

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
29
Vol.

№ 1, 2022



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 29, № 1, 2022

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. 29, #1, 2022

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 «Пенинсула», 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 Уэилл 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-Петербург, 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 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-Петербург, 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:	17.02.2022

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:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
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 February 2022

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- С.Н. Алексеев, С.В. Губарев, Д.А. Любченко, А.Н. Редько
Современное состояние и динамика распространенности алкоголь-ассоциированной
наркопатологии: ретроспективное исследование 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- В.В. Горбань, В.С. Меньших, Е.В. Горбань
Гендерные и возрастные особенности пищевого поведения городского населения
с риском развития хронических неинфекционных заболеваний: наблюдательное
когортное исследование 32

- Н.В. Трембач
Влияние мониторинга биспектрального индекса на частоту критических инцидентов
у пациентов высокого риска: рандомизированное контролируемое исследование 48

- И.Б. Уваров, Д.Д. Сичинава, А.М. Мануйлов
Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного
распространенного послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное
нерандомизированное клиническое исследование 62

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Е.Ю. Бирик, Д.С. Кривоколыско, Г.А. Батищева, А.А. Самокиш, Ю.С. Венидиктова,
А.В. Мязина, А.А. Панков, К.А. Фролов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско
Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств
с противовоспалительной активностью: рандомизированное
контролируемое исследование 77

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- М.А. Барабанова, Ю.А. Цымбал, Е.Ю. Ефименко, Т.А. Петропавловская, И.А. Величко
Острая перемежающаяся порфирия во взрослой практике: клинический случай 96

- И.Н. Бондаренко
Ультразвуковая диагностика нейропатии после косметологических инъекционных процедур:
клинические случаи 108

- А.В. Бурлуцкая, Н.В. Савельева, Г.В. Науменко
Мукополисахаридоз IVA типа у детей: клинические случаи 119

EDITORIAL

- Sergey N. Alekseenko, Stanislav V. Gubarev, Dmitry A. Lyubchenko, Andrey N. Redko**
Current state of prevalence and dynamics of alcohol-associated narcopathology:
a retrospective study 14

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Vitaliy V. Gorban, Valeriya S. Menshikh, Elena V. Gorban**
Gender and age-specific eating behaviour in urban populations at risk of chronic
noncommunicable diseases: an observational cohort study 32

Nikita V. Trembach

- Impact of bispectral index monitoring on critical incidents rate in high-risk patients:
a randomised controlled trial 48

Ivan B. Uvarov, David D. Sichinava, Alexander M. Manuilov

- Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary
postoperative diffuse peritonitis: a prospective comparative non-randomised clinical trial 62

Elena Yu. Bibik, Dmitriy S. Krivokolysko, Galina A. Batishcheva, Anna A. Samokish, Yuliya S. Venidiktova, Anna V. Myazina, Andrey A. Pankov, Konstantin A. Frolov, Viktor V. Dotsenko, Sergey G. Krivokolysko

- Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies:
a randomised controlled trial 77

CLINICAL CASES

Marianna A. Barabanova, Yuliya A. Tsymbal, Ekaterina Yu. Efimenko, Tatiana A. Petropavlovskaya, Ivan A. Velichko

- Acute intermittent porphyria in adults: a clinical case 96

Igor N. Bondarenko

- Ultrasonic diagnosis of cosmetic injectable-induced neuropathy: Clinical cases 108

Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savel'eva, Galina V. Naumenko

- Mucopolysaccharidosis type Iva in children: Clinical cases 119

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ НАРКОПАТОЛОГИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С. Н. Алексеенко, С. В. Губарев*, Д. А. Любченко, А. Н. Редько

*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*

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность наркологических заболеваний, вызванных злоупотреблением алкоголем, в популяции имеет высокий уровень социальной значимости. Особая роль данного показателя связана как с возможностью косвенной оценки уровня и качества жизни населения, доступностью и эффективностью наркологической медицинской помощи, так и с возможностью построения качественных прогностических моделей развития социальной и экономической жизни общества. Бремя алкоголь-ассоциированной наркопатологии характеризуется неоднозначностью оценок его распространенности как в масштабах Российской Федерации (РФ), так и на международном уровне.

Цель исследования — определить особенности динамики показателей распространенности наркологической заболеваемости, обусловленной злоупотреблением алкоголем, населения Краснодарского края за 2000–2020 гг.

Методы. В ретроспективное описательное исследование были включены данные официальных форм федерального статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» (форма № 11) по Краснодарскому краю за 2000–2020 гг., характеризующие частоту повторной регистрации наркологических заболеваний, обусловленных употреблением алкоголя. Критерием включения являлся факт установленного наркологического расстройства среди населения всех возрастных групп. Основными показателями настоящего исследования являлись региональные значения распространенности алкогольных психозов, синдрома зависимости от алкоголя и его пагубного употребления в зависимости от гендерных, территориальных и возрастных признаков.

Результаты. Тренды распространенности наркологической патологии, вызванной алкоголем, в Краснодарском крае носили более благоприятный характер, чем в Южном федеральном округе (ЮФО) и по РФ. Темпы снижения среди мужского населения (22,1 раза) были значительно выше по сравнению с женским (3,0 раза). Сохранилось преобладание показателей распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии в городах над сельскими территориями. При этом темпы убыли были выше в сельской местности по сравнению с городами. На протяжении всего изучаемого периода лидирующей группой по частоте общей заболеваемости наркологической патологией, вызванной алкоголем, а также отдельно в отношении алкогольных психозов и синдрома зависимости от алкоголя являлись лица 40–59 лет. Для населения 20–39 лет были характерны самые высокие значения пагубного употребления алкоголя.

Заключение. Выявленные закономерности динамики официальной регистрации распространенности алкогольной наркологической патологии есть результат мультифакторного влияния. Изменения были обусловлены как совершенствованием организационных

механизмов оказания наркологической помощи в рамках программы государственных гарантий, результатами федеральных и краевых профилактических программ, достижениями современной фармакотерапии, региональными демографическими особенностями, так и являлись следствием недоучета наркологических алкоголь-ассоциированных заболеваний по причине отсутствия строгой вертикальной системы статистической регистрации на уровне медицинских организаций всех форм собственности.

Ключевые слова: распространенность, алкоголь-ассоциированная наркологическая патология, алкогольный психоз, синдром зависимости от алкоголя, употребление алкоголя с вредными последствиями, Краснодарский край

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Губарев С.В., Любченко Д.А., Редько А.Н. Современное состояние и динамика распространенности алкоголь-ассоциированной наркопатологии: ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-14-31>

Поступила: 23.11.2021

Принята после доработки: 10.12.2021

Опубликована: 25.02.2022

CURRENT PREVALENCE AND DYNAMICS OF ALCOHOL-ASSOCIATED DRUG PATHOLOGY: A RETROSPECTIVE STUDY

Sergey N. Alekseenko, Stanislav V. Gubarev*, Dmitry A. Lyubchenko, Andrey N. Redko

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

ABSTRACT

Background. The population prevalence of alcohol abuse-associated drug-related diseases bears high social impact. This indicator holds special value both as a potential indirect estimator of the quality of life, availability and efficiency of drug addiction treatment, as well as parameter for qualitative prognostic models of social and economic development. The burden of alcohol-associated drug diseases is typically ambiguous in prevalence estimation, both across Russian Federation and worldwide.

