital S., Zhivago P., Kaizer M.R., Zhang Y. Viscoelastic finite element analysis of residual stresses in porcelain-veneered zirconia dental crowns. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018; 82: 202–209. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.03.020
 43. Malde O., Libby J., Moazen M. An Overview of Modelling Craniosynostosis Using the Finite Element Method. *Mol. Syndromol.* 2019; 10(1–2): 74–82. DOI: 10.1159/000490833
 44. Cortona A., Rossini G., Parrini S., Deregibus A., Castorflorio T. Clear aligner orthodontic therapy of rotated mandibular round-shaped teeth: A finite element study. *Angle. Orthod.* 2020; 90(2): 247–254. DOI: 10.2319/020719-86.1
 45. Wang M.H., Ge Z.L., Tian L., Li P.R., Che Y.Q. Effect of three types of rapid maxillary expansion: a three-dimensional finite element study. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2017; 52(11): 678–683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.11.006
 46. Fu H.Y., Wang F.F., Hou X.M. Construction and mechanical analysis of finite element model for bending property of controlled memory wire nickel-titanium rotary file. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019; 51(1): 131–135. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.01.023
 47. Phellan R., Hachem B., Clin J., Mac-Thiong J.M., Duong L. Real-time biomechanics using the finite element method and machine learning: Review and perspective. *Med. Phys.* 2021; 48(1): 7–18. DOI: 10.1002/mp.14602
 48. Zhang Y., Mai Z., Barani A., Bush M., Lawn B. Fracture-resistant monolithic dental crowns. *Dent. Ma-*

- ter. 2016; 32(3): 442–449. DOI: 10.1016/j.dental.2015.12.010
49. Yates K.M., Untaroiu C.D. Finite element modeling of the human kidney for probabilistic occupant models: Statistical shape analysis and mesh morphing. *J. Biomech.* 2018; 74: 50–56. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2018.04.016
50. Geyer M., Sotiriou E., Tamm A.R., Ruf T.F., Kreidel F., Yang Y., Emrich T., Beiras-Fernandez A., Gori T., Münzel T., Schulz E., von Bardeleben R.S. Advanced Protocol for Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Guidance Implementing Real-Time Multiplanar Reconstruction for Transcatheter Mitral Valve Repair by Direct Annuloplasty. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32(10): 1359–1365. DOI: 10.1016/j.echo.2019.05.015
51. Cai Y. A three-dimensional finite element analysis of the effect of archwire characteristics on the self-ligating orthodontic tooth movement of the canine. *Technol. Health. Care.* 2019; 27(S1): 195–204. DOI: 10.3233/THC-199019
52. Huang W.M., Chen C.H., Liang S.H., Huang C.Y., Cheng S.M., Sheu C.Y., Huang C.C. Multiplanar reconstruction technique for difficult computed tomography-guided lung biopsy: Improved accuracy and safety. *Thorac. Cancer.* 2018; 9(10): 1333–1337. DOI: 10.1111/1759-7714.12835
53. Zhang Y., Liu Y., She Y., Liang Y., Xu F., Fang C. The Effect of Endodontic Access Cavities on Fracture Resistance of First Maxillary Molar Using the Extended Finite Element Method. *J. Endod.* 2019; 45(3): 316–321. DOI: 10.1016/j.joen.2018.12.006
54. Liu Z.Y., Zhao L., Yang L.Y., Gao X. Three-dimensional finite element analysis of different endodontic access methods and full crown restoration in the maxillary central incisor. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019; 37(6): 642–647. DOI: 10.7518/hxkq.2019.06.013
55. Fiorillo L., Cicciù M., D'Amico C., Mauceri R., Oteri G., Cervino G. Finite Element Method and Von Mises Investigation on Bone Response to Dynamic Stress with a Novel Conical Dental Implant Connection. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2976067. DOI: 10.1155/2020/2976067
56. Xu M., Yang J., Lieberman I.H., Haddas R. Finite element method-based study of pedicle screw-bone connection in pullout test and physiological spinal loads. *Med. Eng. Phys.* 2019; 67: 11–21. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.03.004

ВКЛАД АВТОРОВ

Дьяченко Д.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных литературных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Дьяченко С.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных литературных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dyachenko D.Yu.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — record analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and critical revision of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Dyachenko S.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — record analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and critical revision of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дьяченко Денис Юрьевич — ассистент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4445-6109>

Дьяченко Светлана Владимировна* — ассистент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

Контактная информация: e-mail: sveta.gavrikova@bk.ru; тел.: +7 (904) 770-46-97;

ул. Селенгинская, д. 11, кв. 271, г. Волгоград, 400050, Россия.

Denis Yu. Dyachenko — Research Assistant, Chair of Dentistry, Institute of Continuing Education in Medicine and Pharmacy, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4445-6109>

Svetlana V. Dyachenko* — Research Assistant, Chair of Dentistry, Institute of Continuing Education in Medicine and Pharmacy, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

Contact information: e-mail: sveta.gavrikova@bk.ru; тел.: +7 (904) 770-46-97;

Selenginskaya str., 11, 271, Volgograd, 400050, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.А. Чепурненко^{1,2,*}, Г.В. Шавкута¹, А.В. Сафонова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (геСГХС) составляет 1 на 250 человек. Риск развития преждевременного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) у пациентов с геСГХС в 20 раз выше, чем у населения в целом. В случаях гомозиготной СГХС ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет, и, как правило, больные не доживают до 30 лет. Поэтому основной целью лечения таких пациентов в первую очередь является коррекция дислипидемии для предупреждения прогрессирования атеросклероза и развития ССЗ.