Objectives. A study of the alcohol abuse-associated drug-related morbidity prevalence in Krasnodar Krai for period 2000–2020.

Methods. A retrospective descriptive study included legal-paper data of the “Information on Drug-Related Disorders” federal statistics survey (Form 11) of Krasnodar Krai, years 2000–2020, describing the re-registration rate of alcohol use-associated drug disorders. The inclusion criterion was an established drug-related disease among all age cohorts. The main study indicators were regional prevalence values of alcoholic psychosis, alcohol dependence syndrome and harmful alcohol use relative to gender, area and age.

Results. Prevalence trends in alcohol use-related drug pathology were more favourable in Krasnodar Krai over Southern Federal District and country-wide. The decline rate among males was significantly higher (22.1-fold) vs. the female population (3.0-fold). The prevalence of alcohol use-related drug pathology remained higher in urban vs. rural areas, with higher rural vs. urban decline rates. Over the entire study period, the 40–59 years-age population was leading by the incidence of overall alcohol use-related drug pathology and, separately, of alcoholic psychosis and alcohol dependence syndrome. Highest harmful alcohol use values were registered for 20–39-year population.

Conclusion. The revealed dynamics of legal-registered alcoholic drug pathology prevalence has a multifactorial origin. The changes are conditioned by improvement in the narcological aid institutional regulation within the state guarantee programme, federal and regional preventive measures, current progress in drug therapy, regional demography, as well as underreporting of alcohol-associated drug diseases due to a missing strict vertical statistic registration at the level of any-type medical institutions.

Keywords: prevalence, alcohol-associated drug pathology, alcoholic psychosis, alcohol dependence syndrome, harmful alcohol use, Krasnodar Krai

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

For citation: Alekseenko S.N., Gubarev S.V., Lyubchenko D.A., Redko A.N. Current state of prevalence and dynamics of alcohol-associated narcopathology: a retrospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-14-31>

Submitted: 23.11.2021

Revised: 10.12.2021

Published: 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Стратегические вызовы современного общества, потенцированные беспрецедентной эпидемиологической ситуацией и ограничительными мероприятиями, а также отраженная в обществе цикличность подъемов и спадов в мировой экономике создают и возрождают адресные ведомственные задачи [1–9]. Одним из таких направлений для системы здравоохранения в области национальной безопасности¹ является запрос на сохранение здоровья населения и увеличение средней продолжительности жизни в стране² [1, 2, 10, 11]. Это в числе других инструментов требует создания межрегиональной базы лучших практик организации охраны здоровья для трансляции положительного опыта изменения показателей, характеризующих здоровье населения³.

В этой связи актуальным является научно-прикладной поиск скрытых резервов и точек воздействия для пролонгации количества лет здоровой жизни, снижения частоты развития социально значимых и других хронических заболеваний и преждевременной смертности, в том числе экономически и социально активного населения, изучение равномерности распределения материальных благ и доступности первичной медико-санитарной и профильной специализированной медицинской помощи населению и оценка их вклада в решение обозначенных задач [12–20]. Одной из ключевых проблем здоровьесбере-

жения в масштабе страны является снижение алкоголизации населения. Распространенность заболеваний наркологического профиля, вызванных алкоголем, остается одним из наиболее ярких индикаторов профилактической медицинской и межведомственной деятельности, а также качества организации диспансерной работы в отношении зарегистрированных случаев обозначенной патологии [12, 13, 17–25].

Цель исследования — определить особенности динамики показателей распространенности наркологической заболеваемости, обусловленной злоупотреблением алкоголем, населения Краснодарского края за 2000–2020 гг.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное аналитическое описательное исследование.

Условия проведения исследования

Анализ полученных данных проводился на базе кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, кафедры профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии и кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

¹ Указ Президента Российской Федерации от 2 июля 2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

² Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

³ Европейское региональное бюро ВОЗ. Сделать Европейский регион ВОЗ более безопасным: успехи в реализации политики в отношении контроля над алкогольной продукцией, 2010–2019 гг. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, 2021. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2021/making-the-european-region-safer-developments-in-alcohol-control-policies,-20102019-2021>

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Настоящее исследование проведено в период с 2019 по 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основным критерием соответствия пациентов в изучаемой группе выступал факт установленного диагноза психического и поведенческого расстройства, связанного с употреблением алкоголя: алкогольные психозы (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6, F10.73, 75, 81, 91), синдром зависимости от алкоголя (F10.2, 3, F10.70–72, 74, 82, 92), пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя (F10.1) в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 10-го пересмотра.

Анализ случаев распространенности вышеобозначенных наркологических расстройств проводился на основании данных отчетной формы 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами»⁴ за период 2000–2020 гг.

Критерии не включения

Отсутствие зарегистрированного диагноза наркологического расстройства, ассоциированного с употреблением алкоголя, у пациентов, обращающихся в психоневрологические медицинские организации.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Основными показателями данного исследования являлись значения распространенности психических и поведенческих расстройств, вызванных алкоголем в Краснодарском крае за 2000–2020 гг.: алкогольных психозов (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6, F10.73, 75, 81, 91), синдрома зависимости от алкоголя (F10.2, 3, F10.70–72, 74, 82, 92), пагубного (с вредными последствиями) употребления алкоголя (F10.1) в зависимости от пола, территории проживания пациентов (городская, сельская местность), возрастных групп, используемых в форме № 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами».

В настоящем исследовании были проанализированы показатели распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии (НААП), психотических расстройств, связанных с употреблением алкоголя, — алкогольных психозов (АП), синдрома зависимости от алкоголя — алкоголизма (СЗА), употребления алкоголя

с вредными последствиями (УАВП). Полученные значения сопоставлялись с уровнем распространенности заболеваний, обусловленных употреблением психоактивных веществ в общем (ПАВ общ). Определены особенности динамики гендерных, по возрасту и территориально-связанных показателей болезненности наркологическими заболеваниями, связанными с алкоголем, в Краснодарском крае за 2000–2020 гг.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы измерения целевых показателей

Оценка динамики основных изучаемых показателей распространенности проводилась на основе рассчитанных показателей наглядности (в %). При сопоставлении значений показателей за одни и те же промежутки в зависимости от пола и признака проживания в городской или сельской местности использовался показатель соотношения.

Выявление общих трендов распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии, а также анализ изменения показателей среди отдельных нозологических единиц строились на основе периодических пятилетних срезов между крайними точками периода наблюдения, что позволило максимально снизить перегруженность информационного поля представленного материала.

Полученные данные были занесены в таблицы и построены графические изображения в виде линейных диаграмм.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности пациентов с установленным диагнозом психического и поведенческого расстройства, связанного с употреблением алкоголя: алкогольных психозов (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6, F10.73, 75, 81, 91), синдрома зависимости от алкоголя (F10.2, 3, F10.70–72, 74, 82, 92), пагубного (с вредными последствиями) употребления алкоголя (F10.1) в соответствии с МКБ 10-го пересмотра.

Статистические методы

Были рассчитаны интенсивные (ИП), экстенсивные (ЭП) показатели первичной заболева-

⁴ Приказ Росстата от 16.10.2013 г. № 410 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения наркологическими расстройствами».

емости и распространенности, показатели наглядности (ПН) и соотношения (ПС), а также проведена оценка достоверности различий статистических величин по критерию Стьюдента. Накопление первичной информации, ее обработка, а также визуализация контента на основе полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика группы исследования

При сплошном исследовании в популяции Краснодарского края в динамике за 2000–2020 гг. были проанализированы данные об официально зарегистрированных 2141877 случаях психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ в целом (F10-F19), в том числе о 1555256 случаях превалентности заболеваний, обусловленных алкоголем. В число нозологических единиц, выделенных к изучению, вошли данные о 28510 эпизодах алкогольных психозов (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6, F10.73, 75, 81, 91), 1223304 первично и повторно зарегистрированных обращениях по поводу синдрома зависимости от алкоголя (F10.2,3, F10.70–72, 74, 82, 92), а также 303442 диагностированных случаях употребления алкоголя с вредными последствиями (F10.1).

Таким образом, нозологический дизайн исследования позволил включить 1312959 случаев наркологических алкоголь-атрибутивных расстройств среди мужчин и 242297 — у женщин. Абсолютные значения числа случаев регистрации наркологических заболеваний, связанных с алкоголем, среди жителей городской и сельской местности Краснодарского края составили 874173 и 681083 соответственно. В разрезе возрастных групп пациентов с обозначенными наркологическими расстройствами лица в возрасте 0–14 лет составили 2079 случаев, 15–17 лет — 18889, 18–19 лет — 20245, 20–39 лет — 673946, 40–59 лет — 738978, 60 лет и старше — 85795.

Популяция населения региона в период с 2000 по 2020 г. характеризовалась поступательным приростом. Число постоянных жителей Краснодарского края в изучаемом периоде варьировало от 4969875 до 5675462 и составляло в среднем 5262308 человек.

Основные результаты исследования

В целом за период с 2000 по 2020 г. абсолютное число лиц, регистрируемых на конец каждого года, с диагнозом наркологического заболевания, обусловленного алкоголем, сократилось в Красно-

дарском крае в 4,8 раза, со 100033 до 21022 человек. При этом численность населения региона увеличилась на 676804 человека, или на 13,5%. Гендерное распределение пациентов с обозначенной группой нозологических состояний характеризовалось сокращением превалирования мужского контингента по отношению к женскому с 7,5 раза в 2000 году до 3,7 раза в 2020 году. За изучаемый период показатель болезненности НААП претерпел снижение в 5,4 раза ($p < 0,01$) (рис. 1).

Показатель частоты регистрации случаев общей заболеваемости всеми наркологическими расстройствами, вызванными потреблением психоактивных веществ, в Краснодарском крае снизился в 5,1 раза, с 362,4 до 40,7 на 100000 населения ($p < 0,01$). В то же время кратность снижения показателя общей заболеваемости, связанной с потреблением ПАВ, при исключении причин, обусловленных алкоголем, составила 4,0 раза, с уровня 2578,5 до 506,0‰ ($p < 0,01$). Удельный вес пациентов с наркологической патологией, связанной с алкоголем, от общего числа зарегистрированных заболеваний, обусловленных ПАВ, в 2000 году составлял 77,6%, а к 2020 году снизился до 73,2% ($p < 0,01$).

Сравнение динамических рядов, характеризующих заболеваемость и распространенность ассоциированных с алкоголем патологических состояний наркологического профиля, указывало на сонаправленность трендов в пределах изучаемого периода (рис. 2). При этом частота регистрации повторных случаев и хронических форм обозначенной группы заболеваний имела более плавную динамику и менее выраженный размер суммарной убыли. Так, с 2000 по 2008 г. распространенность наркологической алкогольной патологии в Краснодарском крае характеризовалась незначительными колебательными изменениями в пределах 3,1% ($p > 0,05$), сменившимися устойчивым снижением в течение остального изучаемого периода. Это обеспечило описанное ранее в данной статье статистически значимое снижение с 2001,2 до 370,4‰ ($p < 0,01$).

Изменения частоты впервые зарегистрированных наркологических заболеваний, связанных с алкоголем, в регионе носили несколько отличный характер. Прирост в интервале 2000–2002 гг. на 11,5%, сменившийся с 2003 года стойким трендом снижения, позволил к концу изучаемого периода зарегистрировать общую убыль относительно начального уровня 221,0‰ в 16,4 раза ($p < 0,01$), а применительно к максимальному значению — в 18,3 раза ($p < 0,01$). Необходимо также отметить, что динамическая картина первичной и общей заболеваемости НААП имеет

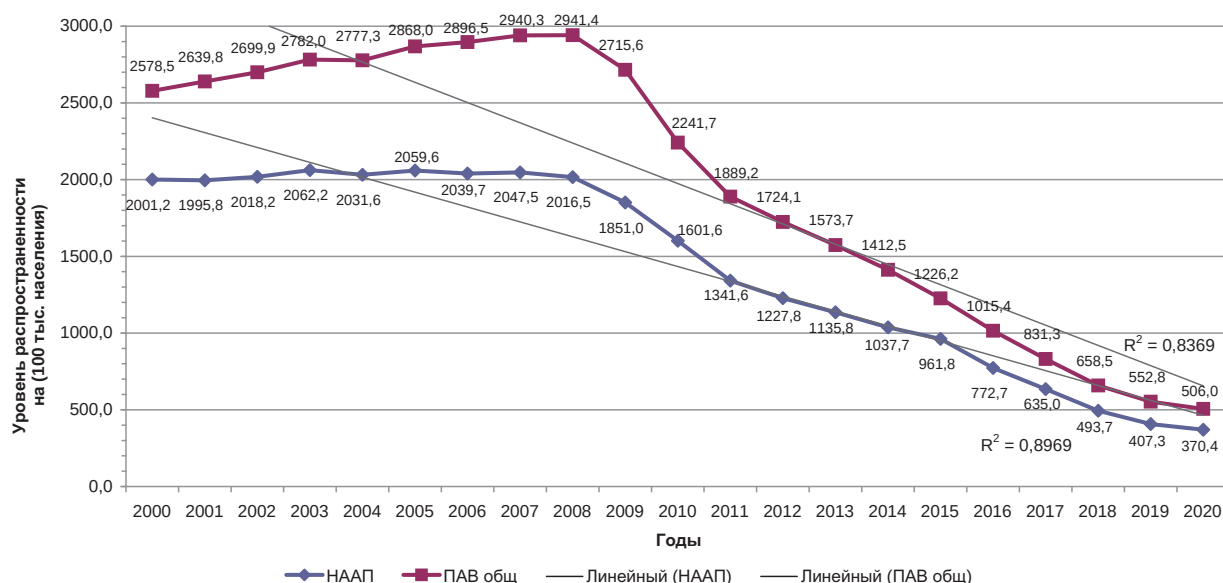


Рис. 1. Динамика распространенности наркологических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в целом и заболеваний, обусловленных злоупотреблением алкоголем. Краснодарский край. 2000–2020 гг. На 100 000 населения.

Fig. 1. Prevalence dynamics of drug disorders in overall psychoactive-substance and alcohol abuse. Krasnodar Krai, 2000–2020, per 100,000 population.