Описание клинических случаев. В статье описывается клинический случай семейной дислипидемии у пациента М., 47 лет., и его матери П., 75 лет. Пациент обратился на прием в связи с подъемами артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. Из анамнеза жизни: по линии матери дедушка в 50 лет и родной дядя в 32 года перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ). Из факторов сердечно-сосудистого риска у больного имелись: мужской пол; дислипидемия (общий холестерин (ХС) 15,8 ммоль/л); избыточная масса тела (индекс массы тела 29,9 кг/м²); семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте; малоподвижный образ жизни (пациент работает менеджером); психологические и социально-экономические факторы (работа сопряжена с постоянными стрессами); частота сердечных сокращений в покое 88 ударов в минуту. Пациенту сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг, а также телмисартан в дозе 40 мг 1 р в сутки для коррекции артериального давления. Через 1 месяц на фоне комбинированной терапии удалось добиться снижения ХС до 4,4 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 2,2 ммоль/л, однако уровень триглицеридов оставался высоким — 3,9 ммоль/л. К терапии добавлен фенофибрат в дозе 145 мг 1 р. Это позволило через 1 мес. добиться не только дополнительного снижения ХС до 3,7 ммоль/л, но и ЛПНП до 1,9 ммоль/л. Уровень ТГ снизился до 2,17 ммоль/д. Уровень липопротеидов высокой плотности составил 1,19 ммоль/л. Через 3 мес. наблюдалось дополнительное снижение ТГ до 1,7 ммоль/л. Таким образом, тройная гиполипидемическая терапия позволила достичь целевых значений ЛПНП, ТГ, не прибегая к дорогостоящей терапии, включающей блокаторы PCSK9. У матери пациента благодаря тройной гиполипидемической терапии также достигнут целевой уровень основных показателей липидограммы.

Заключение. Случай представляет интерес возможностью успешного использования тройной гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: тройная гиполипидемическая терапия, розувастатин, фенофибрат, эзетимиб, семейная гиперхолестеринемия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Сафонова А.В. Тройная комбинация гиполипидемических препаратов при семейной гиперхолестеринемии: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 117–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-117-130>

Поступила 17.07.2021

Принята после доработки 17.08.2021

Опубликована 28.10.2021

TRIPLE-COMBINED HYPOLIPIDAEMIC THERAPY IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA: CLINICAL CASES

Svetlana A. Chepurnenko^{1,2,*}, Galina V. Shavkuta¹, Alina V. Safonova¹

¹ Rostov State Medical University

Nakhichevskiy lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Rostov Regional Clinical Hospital

Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

ABSTRACT

Background. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) comprises 1 per 250 people. The risk of premature cardiovascular disease (CVD) is 20 times higher in HeFH patients among the general population. CVD develops in HeFH patients under 20 years of age, and they usually do not survive to 30 years. Therefore, the primary treatment track here is correction of dyslipidaemia to prevent atherosclerosis progression and CVD.

Clinical Case Descriptions. The article describes the clinical cases of familial dyslipidaemia in 47-yo patient M. and his 75-yo mother P. The patient had a visit related to blood pressure (BP) surges up to 140/90 mm Hg. In history: acute myocardial infarction (AMI) in maternal grandfather at 50 years and own uncle at 32 years. The patient's cardiovascular risk factors: male gender, dyslipidaemia (total cholesterol (TC) 15.8 mmol/L), overweight (body mass index 29.9 kg/m²), familial history of young CVD, sedentary lifestyle (employed as manager), psychological and socioeconomic factors (work-related stress pressure), resting heart rate 88 beats/min. The patient was immediately ordered a combined hypolipidaemic therapy including rosuvastatin 20 mg, ezetimibe 10 mg, telmisartan 40 mg once daily for blood pressure correction. In 1-month therapy, cholesterol dropped to 4.4 mmol/L, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol — to 2.2, but triglycerides remained high at 3.9 mmol/L. Fenofibrate added to therapy at 145 mg 1 time. Another 1-month therapy allowed the overall reduction of TC to 3.7, LDL cholesterol to 1.9, triglycerides to 2.17 and high-density lipoproteins to 1.19 mmol/L. Past 3 months, a further drop was observed in triglycerides to 1.7 mmol/L. Hence, a triple hypolipidaemic therapy facilitated the target LDL and triglyceride values without involving expensive medications like PCSK9 blockers. The patient's mother also achieved the target basic lipidogram owing to a triple lipid-lowering therapy.

Conclusion. The case is of interest to exemplify a successful triple lipid-lowering therapy in patients with familial hypercholesterolaemia.

Keywords: triple hypolipidaemic therapy, rosuvastatin, fenofibrate, ezetimibe, familial hypercholesterolaemia

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

For citation: Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Safonova A.V. Triple-combined hypolipidaemic therapy in familial hypercholesterolaemia: clinical cases. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 28(5): 117–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-117-130>

Submitted 17.07.2021

Revised 17.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой аутосомно-доминантное моногенное заболевание, связанное с наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛПНП (LDLR), апобелка В (APOB) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9). Встречаются и редкие формы с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Основными признаками СГХС являются увеличение в крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС), а также кожные и сухожильные ксантомы [2, 3]. Распространенность гетерозиготной СГХС (геСГХС) составляет 1 на 220 человек. Следовательно, этим заболеванием страдает во всем мире 30 миллионов человек. Встречаемость гомозиготной СГХС составляет 1 на 300 тыс. — 1 млн человек [4–6]. В Кемеровской и Тюменской областях, согласно исследованию ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), частота определенной и вероятной СГХС составляет 1 на 108 человек [7]. СГХС приводит к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9]. Воздействие высоких концентраций ХС ЛПНП в течение жизни вызывает развитие атеросклеротического поражения раньше, чем в общей популяции [10]. Так, в случаях гомозиготной СГХС, которая опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов и характеризуется крайне высоким уровнем ХС ЛПНП, ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет. Как правило, больные не доживают до 30 лет [9]. Предполагаемый риск развития преждевременного ССЗ у пациентов с геСГХС, которая обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, в 20 раз выше, чем у населения в целом [10]. Сердечно-сосудистые осложнения в течение жизни в 3,9 раза более вероятны, чем у пациентов с аналогичными факторами риска без СГХС [11–13]. Поэтому основной целью лечения таких пациентов в первую очередь является коррекция дислипидемии с целью предупреждения прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент М., 47 лет., обратился на прием к кардиологу в государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») 31.08.2020 г. с жалобами: на подъемы артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. АД повышено в течение 1 месяца. Ранее за уровнем АД не следил.

Анамнез жизни: родился первым ребенком в семье. Роды срочные, естественным путем. Рост при рождении 51 см, вес при рождении 3600 г. Рос и развивался нормально. Прививки по графику. В детстве перенес ветрянку и краснуху. Курение отрицает. Женат, имеет двоих детей. Работает менеджером, ведет малоподвижный образ жизни, работа сопряжена с постоянными стрессами.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: по линии матери дедушка в 50 лет перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ). Родной дядя в 32 года перенес ОИМ.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: рост 183 см, вес 100 кг, индекс массы тела (ИМТ) 29,9 кг/м² (избыточный вес), окружность талии (ОТ) 108 см, при норме у мужчин до 102 см, окружность бедер (ОБ) 111 см. АД 149/95 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в мин. В остальном без особенностей.

Предварительный диагноз

Гипертоническая болезнь I стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений умеренно-высокий ХСН 0. ФК 0.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

В общем анализе крови (ГБУ РО «РОКБ», от 31.08.2020 г.) (норма указана в скобках): гемоглобин — 158 г/л (130–160 г/л), эритроциты — $5,6 \times 10^{12}/л$ ($(4,0–5,1) \times 10^{12}/л$), тромбоциты — $216 \times 10^9/л$ ($(180–320) \times 10^9/л$), скорость оседания эритроцитов — 2 мм/ч (2–15 мм/ч), лейкоциты — $6,32 \times 10^9/л$ ($(4,0–9,0) \times 10^9/л$), эозинофилы — 1,9 (1–5%), нейтрофилы — 48,30 (47–67%), базофилы — 0,8 (0–1%), лимфоциты — 41,6% (25–40%), моноциты — 7,4% (2–10%).

По результатам биохимического анализа крови (ГБУ РО «РОКБ», от 31.08.2020 г.) (норма указана в скобках): общий билирубин — 18,9 мкмоль/л (3,41–17 мкмоль/л), прямой билирубин — 3,2 мкмоль/л (0–3,4 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза — 28 ед/л (до 31 ед/л), аспартатаминотрансфераза — 36 ед/л (10–



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента М.: ключевые события и прогноз.
Fig. 1. Disease sequence in patient M., key events and prognosis.

Таблица 1. Динамика показателей липидограммы и уровня глюкозы у пациента М.
Table 1. Lipidogram and glucose dynamics in patient M.

Показатель/ Дата	16.06.2020	21.07.2020	31.08.2020	28.09.2020	30.10.2020	06.01.2021	Референсные значения
Общий ХС, ммоль/л	15,8	12,2	9,6	4,4	3,7	3,7	3,2–5,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,15	0,47	0,42	1,11	1,19	1,19	0,86–2,28
ХС ЛПНП, ммоль/л	Хилез	Хилез	Хилез	2,2	1,8	1,8	1,92–4,51
ХС ЛПОНП, ммоль/л	–	–	–	1,79	1,38	1	0,26–1,04
Коэффициент атерогенности, ед	–	–	–	3	2,17	1,7	2,2–3,5
ТГ, ммоль/л	Хилез	Хилез	Хилез	3,91	3	1,7	0,41–1,8
Глюкоза, ммоль/л	4,98			4,93	5,31	5,33	4,1–5,9

Примечание к таблицам 1 и 2: ХС — холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТГ — триглицериды
Note to Tables 1 and 2: ХС — cholesterol, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ЛПОНП — very-low-density lipoproteins, ТГ — triglycerides

40 ед/л), общий белок — 68 г/л (64–83 г/л), мочевины — 6,1 ммоль/л (2,5–6,4 ммоль/л), креатинин — 87,6 мкмоль/л (54–97 мкмоль/л), амилаза — 79 ед/л (10–124 ед/л), гамма-глутаминтранспептидаза — 24 ед/л (6–42 ед/л), щелочная фосфатаза — 48 ед/л (35–105 ед/л), глюкоза — 4,8 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 163 ед/л (135–214 ед/л), общий белок — 78 г/л (65–85 г/л). Белковые фракции: альбумин — 43,4 г/л (40–50 г/л), альфа-1-глобулины — 2,8 г/л (1,4–3,0 г/л), альфа-2-глобулины — 6,9 г/л (5,6–9,1 г/л), бета-глобулины — 8,4 г/л (5,4–9,1 г/л), гамма-глобулины — 12,2 г/л (8,1–17,0 г/л), С-реактивный белок 1,8 мг/мл (0–5 мг/мл). Кальций — 2,38 ммоль/л (2,15–2,5 ммоль/л), калий — 4,6 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий — 139 ммоль/л (135–150 ммоль/л), хлор — 106 ммоль/л (97,0–108,0 ммоль/л), железо — 21,75 мкмоль/л (5,8–30,4 мкмоль/л). Ти-

реотропный гормон (ТТГ) — 3,43 мкМЕ/мл (0,3–4 мкМЕ/мл).

Результаты липидограммы представлены в таблице 1.

В анализе от 16.06.2020 обращал на себя внимание очень высокий уровень общего холестерина — 15,8 ммоль/л и хилез, не позволяющий оценить каждый из показателей липидограммы в отдельности. Пациент без обращения к врачу сдавал анализы еще 2 раза: 21.07.2020 и 28.08.2020, соблюдая диету, однако хилез сохранялся.

Инструментальные исследования (ГБУ РО «РОКБ»)

Электрокардиография (ЭКГ) от 31.08.2020: синусовый ритм ЧСС 70 в мин. Нарушение процессов реполяризации задней стенки левого желудочка (ЛЖ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы от 01.09.2020: расположение типичное, контуры четкие и ровные. Правая доля: размеры 19×16×47 мм. Объем 7,3 см³. В верхнем полюсе лоцируется кистозно-узловое образование 9,0×5,0 мм. Левая доля: размеры 19×16×46 мм. Объем 6,8 см³. Перешеек: толщина 3,6 мм. Объем общий 14,1 см³. Эхогенность паренхимы средняя. Структура диффузно-неоднородная, в паренхиме обеих долей лоцируются коллоидные кисты до 1,5 мм. Лимфоузлы не увеличены. В режиме цветного доплеровского картирования — кровотоков в норме. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы, кистозно-узловое образования правой доли, мелких кист обеих долей.

Эхокардиоскопия от 1.09.2020: толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см. Индекс массы миокарда левого желудочка 88 г/см². Скорость трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме: скорость раннего (волна Е 51,0 см/с) и позднего диастолического наполнения (волна А 73,0 см/с), соотношение Е/А = 0,7, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) 104,0 м/с (норма ≤ 80 м/с). Начальная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа.

Ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий от 1.09.2020 г.: комплекс интима-медиа не утолщен. Признаков атеросклероза сонных артерий не выявлено. S-образная извитость левой позвоночной артерии в экстравертебральном сегменте.