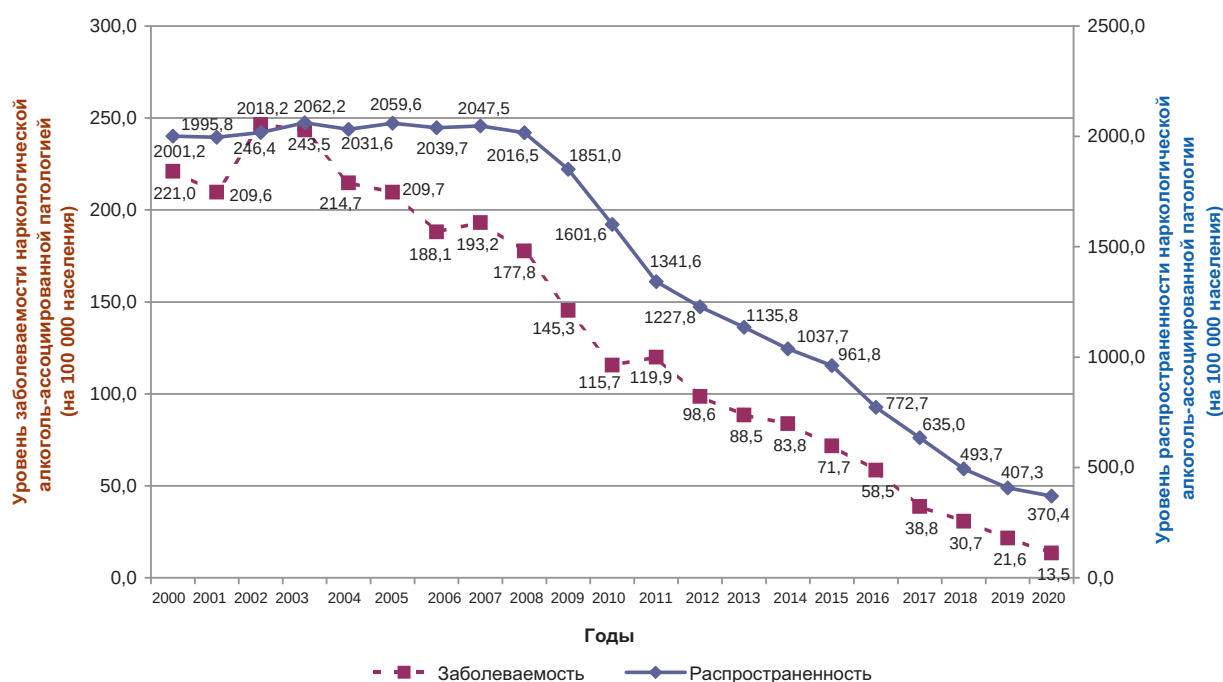


Рис. 2. Сравнение динамики заболеваемости и распространенности наркологических заболеваний, обусловленных злоупотреблением алкоголем. Краснодарский край. 2000–2020 гг. На 100 000 населения.

Fig. 2. Comparative morbidity and prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Krasnodar Krai, 2000–2020, per 100,000 population.

хронологическое сходство изменений с показателями смертности от причин, обусловленных злоупотреблением алкоголем, описанными нами ранее [14].

Предметом отдельного рассмотрения являлся структурный нозологический анализ и выявление частных особенностей динамики распространенности патологических состояний наркологического профиля, обусловленных злоупотреблением алкоголем.

В течение изучаемого периода частота регистрации обращений за наркологической помощью в связи со случаями болезненности, связанными с алкогольными психозами, синдромом зависимости от алкоголя, употреблением алкоголя с вредными последствиями, значительно снизилась (табл. 1).

Показатель зарегистрированной превалентности алкогольных психозов в регионе в 2019 году находился на уровне 2,3‰, что в 17,1 раза ниже уровня 2000 года ($p < 0,01$). Аналогичный показатель по Южному федеральному округу за 2005–2019 гг. показал снижение в 3,1 раза, до 17,9‰ ($p < 0,01$). В масштабе страны распространенность АП исходно имела более высокие значения, схожую по направленности динамику, однако темпы изменений были менее выражены, чем на других изучаемых уровнях (снижение в 2,4 раза; $p < 0,01$).

Уровень болезненности синдромом зависимости от алкоголя при всех вариантах масштабирования анализа был наиболее высоким. В течение двадцати рассматриваемых лет в регионе этот показатель снизился с 1551,0 до 319,6‰ (4,9 раза; $p < 0,01$). Статистика по ЮФО позволила констатировать снижение в 1,8 раза ($p < 0,01$). На федеральном уровне заболеваемость

алкоголизмом в 2000 г. составляла 1543,2‰, что не являлось достоверно отличным от аналогичного регионального значения. За 2000–2019 гг. убыль показателя по России в целом составила 1,8 раза ($p < 0,01$).

Распространенность употребления алкоголя с вредными для здоровья последствиями в обозначенном периоде на уровне региона претерпела снижение с 411,0 до 85,4‰ (4,8 раза; $p < 0,01$). По ЮФО убыль составила 3,0 раза ($p < 0,01$). При сопоставительном межуровневом анализе можно отметить, что исходные значения по краю, федеральному округу и стране в целом были схожими, но более низкие темпы снижения по РФ обусловили убыль показателя в 2,8 раза ($p < 0,01$).

Динамика распространенности наркологических заболеваний, обусловленных злоупотреблением алкоголем, в Краснодарском крае в гендерном аспекте в период с 2000 по 2020 г. была более выражена в мужской популяции (рис. 2).

Для мужчин, при исходном значении болезненности НААП 3787,5‰ в 2000 г., в течение изучаемых лет уровень снизился до 171,4‰ (в 22,1 раза; $p < 0,01$). В женской популяции края уровень общей наркологической заболеваемости, вызванной алкоголем, с 2000 до 2008 г. вырос до 592,1‰ (в 1,3 раза; $p < 0,01$), а в целом за 2000–2020 гг. снизился в 3,0 раза, с исходного значения 440,5 до 146,5‰ ($p < 0,01$). В результате более выраженная убыль показателя среди мужского контингента обусловила изменение соотношения по полу с 1:8,6 в 2000 г. до 1:4,3 в 2020 г. для женщин и мужчин соответственно.

Распространенность наркологической алкоголь-ассоциированной патологии в гендерном аспекте характеризовалась трендом снижения

Таблица 1. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Краснодарский край, Южный федеральный округ и Российская Федерация в целом. Оба пола. 2000–2019 гг.

Table 1. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Krasnodar Krai, Southern Federal District and Russian Federation total, both genders, 2000–2019

Годы	Алкогольные психозы			Синдром зависимости от алкоголя			Употребление алкоголя с вредными последствиями		
	КК	ЮФО ¹	РФ	КК	ЮФО ¹	РФ	КК	ЮФО ¹	РФ
2000	39,3	-	75,1	1551,0	-	1543,2	411,0	-	378,2
2005	47,4	55,0	93,8	1590,6	1249,7	1560,5	421,6	407,5	387,9
2010	30,6	40,2	70,9	1338,5	1363,9	1407,2	232,6	305,9	335,1
2015	7,7	20,0	45,5	718,6	963,2	1128,7	235,6	227,7	246,7
2019	2,3	17,9	30,8	319,6	693,4	842,5	85,4	134,4	136,3

Примечание: ¹ Южный федеральный округ был образован 13 мая 2000 г., данных за указанный год в доступных официальных источниках не найдено.

Note: ¹ Southern Federal District was instated on 13 May 2000, legal data unavailable for this year.