Согласно Российским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, из факторов сердечно-сосудистого риска у больного имелись [14]: мужской пол; дислипидемия: ОХС > 4,9 ммоль/л (у пациента 15,8 ммоль/л), и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, и/или ХС ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л, у женщин < 1,2 ммоль/л, и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л (у пациента имел место хилез, предполагающий повышенный уровень всех перечисленных параметров); избыточная масса тела: ИМТ у пациента 29,9 кг/м²; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин), по линии матери дедушка в 50 лет перенес ОИМ, родной дядя в 32 года перенес ОИМ; малоподвижный образ жизни (пациент работает менеджером); психологические и социально-экономические факторы (работа сопряжена с по-

стоянными стрессами); частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту (у пациента 88 ударов в минуту). Таким образом, у пациента имелось 10 факторов риска ССЗ. Из поражения органов-мишеней выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки по данным эхокардиоскопии, однако индекс массы миокарда ЛЖ был 88 г/см² (меньше 115 г/см²), что не является критерием бессимптомного поражения органов-мишеней.

Консультация специалистов (ГБУ РО «РОКБ»)

Консультация эндокринолога (02.09.2020).
 Диагноз: Узловой нетоксический зоб.

Клинический диагноз

Гипертоническая болезнь I ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, степень артериальной гипертензии 1, риск высокий. Узловой нетоксический зоб. Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. Целевое АД < 130/< 80 мм рт. ст. ХСНО ФК 0.

Дифференциальная диагностика

К категории лиц, которых необходимо подвергнуть целевому скринингу на предмет наличия семейной гиперхолестеринемии, относятся пациенты с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых). У пациентов П. и М. показатели липидограммы соответствовали указанному выше критерию. Кроме того, имелся анамнез раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза.

Еще одним признаком, по которому следует отбирать пациентов для скрининга, являются кожные/сухожильные ксантомы или периорбитальные ксантелазмы. Данные признаки у пациента отсутствовали¹.

Проведена дифференциальная диагностика причин вторичных гиперлипидемий.

1. Причиной вторичной дислипидемии могло быть нарушение диеты. Ранее пациент никаких ограничений по питанию не придерживался. Однако после первого анализа находился на строгой диете, что позволило ему снизить общий холестерин с 15,8 до 12,2 ммоль/л, однако хилез сохранялся.

2. Употребление лекарственных препаратов: циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амидарон, иммунодепрессанты, высокоактивная

¹ Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейндер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019; 15 (1): 58–98.

антивирусная терапия при ВИЧ. Пациент до обращения к кардиологу лекарственных препаратов не употреблял.

3. Заболевания, приводящие к развитию вторичной дислипидемии: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. У пациента М. активность печеночных ферментов, уровень билирубина, мочевины и креатинина находились в пределах нормы, что позволило исключить холестаза, нефротический синдром и хроническую болезнь почек. Уровень глюкозы в крови на протяжении всего наблюдения находился в пределах нормы. Таким образом, сахарный диабет не мог быть причиной дислипидемии.

4. Нарушения метаболизма, такие как гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга. У пациента имелась избыточная масса тела. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы выявлены признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы, кистозно-узловатого образования правой доли, мелких кист обеих долей. Однако уровень ТТГ 3,43 (мкМЕ/мл) не выходил за пределы референсных значений (0,3–4 мкМЕ/мл), что позволило исключить гипотиреоз.

5. Семейная гиперхолестеринемия. Для постановки диагноза мы руководствовались критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry), применяемыми для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет. Вероятный диагноз геСГХС ставится, если: ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС–ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет. Плюс один из нижеперечисленных признаков: наличие ОИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства — до 60 лет; и/или ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет. С учетом этих критериев у пациента М. установлен диагноз: «вероятная... гиперхолестеринемия».

Медицинские вмешательства

Пациенту сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг/сут и эзетемиб 10 мг/сут, а также телмисартан 40 мг 1 р в сутки для контроля АД и бисопролол 2,5 мг 1 р утром для контроля ЧСС.

Через 1 месяц, 28.09.2020, на фоне комбинированной терапии удалось добиться снижения ХС до 4,4 ммоль/л, ХСЛНП до 2,2 ммоль/л, однако уровень триглицеридов оставался высоким —

3,9 ммоль/л. К терапии добавлен фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Это позволило через 1 мес. (30.10.2020) добиться дополнительного снижения ХС до 3,7 ммоль/л и ЛПНП до 1,8 ммоль/л. Уровень ТГ снизился до 2,17 ммоль/д. Уровень ЛПВП составил 1,19 ммоль/л. Таким образом, тройная гиполипидемическая терапия позволила достичь целевых значений ЛПНП и ЛПВП, не прибегая к дорогостоящей терапии, включающей блокаторы PCSK9. Через 3 мес. (06.01.2021) наблюдалось дополнительное снижение ТГ до 1,7 ммоль/л. Пациент стал соблюдать строжайшую гиполипидемическую диету и ограничивал углеводы. Кроме того, он начал регулярно заниматься физическими тренировками в течение 1 часа.

Динамика и исходы

В дальнейшем на фоне тройной гиполипидемической терапии отклонений биохимических показателей от нормы не обнаружено. В динамике АД держалось на целевом уровне 122–129/71–80 мм рт. ст., ЧСС — 67 в мин. Пациент продолжал принимать розувастатин 20 мг/сут, эзетемиб 10 мг/сут, фенофибрат 145 мг/сут, телмисартан 40 мг/сут.

Прогноз

Благодаря медикаментозной терапии удалось достичь целевых уровней АД, ЧСС и показателей липидограммы. Это позволило откорректировать 7 из 10 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Остались два неизменяемых фактора риска: мужской пол; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте и один изменяемый: избыточная масса тела, над которым пациент продолжает работать. Проведенная терапия позволила снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний с высокого до низко-умеренного и замедлить развитие атеросклеротического поражения сосудов. Прогноз для пациента в контексте его здоровья, жизни, работы в целом благоприятный.

Мнение пациента

Пациент обеспокоен имеющейся у него дислипидемией и отягощенной наследственностью и готов следовать всем рекомендациям.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка П., 69 лет, обратилась на прием к кардиологу в ГБУ РО «РОКБ» 15.08.2020 с жалобами на подъемы артериального давления (АД) до 170/90 мм рт. ст. Мать пациента М.

Анамнез заболевания. АД повышено в течение 2 лет. До этого времени за АД не следила, так как оно ее не беспокоило.

Анамнез жизни: в детстве перенесла корь, краснуху, ветрянку. 2 родов без осложнений. Менопауза с 44 лет. Менопаузальную терапию не получала. Не курила и не курит. Замужем, имеет двоих детей. Не работает, пенсионерка, занимается ведением домашнего хозяйства и работой на приусадебном участке.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: отец в 50 лет, а родной брат в 32 года перенесли ОИМ.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: состояние удовлетворительное. Рост 161 см, вес 80 кг, ИМТ 30,9 кг/м² (ожирение 1-й степени), ОТ 104 см, ОБ 112 см, АД 175/104 мм рт. ст., ЧСС 83 в 1 мин. В остальном без особенностей.

Предварительный диагноз

Гипертоническая болезнь I стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 2, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий. Ожирение 1-й степени. ХСН 0. ФК0.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры (ГБУ РО «РОКБ»)

Лабораторные исследования

Общий анализ крови (норма указана в скобках) (от 15.08.2020): гемоглобин — 137 г/л (120–140 г/л), эритроциты — $5,17 \times 10^{12}/л$ ($(3,8–5,5) \times 10^{12}/л$), тромбоциты — $181 \times 10^9/л$ ($(180–320) \times 10^9/л$), скорость оседания эритроцитов — 11 мм/ч (2–15 мм/ч), лейкоциты — $6,64 \times 10^9/л$

($(4,0–9,0) \times 10^9/л$), эозинофилы — 4 (1–5%), нейтрофилы — 47,80 (47–67%), базофилы — 0,8 (0–1%), лимфоциты — 39,4% (25–40%), моноциты — 8% (2–10%).

Биохимический анализ крови (норма указана в скобках) (от 15.08.2020): общий билирубин — 12,9 мкмоль/л (3,41–17 мкмоль/л), прямой билирубин — 2,2 мкмоль/л (0–3,4 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза — 25 ед/л (до 31 ед/л), аспаратаминотрансфераза — 34 ед/л (10–40 ед/л), мочевины — 5,1 ммоль/л (2,5–6,4 ммоль/л), креатинин — 77,6 мкмоль/л (54–97 мкмоль/л), мочевины — 325 мкмоль/л (160–400 мкмоль/л), амилаза — 75 ед/л (10–124 ед/л), гамма-глутаминтранспептидаза — 23 ед/л (6–42 ед/л), щелочная фосфатаза — 47 ед/л (35–105 ед/л), глюкоза — 4,7 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 161 ед/л (135–214 ед/л), общий белок — 70,3 г/л (65–85 г/л). Белковые фракции: альбумин — 41,1 г/л (40–50 г/л), альфа-1-глобулины — 2,5 г/л (1,4–3,0 г/л), альфа-2-глобулины — 6,4 г/л (5,6–9,1 г/л), бета-глобулины — 8,2 г/л (5,4–9,1 г/л), гамма-глобулины — 12,1 г/л (8,1–17,0 г/л), С-реактивный белок — 1,2 мг/мл (0–5 мг/мл). Кальций — 2,28 ммоль/л (2,15–2,5 ммоль/л), калий — 4,8 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий — 141 ммоль/л (135–150 ммоль/л), хлор — 105 ммоль/л (97,0–108,0 ммоль/л), железо — 20,75 мкмоль/л (5,8–30,4 мкмоль/л). ТТГ — 3,6 мкМЕ/мл (0,3–4 мкМЕ/мл).

Липидограмма (норма указана в скобках) (от 15.08.2020) обращал на себя внимание высокий уровень ХС — 13,0 ммоль/л (4,48–7,85 ммоль/л), ХС ЛПНП — 6,0 ммоль/л (2,28–5,34 ммоль/л) и ТГ — 5,65 ммоль/л (0,68–2,71 ммоль/л).



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки П.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Disease sequence in patient P., key events and prognosis.

Таблица 2. Динамика показателей липидограммы и глюкозы пациентки П
Table 2. Lipidogram and glucose dynamics in patient P

Показатель/Дата	15.08.2020	16.09.2020	17.10.2020	18.01.2021	20.02.2021	Референсные значения
Общий ХС, ммоль/л	13	6,5	3,4	3,1	4,3	4,48–7,35
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,48	1,35	1,42	1,22	1,26	0,85–2,38
ХС ЛПНП, ммоль/л	6	4	1,5	1,4	2,1	2,32–5,34
ЛПОНП, ммоль/л	2,59	1,57	0,57	0,73	0,94	0,26–1,04
Коэффициент атерогенности, ед.	7,8	3,8	1,4	1,5	2,41	2,2–3,5
ТГ, ммоль/л	5,65	3,42	1,25	1,59	1,8	0,68–2,71
Глюкоза, ммоль/л	5,63	5,65	7,54	6,19	5,8	4,6–6,4

Результаты липидограммы пациентки П. в динамике представлены в таблице 2.

Инструментальные исследования (ГБУ РО «РОКБ»)

Электрокардиография (ЭКГ) от 15.08.2020: синусовый ритм ЧСС 80 в мин.

Эхокардиография (ЭХОКС) от 15.08.2020: у пациентки выявлена гипертрофия левого желудочка: индекс массы миокарда левого желудочка 100 г/м² и диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа. Эхокардиографическим признаком ГЛЖ является ИММЛЖ более 95 г/м², что свидетельствует о наличии бессимптомного поражения органов-мишеней.

Ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий от 15.08.2020: выявлена атеросклеротическая бляшка в области внутренней сонной артерии справа, суживающая просвет на 30%. Что также относится к бессимптомному поражению органов-мишеней.

Из факторов сердечно-сосудистого риска у пациентки П. имелись [14]: дислипидемия: ОХС > 4,9 ммоль/л (у пациентки 13,0 ммоль/л), и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (у пациентки 6,0 ммоль/л), и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л (у пациентки 5,65 ммоль/л); ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (у пациентки ИМТ 30,9 кг/м²), свидетельствующий об ожирении 1-й степени; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин): отец в 50 лет, а родной брат в 32 года перенесли ОИМ; частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту (у пациентки 83 удара в минуту), ранняя менопауза до 45 лет (у пациентки в 44 года). Таким образом, у пациентки П. имелось 7 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 2 бессимптомных поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ и атеросклеротической бляшки в сонных артериях.