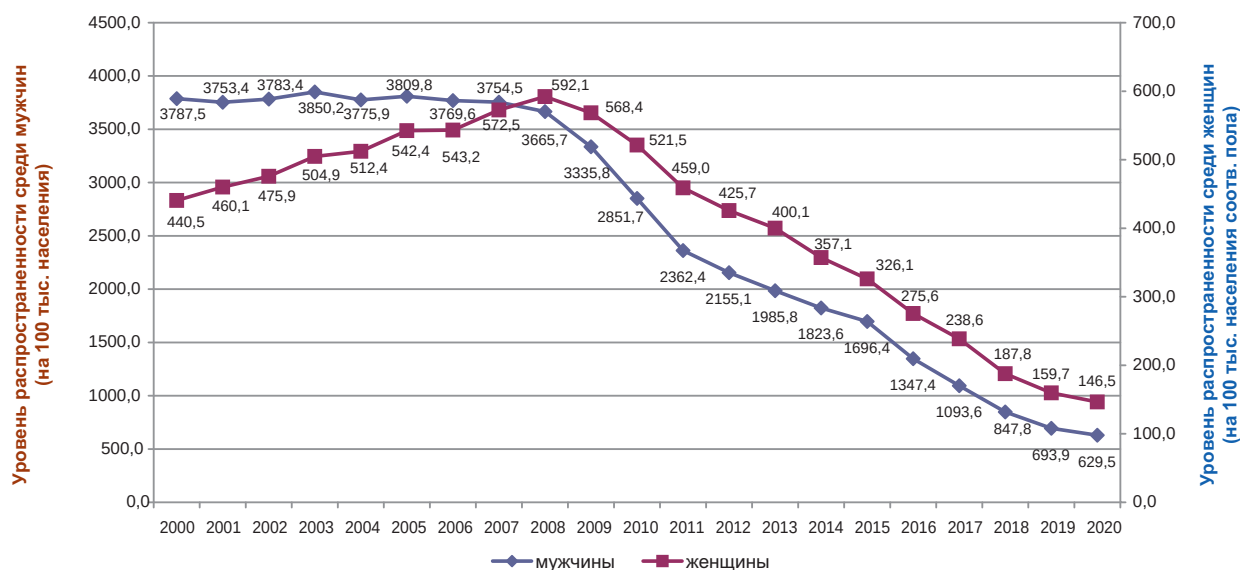


Рис. 3. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. Краснодарский край. 2000–2020 гг. По полу. На 100 000 населения соответствующего пола.

Fig. 3. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Krasnodar Krai, 2000–2020, by gender, per 100,000 gender population.

Таблица 2. Динамика зарегистрированной гендерной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Table 2. Legal gender prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Krasnodar Krai, 2000–2020

Годы	Алкогольные психозы				Синдром зависимости от алкоголя				Употребление алкоголя с вредными последствиями			
	М		Ж		М		Ж		М		Ж	
	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН
2000	73,6	100,0	9,3	100,0	2902,3	100,0	370,4	100,0	811,7	100,0	60,8	100,0
2005	87,8	119,3	12,3	132,3	2903,2	100,0	452,9	122,3	818,9	100,9	77,2	127,0
2010	54,6	74,2	9,9	106,5	2365,5	81,5	450,9	121,7	431,6	53,2	60,6	99,7
2015	14,1	19,2	2,1	22,6	1234,0	42,5	272,5	73,6	448,3	55,2	51,5	84,7
2020	2,6	3,5	0,6	6,5	491,2	16,9	124,6	33,6	135,7	16,7	21,3	35,0

по всем регистрируемым нозологическим единицам (табл. 2). Среди мужчин снижение уровня АП-превалентности за изучаемый отрезок времени составило 96,5%, с 73,6 до 2,6 случаев на 100 000 населения данного пола ($p < 0,01$). В женской популяции региона этот показатель в 2020 г. достиг 0,6 против 9,3‰ в 2000 г., что эквивалентно убыли на 93,5% ($p < 0,01$). Соотношение по полу среди пациентов с АП за 2000–2020 гг. изменилось с 1:7,9 до 1:4,3 для женщин и мужчин соответственно.

Уровень распространенности СЗА в мужской популяции за исследуемый период снизился с 2902,3 до 491,2‰ (83,1%; $p < 0,01$). Среди женского населения динамика была менее выраженной — с 370,4 до 124,6‰ (66,4%; $p < 0,01$).

Таким образом, если в 2000 году в Краснодарском крае на 1 женщину с диагностированным синдромом зависимости от алкоголя приходилось 7,8 мужчины с таким же диагнозом, то в 2020 году эта пропорция стала 1:3,9 соответственно.

Рассмотрение гендерной картины распространенности УАВП позволяет констатировать, что в начале изучаемого периода соотношение мужчин и женщин составляло 13,4:1 соответственно. Далее показатель превалентности УАВП мужского населения, несмотря на незначительные колебания, снижался, обеспечив в 2020 году уровень 135,7‰, что в 6,0 раза ниже исходной величины ($p < 0,01$). Динамика среди женщин носила иной характер. Прирост болезненности

обозначенной нозологией на 27,0% от исходного уровня 60,8‰ к 2005 году сменился стойкой убылью значений. Это обусловило снижение показателя в 2020 году до 21,3‰, что на 65,0% ниже начального и на 83,2% ниже максимального в изучаемом периоде уровня ($p < 0,01$). Таким образом, соотношение мужчин и женщин среди пациентов с УАВП снизилось до 6,4:1 соответственно.

Структурное распределение общей заболеваемости наркологическими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, в зависимости от признака проживания в городской или сельской местности Краснодарского края, показало различия динамики и соотношения показателей в зависимости от конкретной нозологии (табл. 3).

Уровень распространенности алкогольных психозов среди городских жителей был исходно в 1,8 раза выше, чем в сельской местности ($p < 0,01$). Положительный вектор развития ситуации обусловил снижение АП-превалентности населения городских территорий в 2020 году до 2,2‰, что в 22,5 раза ниже исходного значения ($p < 0,01$). Среди жителей сельских территорий края суммарная убыль в изучаемом периоде оказалась более выраженной и составила 38,4 раза ($p < 0,01$). В связи с этим соотношение жителей городской и сельской местности Краснодарского края, которым первично или повторно был установлен диагноз АП, претерпело смещение до 2,8:1 соответственно.

Показатель болезненности, характеризующий синдром зависимости от алкоголя, в 2000 году среди городского и сельского населения региона был практически идентичным и составлял соответственно 1568,7 и 1530,9‰ ($p > 0,05$). При этом общий для обеих территорий тренд снижения показателей распространенности СЗА был более выраженным среди сельского населе-

ния региона. В городской местности в 2020 году частота регистрации СЗА составила 348,2‰, что на 77,8% ниже начального уровня ($p < 0,01$), а в сельской — 228,0‰, что ниже уровня 2000 года на 85,1% ($p < 0,01$).

Превалирование зарегистрированной распространенности пагубного потребления алкоголя среди населения городской местности Краснодарского края в 2000 году составляло 1,4:1. Однако темп убыли в сельской местности был незначительно выше, обусловив снижение в 2020 году на 83,1% ($p < 0,01$), в то время в городской — на 81,4% ($p < 0,01$) от исходного уровня внутри каждой территории.