Консультация специалистов (ГБУ РО «РОКБ»)

Консультация эндокринолога (20.08.2020. Диагноз: Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени.

Клинический диагноз

Гипертоническая болезнь II ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, степень артериальной гипертензии 2, риск ССО высокий. Гипертрофия левого желудочка. Стеноз внутренней сонной артерии справа 30%. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в сочетании со смешанной. Целевое АД < 130/< 80 мм рт. ст. ХСНО ФК 0.

Дифференциальная диагностика

Проведен анализ причин вторичных гиперлипидемий, как и в случае с ее сыном.

1. Причиной вторичной дислипидемии могло быть нарушение диеты. Пациентка до обращения к кардиологу не соблюдала диетические рекомендации, что могло быть дополнительным фактором, способствующим развитию дислипидемии.

2. Употребление лекарственных препаратов: циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амиодарон, иммунодепрессанты, комбинированные оральные контрацептивы, высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ. Пациентка до обращения к кардиологу лекарственных препаратов не употребляла.

3. Заболевания, приводящие к развитию вторичной дислипидемии: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Исходя из лабораторных анализов, у нее отсутствовали холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек. Сахарный диабет может быть одной из причин дислипидемии.

Критериями сахарного диабета являются: глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при двух измерениях подряд, и/или гликозилированный гемоглобин HbA1C $\geq 6,5\%$, и/или глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л, глюкоза плазмы при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л. За весь период наблюдения у пациентки наблюдалось повышение глюкозы до 7,54 ммоль/л однократно. С целью исключения сахарного диабета выполнен глюкозотолерантный тест (глюкоза плазмы после нагрузки составила 7,4 ммоль/л) и определен HbA1C. Он составил 5,9%. Сахарный диабет был исключен.

4. Нарушения метаболизма, такие как гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга. Уровень ТТГ у пациентки П. 3,6 мкМЕ/мл (норма 0,3–4 мкМЕ/мл), что позволило исключить гипотиреоз. Критериями исключения синдрома Кушинга послужили отсутствие как внешних признаков: лунообразного лица с плеторической внешностью, тонких конечностей и пальцев, центрального типа ожирения с бычьим горбом, многочисленных угревидных высыпаний, мышечной атрофии, стрий, так и лабораторных показателей. У пациентки не было гипернатриемии, гиперкалиемии, гипергликемии при первичном обращении. Суточное выделение кортизола в моче составило 74 мкг/24 часа (норма 20–100 мкг/24 часа). Уровень кортизола в сыворотке в ранние утренние часы 17 мкг/дл (норма 5–25 мкг/дл). Однако имело место ожирение 1-й степени (ИМТ 30,9 кг/м²). Пациентка информирована о соблюдении диетических рекомендаций и необходимости снижения веса.

Таким образом, у пациентки дислипидемия могла носить смешанный характер: вторичный на фоне нарушения диеты и ожирения. В то же время согласно критериям Саймона Брума у пациентки П. подтвержден диагноз «Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия».

Медицинские вмешательства

Пациентке сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут, а также фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла 5/2,5/10 мг/сут и бисопролол 2,5 мг/сут для контроля ЧСС. В динамике 16.09.2020, через 1 мес. двойной гиполипидемической терапией, выявлено снижение ОХС до 6,5 ммоль/л, ЛПНП 4,0 ммоль/л, ТГ 3,42 ммоль/л. В связи с высоким уровнем ТГ и отсутствием целевых показателей на двойной гиполипидемической терапии добавлен фенофибрат 145 мг/сутки. В результате в липидограмме от 17.10.2020 ОХС 3,4 ммоль/л, ЛПНП 1,5 ммоль/л, ТГ 1,25 ммоль/л. Через 3 мес.,

18.01.2021, сохраняется положительная динамика: ОХС 3,0 ммоль/л, ЛПНП 1,4 ммоль/л, ТГ 1,59 ммоль/л. В связи с целевым уровнем ЛПНП у пациентки П. менее 1,8 ммоль/л доза розувастатина уменьшена до 10 мг/сут. В динамике в липидограмме от 20.02.2020 ОХС 4,3 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л. Принято решение о приеме розувастатина в дозе 15 мг/сутки. Наблюдалось повышение уровня глюкозы до 7,54 ммоль/л. Пациентке даны рекомендации по соблюдению диеты. В результате уровень глюкозы снизился до 6,19 ммоль/л, а затем до 5,8 ммоль/л.

Динамика и исходы

В дальнейшем на фоне тройной гиполипидемической терапии отклонений биохимических показателей от нормы не обнаружено. В динамике АД держалось на целевом уровне 128–133/75–82 мм рт. ст., ЧСС 68 в мин. Пациентка продолжала принимать розувастатин 15 мг/сутки, эзетимиб 10 мг/сутки, фенофибрат 145 мг/сутки, бисопролол и фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида и периндоприла 5/2,5/10 мг/сутки.

Прогноз

Благодаря медикаментозной терапии удалось достичь целевых уровней АД, ЧСС и показателей липидограммы. Это позволило откорректировать 4 из 7 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Остались два неизменяемых фактора риска: семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте и ранняя менопауза и один изменяемый: избыточная масса тела. Однако в связи с наличием 2 бессимптомных поражений органов-мишеней риск сердечно-сосудистых заболеваний остался высоким. Прогноз для пациентки в контексте ее здоровья, жизни, работы в целом благоприятный.

Мнение пациентки

Пациентка согласна выполнять рекомендации и работать над снижением веса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе широко обсуждается возможность совместного применения розувастатина и эзетимиба, повышающего эффективность терапии статинами. В хорошо разработанных клинических исследованиях розувастатин/эзетимиб был значительно более эффективен, чем монотерапия розувастатином (в том числе в двойной дозе розувастатина) в снижении уровня ХС ЛПНП и общего ХС у взрослых с гиперхолестеринемией. Кроме того, применение розувастатина/эзетимиба позволило значительно большему числу пациентов достичь рекомендуемого уровня ХС ЛПНП, чем монотерапия розувастатином [15].