Рассмотрение повозрастных показателей распространенности НААП проводилось для возрастных групп 0–19, 20–39, 40–59 и 60 лет и старше.

На протяжении 2000–2020 гг. наиболее распространенной наркологической патологией, вызванная алкоголем, была среди лиц в возрасте 40–59 лет (в среднем 2406,3 случая на 100 000 соответствующего населения за весь период наблюдения) (рис. 4). Несколько реже указанные заболевания встречались среди группы 20–39 лет (в среднем 2127,4 случая на 100 000 соответствующего населения за весь период наблюдения). Третьей по распространенности наркологических расстройств алкогольной природы в изучаемом периоде в регионе была возрастная группа 60 лет и старше (387,5 на 100 000 соответствующего населения).

Общая НААП-заболеваемость в группе 40–59-летних пациентов за рассматриваемый период снизилась с уровня 3691,4 до 663,8‰, т. е. в 5,6 раза ($p < 0,01$). Для населения в возрасте 20–39 лет суммарная убыль была несколько меньше и составила 5,0 раза (с 3186,3 до 636,0‰; $p < 0,01$). Среди лиц в возрасте 60 лет и старше распространенность наркологической алкоголь-ассоциированной патологии в целом

Таблица 3. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Городская и сельская местность. Оба пола. 2000–2020 гг.
Table 3. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Urban and rural areas, both genders, 2000–2020

Годы	Алкогольные психозы				Синдром зависимости от алкоголя				Употребление алкоголя с вредными последствиями			
	город		село		город		село		город		село	
	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН	ИП	ПН
2000	49,4	100,0	27,8	100,0	1568,7	100,0	1530,9	100,0	473,8	100,0	340,1	100,0
2005	52,5	106,3	41,7	150,0	1642,1	104,7	1533,4	100,2	438,8	92,6	402,4	118,3
2010	36,2	73,3	24,4	87,8	1451,4	92,5	1213,6	79,3	204,5	43,2	263,6	77,5
2015	9,1	18,4	5,9	21,2	831,3	53,0	585,9	38,3	290,8	61,4	170,6	50,2
2020	2,2	4,5	0,8	2,9	348,2	22,2	228,0	14,9	87,9	18,6	57,5	16,9

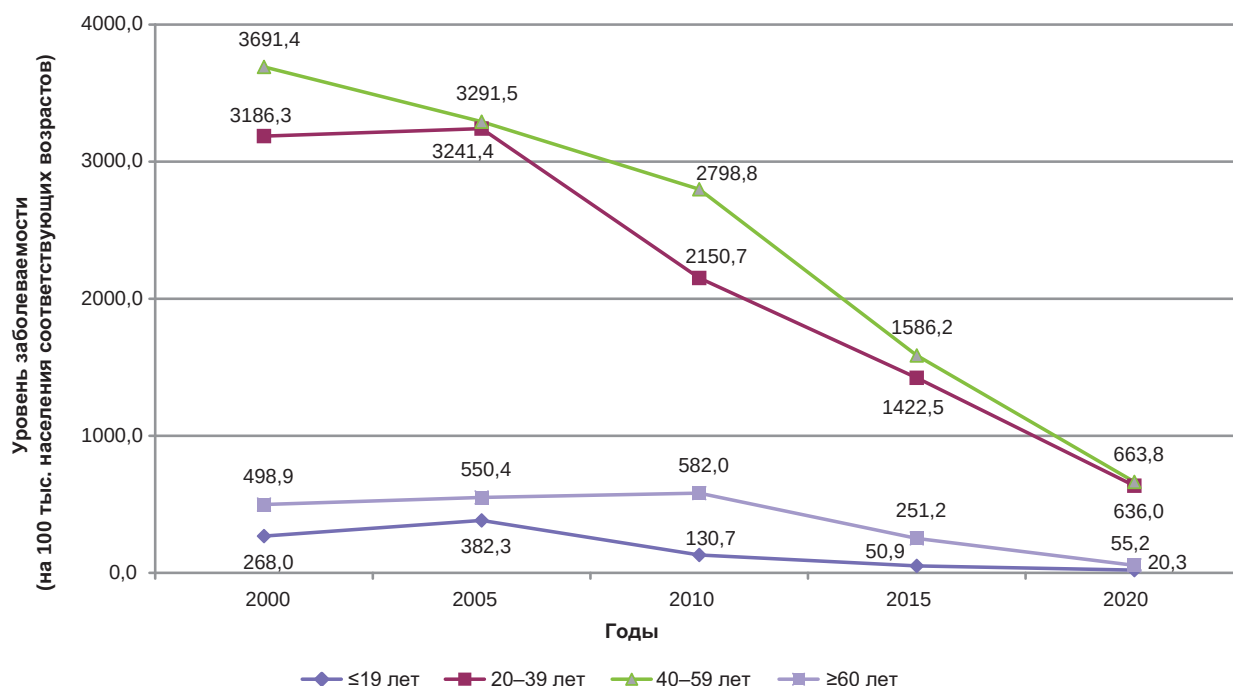


Рис. 4. Динамика зарегистрированной по возрастной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Fig. 4. Legal age prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020.

носила убывающий характер, показав наибольшее снижение с 498,9‰ в 2000 г. до 55,2‰ в 2020 г. (9,0 раза; $p < 0,01$). Однако максимального уровня этот показатель в рассматриваемых годовых срезах достиг в 2010 г. — 582,0‰, что на 14,3% выше исходного уровня и на 90,5% выше конечного значения ($p < 0,01$). Для населения в возрасте 0–19 лет динамика частоты зарегистрированной заболеваемости наркологической патологией, связанной с алкоголем, была несколько отличной от других групп. Максимального значения показатель достиг к 2005 г., составив 382,3 на 100 000 соответствующего населения, что выше исходного уровня в 1,4 раза, а конечного — в 18,8 раза ($p < 0,01$).

Внутригрупповая характеристика общей заболеваемости НАОП лиц 0–19 лет представляет особый практикоориентированный интерес для здравоохранения.

Среди групп, входящих в обозначенный возрастной диапазон и выделенных к учету в статистической форме, наибольшей частотой зарегистрированных алкоголь-ассоциированных наркологических заболеваний характеризовались лица 18–19 лет (рис. 5).

К характеристике этой группы относятся как наибольшие среди рассматриваемых возрастов показатели болезненности НАОП в начале

рассматриваемого периода (944,0 на 100 000 населения данных возрастов), так и максимальное пиковое среди всех возрастов значение (1596,5‰), зафиксированное в 2005 году. В целом общая динамика показателя распространенности изучаемых заболеваний для группы 18–19 лет за 2000–2020 гг. носила убывающий характер (снижение в 5,8 раза; $p < 0,01$).

Среди населения 15–17-летнего возраста в изучаемом периоде показатель болезненности наркопатологией, вызванной алкоголем, снизился с 739,0 до 49,8‰ (14,8 раза; $p < 0,01$).

В группе 0–14 лет, являвшейся самой многочисленной из рассматриваемых, имела место устойчивая положительная динамика. В результате чего снижение уровня зарегистрированной заболеваемости наркологическими расстройствами, обусловленными потреблением алкоголя, составило 31,3 раза, с 25,1 до 0,8‰ ($p < 0,01$).