Аддитивный эффект розувастатина и эзетимиба помогает достичь липидных целей у большого числа пациентов высокого риска, избегая при этом некоторых проблем безопасности, связанных с высокими дозировками интенсивной терапии статинами [16]. Вот почему в нашем случае мы стартовали с розувастатина 20 мг/сутки и эзетимиба 10 мг/сутки как комбинации, оказывающей потенцирующее гиполипидемическое действие. Однако данный прием не позволил достичь целевого уровня ТГ. Поэтому пришлось добавить фенофибрат. В литературе описаны положительные примеры применения розувастатина и фенофибрата. Так, их совместное применение у 150 жителей Москвы и Московской области со смешанной гиперлипидемией при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л привело к снижению от исходного уровня ТГ и ХС ЛПНП плазмы крови на 34,8 и 47,9% соответственно. При этом доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 и ≤ 1,7 ммоль/л составила 96,7 и 60,3% соответственно. Комбинированная терапия характеризовалась не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью [17]. Аналогичные данные получены индийскими исследователями. Наряду со снижением ХС ЛПНП и ТГ они отметили также значительный рост уровня ЛПВП [18]. При совместном использовании фенофибрата и статинов эффективность снижения уровня ТГ была значительно выше по сравнению с монотерапией одними статинами [19]. При этом из фибратов в комбинации со статинами предпочтение следует отдавать фенофибрату, поскольку при этом риск развития миопатии минимален². Обращалось внима-

ние на синергию плеiotропных эффектов этих препаратов. Положительное влияние на липидный спектр, уменьшение СРБ, улучшение эндотелиальной функции, а также снижение проявлений тревожно-депрессивного синдрома [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи представляют интерес достижением целевых показателей на фоне тройной гиполипидемической терапии без использования блокаторов PCSK9, что является достаточно дорогостоящей терапией.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом М. 06.01.2021, дата подписания пациентом П. 20.02.2021).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description in a medical journal, including its electronic version (signed by patient M. on 06.01.2021, by patient P. on 20.02.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478a–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj273
3. Editor's Note: Relates to: "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society". *Eur. Heart J.* 2020; 41(47): 4517. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa166
4. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
5. Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia — epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr. Ath-*

² Лупанов В.П. Профилактика атеросклероза и медикаментозное лечение больных со стабильной стенокардией (лекция для врачей). *Терапевт.* 2019; 1: 37–46.

- eroscler. Rep.* 2015; 17(2): 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5
6. McGowan M.P., Hosseini Dehkordi S.H., Moriarty P.M., Duell P.B. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013225. DOI: 10.1161/JAHA.119.013225
 7. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
 8. Allothman L., Zawadka M., Aljenedil S., Kajib M., Bewick D., Gaudet D., Hegele R.A., Lonn E., Nguoi D., Ruel I., Tsigoulis M., Singh N., Genest J., Gupta M. Prediction of Familial Hypercholesterolemia in Patients at High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Using a Recently Validated Algorithm. *CJC Open.* 2019; 1(4): 190–197. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.05.006
 9. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defeseche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
 10. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjaerg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Borén J., Catapano A.L., Defeseche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
 11. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu015
 12. Lan N.S.R., Martin A.C., Brett T., Watts G.F., Bell D.A. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2019; 51(2): 213–221. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.10.015
 13. Lui D.T.W., Lee A.C.H., Tan K.C.B. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J. Endocr. Soc.* 2020; 5(1): bvaa122. DOI: 10.1210/ijendo/bvaa122
 14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошвин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 15. Lamb Y.N. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20(4): 381–392. DOI: 10.1007/s40256-020-00421-1
 16. Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020; 21(5): 531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028
 17. Зубарева М.Ю., Сергиенко И.В., Горнякова Н.Б., Аншелес А.А., Драпкина О.М. Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2019; 4(37): 27–35. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003
 18. Barkate H., Patel P., Shah D., Vyas F. Comparison of Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Choline Fenofibrate to Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients of Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Open-label, Multicentre Clinical Trial in Indian Population. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 627–631. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_321_16
 19. Кудинов В.А., Захарова Т.С., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И. Фармакологические мишени коррекции дислипидемий. возможности и перспективы терапевтического использования. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(1): 66–83. DOI: 10.18097/PBMC20186401066
 20. Корягина Н.А., Желобов В.Г., Мелехова О.Б., Авдеев А.В., Корягин В.С. Клинический случай коморбидного пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. *The Scientific Heritage.* 2021; 60–2 (60): 34–37. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-34-37

REFERENCES

- Benn M., Watts G.F., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjærg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478a–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/eht273
- Editor's Note: Relates to: "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society". *Eur. Heart J.* 2020; 41(47): 4517. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa166
- Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
- Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia — epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17(2): 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5
- McGowan M.P., Hosseini Dehkordi S.H., Moriarty P.M., Duell P.B. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013225. DOI: 10.1161/JAHA.119.013225
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
- Allothman L., Zawadka M., Aljenedil S., Kajil M., Bewick D., Gaudet D., Hegele R.A., Lonn E., Ngui D., Ruel I., Tsigoulis M., Singh N., Genest J., Gupta M. Prediction of Familial Hypercholesterolemia in Patients at High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Using a Recently Validated Algorithm. *CJC Open.* 2019; 1(4): 190–197. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.05.006
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiesens E., Tybjærg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Borén J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
- Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/eht015
- Lan N.S.R., Martin A.C., Brett T., Watts G.F., Bell D.A. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2019; 51(2): 213–221. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.10.015
- Lui D.T.W., Lee A.C.H., Tan K.C.B. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J. Endocr. Soc.* 2020; 5(1): bvaa122. DOI: 10.1210/jeandso/bvaa122
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebirdzhe D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Lamb Y.N. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20(4): 381–392. DOI: 10.1007/s40256-020-00421-1
- Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020; 21(5): 531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028

17. Zubareva M.Y., Sergienko I.V., Gomyakova N.B., Ansheles A.A., Drapkina O.M. Results from long-term combination therapy statins with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2019; 4(37); 27–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003
18. Barkate H., Patel P., Shah D., Vyas F. Comparison of Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Choline Fenofibrate to Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients of Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Open-label, Multicentre Clinical Trial in Indian Population. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 627–631. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_321_16
19. Kudinov V.A., Zakharova T.S., Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Archakov A.I. Pharmacological Targets for Correction of Dyslipidemias. Opportunities and Prospects of Therapeutic Use. *Biochemistry*. 2018; 12(2): 96–113 (In Russ.). DOI: 10.1134/s1990750818020075
20. Koriagina N., Zhelobov V., Melekhova O., Avdeev A., Koriagin V. Clinical case of a comorbid patient with arterial hypertension and diabetes mellitus. *The Scientific Heritage*. 2021; 60–2 (60): 34–37 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-34-37

ВКЛАД АВТОРОВ

Чепурненко С.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шавкута Г.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Сафонова А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Chepurnenko S.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shavkuta G.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Safonova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чепурненко Светлана Анатольевна* — доктор медицинских наук; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог поликлиники Кардиохирургического центра государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Контактная информация: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; тел.: +7 (918) 507-28-93;

пер. Нахичеванский, д. 19, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Шавкута Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Сафонова Алина Владимировна — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Svetlana A. Chepurnenko* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University; Physician (cardiology), Outpatient Unit, Centre for Cardiac Surgery, Rostov Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Contact information: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; tel.: +7 (918) 507-28-93;

Nakhichevanskiy lane, 19, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Galina V. Shavkuta — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Alina V. Safonova — Laboratory Assistant, Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

НАДЕЖДА АВРААМОВНА ЮШКО. 110 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИЗВЕСТНОГО ОФТАЛЬМОЛОГА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА



Надежда Авраамовна Юшко (1911–1995) родилась в г. Екатеринодаре (ныне — г. Краснодар) 26-го (13-го по старому стилю) февраля 1911 года в семье ветеринарного врача и учительницы. Любовь к медицине зародилась в ней еще в детские годы. В 1929 году после окончания средней школы поступила в Кубанский медицинский институт имени Красной Армии. Студентка Надежда Юшко — волейболистка, «Ворошиловский стрелок», член студенческого научного кружка кафедры глазных болезней у профессора С.В. Очаповского — видного советского и российского офтальмолога, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РСФСР, основателя школы офтальмологов Кубани. Под руководством профессора С.В. Очаповского Юшко Надежда Авраамовна подготовила дипломную работу (выпускники института тогда защищали дипломы): «Внутриглазное давление, регулирующие его факторы и патологические изменения».

После окончания Кубанского медицинского института имени Красной Армии Н.А. Юшко с 1934 года работала по распределению в Средней Азии (г. Термез) окулистом на амбулаторном приеме, заведующей глазным отде-

лением на 25 коек, далее, на протяжении трех лет, — в г. Ашхабаде, в Туркменском республиканском трахоматозном институте — заведующей амбулаторным, затем стационарным отделением, младшим научным сотрудником. До окончания Великой Отечественной войны Надежда Авраамовна трудилась в Марыйском областном глазном диспансере и окулистом в эвакогоспитале.

После возвращения в Краснодар с 1945 года Н.А. Юшко осуществляла профессиональную деятельность в глазных отрядах по борьбе с трахомой, организованных в свое время профессором С.В. Очаповским. Активную лечебную работу с полувековым профессиональным путем Надежда Авраамовна продолжила в Кубанском медицинском институте имени Красной Армии, работая ассистентом, доцентом, заведующей кафедрой (1965–1981), вторым профессором и профессором-консультантом кафедры глазных болезней.

В 1956 году Надежда Авраамовна защитила кандидатскую диссертацию на тему лечения трахомы сульфидином, а в 1971 году — докторскую диссертацию по новому виду кератопластики (послойно-сквозной пересадке роговицы).

Профессор Н. А. Юшко является автором около 120 научных работ, имеет патенты на изобретение и три авторских свидетельства. Разработала и внедрила операцию послойно-сквозной кератопластики, инструменты для этой операции, включая зажим-держатель и трепаны, заслужившие бронзовую медаль ВДНХ. Внедрила использование для кератопластики консервированного донорского материала из роговиц мертворожденных; применила сульфидин в лечении трахомы. Надежда Авраамовна уделяла большое внимание изучению связи заболеваний глаз с общими болезнями организма (туберкулез, сифилис, авитаминозы, болезни крови и пр.); разработала вопросы лечения трахомы сульфидином; предложила классификацию бельма, первичной и вторичной глауком; занималась вопросами клиники и лечения травм глаз (учебное пособие), неотложной помощи в офтальмологии (два учебных пособия); предложила комплекс лечебных реанимационных мероприятий при тяжелых химических ожогах глаз; флуоресцеиновую пробу для выявления лимфатических сосудов конъюнктивы и эписклеры глаза.

В 1965–1983 годы Н. А. Юшко была главным внештатным офтальмологом Краснодарского краевого отдела здравоохранения. С 1965 года в течение 30 лет — бессменный председатель правления Краснодарского отделения Всероссийского научного медицинского общества офтальмологов. В течение многих лет являлась членом правления Всероссийского и Всесоюзного научных медицинских обществ офтальмологов. Организовала проведение четырех научно-практических конференций офтальмологов с участием известных ученых из всех регионов страны, три из которых посвящены памяти ее наставника профессора С. В. Очаповского.

Очень значима педагогическая работа Надежды Авраамовны по подготовке офтальмологических кадров. Ею воспитано большое число окулистов, рассеянных по всей территории нашей огромной страны и за рубежом, которые всегда

с искренней благодарностью вспоминают своего учителя.

Огромный талант офтальмохирурга, колоссальная работоспособность, многогранность личности, стремление к познанию новых навыков всегда привлекали к Надежде Авраамовне молодежь, а неистребимая тяга к генерации научных идей помогли внести значительный вклад в развитие офтальмологической помощи на Кубани. Под ее научным руководством выполнены шесть кандидатских и одна докторская диссертации. Надежда Авраамовна всегда пользовалась заслуженным авторитетом среди офтальмологов страны, коллег, учеников и пациентов.

За достойный более чем полувековой труд профессор отмечена рядом государственных наград. Она была человеком открытым и щедрым, глубоко порядочным, трудолюбивым и преданным своему делу. Ученики и преемники Надежды Авраамовны с большой признательностью и особым пиететом вспоминают ее светлое имя и свято чтут традиции своего учителя.

Жизненный, профессиональный и творческий путь Н. А. Юшко — яркий пример для многих поколений офтальмологов и всех врачей. Специалисты в области офтальмологии Кубани и других регионов России, воспитанники и последователи Надежды Авраамовны с честью продолжают дела своих славных предшественников.

От лица коллектива федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия):

Сахнов Сергей Николаевич — заведующий кафедрой глазных болезней, к. м. н., доцент

От лица учеников:

Каленич Лира Александровна — к. м. н., доцент