Анализ нозологической по возрастной динамики показателей позволил уточнить преобладающие заболевания среди обозначенной выше наиболее пораженной наркологической алкоголь-ассоциированной патологией группы зрелого населения (табл. 4).

Частота регистрации ОП среди населения 40–59 лет в 2000–2020 гг., несмотря на снижение с 80,3 до 3,1‰ (в 26,0 раза; $p < 0,01$),

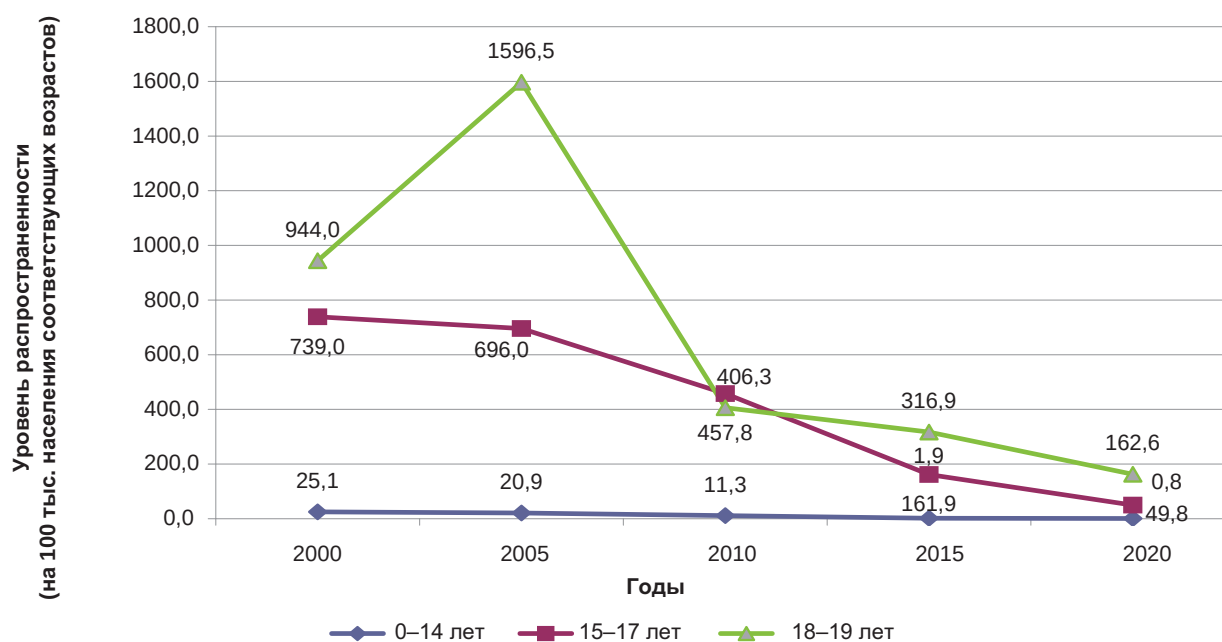


Рис. 5. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии среди лиц 0–19 лет. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Fig. 5. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders in 0–19-year population. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020.

Таблица 4. Динамика зарегистрированной повозрастной болезненности наркологической алкоголь-ассоциированной патологией. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Table 4. Legal age morbidity dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020

Диагноз	Алкогольные психозы				Синдром зависимости от алкоголя				Употребление алкоголя с вредными последствиями			
	Возраст, лет											
Годы	≤19	20–39	40–59	≥60	≤19	20–39	40–59	≥60	≤19	20–39	40–59	≥60
2000	0,2	59,6	80,3	10,4	38,9	2270,3	3166,1	488,5	228,9	856,5	445,0	0,0
2005	0,7	67,3	89,2	13,8	105,5	2371,8	2761,1	534,5	276,1	802,3	441,2	2,1
2010	0,1	31,7	62,2	16,0	9,4	1732,0	2441,2	550,4	121,2	387,0	295,4	15,6
2015	0,0	10,1	14,8	2,8	0,7	1028,6	1309,7	241,6	50,3	383,9	261,7	6,8
2020	0,0	1,9	3,1	0,9	3,8	489,4	549,4	50,2	16,5	144,7	111,3	4,1

была наибольшей по сравнению с другими возрастными группами. Второй по частоте регистрации общей заболеваемости алкогольными психозами была группа населения в возрасте 20–39 лет, для которых значения уменьшились с 59,6 до 1,9‰ ($p < 0,01$).

Аналогичная ситуация установлена и для заболеваемости СЗА. В группе населения 40–59 лет обозначенный показатель снизился с 3166,1 до 549,4‰ (5,8 раза; $p < 0,01$). Среди лиц 20–39 лет убыль зарегистриро-

ванной болезненности составила 4,6 раза, с 2270,3 до 489,4 на 100 000 соответствующего населения ($p < 0,01$).

В отличие от вышеописанных нозологий, распространенность употребления алкоголя с вредными последствиями исходно была больше среди населения 20–39 лет (856,5‰), чем среди 40–59 лет (445,0‰) ($p < 0,01$). Указанное достоверное преобладание частоты регистрации УАВП сохранялось на протяжении всего изучаемого периода. Наиболее выраженный темп убыли дан-

ной патологии за 2000–2020 гг. характеризовал самую младшую из рассматриваемых групп (0–19 лет), среди которых частота распространенности пагубного потребления алкоголя снизилась в 13,9 раза, с 228,9 до 16,5‰ ($p < 0,01$).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

За 2000–2020 годы в Краснодарском крае имело место выраженное снижение официальной регистрации превалентности алкогольной наркологической патологии. В данном регионе динамика показателей носила более благоприятный характер, чем в ЮФО и по РФ. Темпы убыли значений для мужчин были выше, чем у женщин, а в сельской местности преобладали над городскими территориями. Выявленные закономерности являлись результатом влияния большого числа факторов. Среди позитивных факторов: совершенствование организационных механизмов оказания наркологической помощи в регионе в рамках программы государственных гарантий, положительные результаты федеральных и краевых профилактических программ, доступность современных эффективных лекарственных средств для лечения алкогольной зависимости. Негативным фактором являлся сложно определяемый недоучет наркологических алкоголь-ассоциированных заболеваний в связи с отсутствием объединенной системы статистической регистрации алкогольной наркологической патологии в медицинских организациях всех форм собственности.

Ограничения исследования

Ограничений исследование не имеет.

Интерпретация результатов исследования

Резюмируя выявленные беспрецедентные в новейшей истории России тренды снижения показателей НАОП, необходимо отметить определенную противоречивость возможных оценочных суждений.

Несмотря на уменьшение частоты официальной регистрации вышеуказанной группы патологических состояний, по мнению ряда опрошенных нами специалистов, занимающихся

клиническими и организационными проблемами наркологической патологии, имеет место недоучет случаев заболеваемости и распространенности. Диапазон этой «статистической погрешности» в современных условиях крайне сложен в измерении [17–20, 22–25].

С одной стороны, сложившаяся ситуация частично может быть связана с особенностями реализации «Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология»...»⁵, в том числе — с регламентацией добровольного для пациента характера диспансерного наблюдения врачом-психиатром-наркологом. На этом фоне расширение доступности наркологической помощи в рамках негосударственного сектора системы здравоохранения, по нашему мнению, является весомым фактором сокращения официально регистрируемых случаев НАОП. В результате перераспределения обращаемости пациентов в частные медицинские организации увеличивается доля «скрытого» для регистрации контингента. В подавляющем большинстве это социально и экономически сохранное население. Опасаясь социальной стигматизации и ограничений, эти пациенты получают профильную помощь, но не попадают в поле зрения государственной наркологической службы, по результатам деятельности которой формируется картина официальной статистической отчетности [17, 23, 24].

С другой стороны, с клинической точки зрения имеет место серьезный прогресс и развитие фармакотерапии вышеобозначенной группы заболеваний и этапно-преемственной модели реабилитации пациентов [20, 22].

Нельзя также не отметить меры по совершенствованию профилактической помощи в рамках Концепции реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года и региональных программ и мероприятий по превенции аддитивных расстройств [10, 11, 23–25].

Кроме того, к числу демографических особенностей Краснодарского края за изучаемые годы можно отнести выраженный миграционный приток в регион лиц трудоспособного, предпенсионного и пенсионного возрастов, имеющих сформированные жизненные установки и ценности, в том числе самосохранный стиль поведения

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2015 г. № 1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ» (с изменениями и дополнениями).

в отношении болезней зависимости, связанных с алкоголем.

Сложность формирования статистической картины динамики наркологической патологии не позволяет полноценно оценивать эффективность предпринимаемых мер по совершенствованию системы оказания профильной медицинской помощи, а также прогнозировать изменения ситуации с позиции национальной и экономической безопасности страны [18, 20, 22–25].

В связи с этим особую остроту приобретает потребность в унификации подходов к учету показателей наркологической заболеваемости и болезненности, включая коммерческое здравоохранение. Помимо этого, чрезвычайно важны углубленные научные эпидемиологические исследования ситуации, связанной как с употреблением ПАВ в целом, так и алкоголь-атрибутивных в частности, что может послужить обоснованной базой планирования государственной политики в отношении предотвращения алкоголизации населения [21, 23, 24].

За 2000–2020 гг. показатель распространенности официально зарегистрированных наркологических заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, в Краснодарском крае снизился в 5,4 раза. Принимая во внимание сопоставленность изменений показателей общей заболеваемости наркопатологией, обусловленной употреблением психоактивных веществ в целом и ее нозологическим блоком, ассоциированным с алкоголем, можно утверждать, что изменение частоты регистрации последнего внесло доминирующий вклад в общую картину наркологической заболеваемости.

Динамика распространенности алкогольной наркопатологии в Краснодарском крае носила более благоприятный характер, чем в ЮФО и в целом по России. Территориальная динамика распространенности наркологической алкоголь-атрибутивной патологии выражалась сохранением преобладания более высоких показателей в городской местности на фоне опережающих темпов снижения в сельских территориях. Это диктует необходимость анализа обеспеченности и доступности специализированной наркологической помощи как возможного предиктора недоучета патологии данного профиля.

Опережающие темпы убыли общей заболеваемости наркологическими расстройствами, связанными с алкоголем, были характерны для мужского населения (22,1 раза) по сравне-

нию с женским (3,0 раза). Наименее позитивные тренды выявлены у женщин в отношении синдрома зависимости от алкоголя и пагубного его употребления.

Самой неблагоприятной в по возрасту аспекте на протяжении всего изучаемого периода являлась ситуация в группе 40–59 лет как в отношении распространенности всей группы наркологической алкоголь-ассоциированной патологии, так и отдельно для алкогольных психозов и синдрома зависимости от алкоголя. Среди лиц 20–39 лет наиболее часто, по сравнению с другими представленными возрастными периодами, регистрировалось пагубное употребление алкоголя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные тренды алкогольной наркологической патологии есть результат сложных и многофакторных процессов. Выявленные изменения были обусловлены как совершенствованием организационных механизмов оказания наркологической помощи в рамках программы государственных гарантий, результатом федеральных и региональных профилактических программ, достижениями современной фармакотерапии, региональными демографическими особенностями, так и, в некоторой степени, являлись следствием недоучета наркологических алкоголь-ассоциированных заболеваний по причине отсутствия строгой вертикальной системы статистической регистрации на уровне медицинских организаций всех форм собственности.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), 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 № 84 от 12 декабря 2019 г.

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. 84 of 12.12.2019.

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. Брюн Е.А., Мелихов М.Г., Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Смирновская М.С., Негай Н.А., Байпеисов Д.М., Музафаров Р.Х., Шевцова Ю.Б., Скрябин В.Ю. О наркологической ситуации в государствах — членах Организации Договора о коллективной безопасности. *Наркология*. 2021; 20(1): 14–25. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.14-25
2. Разводовский Ю.Е. Индикаторы алкогольных проблем в России, Украине и Беларуси. *Наркология*. 2020; 19(3): 39–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.03.39-48
3. Немцов А.В., Гридин Р.В. Косвенные показатели потребления алкоголя во время эпидемии коронавируса в России. *Вопросы наркологии*. 2020; 10(193): 16–33. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_10_16
4. Кислицына О.А. Долгосрочные негативные последствия пандемии COVID-19 для здоровья населения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021; 67(4): 2. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2
5. Киржанова В.В., Фадеева Е.В., Вышинский К.В., Холдин В.Н., Пшембаев С.У., Батехина Е.Э., Савина К.Д., Щербинина Е.А. Особенности употребления психоактивных веществ у подростков с наркологическими расстройствами в период эпидемии COVID-19: результаты анкетирования и клинический случай. *Наркология*. 2021; 20(5): 48–60. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.05.48-60
6. Клименко Т.В., Корчагина Г.А., Фадеева Е.В., Вышинский К.В. Дизайн и методология изучения влияния пандемии COVID-19 на модели потребления психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2021; 2(197): 74–99. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_02_74
7. Рожанец В.В., Фадеева Е.В., Клименко Т.В. Проблемы аддикции в эпоху COVID-19 — актуальные данные и анализ тенденций, 2020 г. *Вопросы наркологии*. 2021; 1(196): 5–19. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_01_5
8. Рыбакова К.В., Григорьев А.В., Семенова Н.В., Скуртат Е.П., Зубова Е.Ю., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Особенности оказания наркологической помощи в период пандемии COVID-19. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021; 55(2): 45–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-45-51
9. Шматова Ю.Е. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19: тенденции, последствия, факторы и группы риска. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2021; 14(2): 201–224. DOI: 10.15838/esc.2021.2.74.13
10. Салагай О.О., Сошкина К.В., Брюн Е.А., Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Кобякова О.С., Халтурина Д.А., Зыков В.А. Научная оценка степени реализации госполитики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года. *Общественное здоровье*. 2021, 1(2): 7–11. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-5-19
11. Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э., Драпкина О.М. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 2566. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2566
12. Царев С.А., Щербань А.В., Катин А.А., Царева И.С., Сиротко И.И. Оценка распространенности наркологических заболеваний у пациентов с тревожными расстройствами в Самаре с использованием прямых и непрямых методов оценки. *Вопросы наркологии*. 2021; 4(199): 61–72. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_04_61
13. Пухова Э.П., Горный Б.Э., Кутумова О.Ю. Отношение жителей Красноярского края к мерам по ограничению продажи алкоголя. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; 5(125): 102–108. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-102-108
14. Редько А.Н., Губарев С.В. Особенности динамики зарегистрированной смертности населения Краснодарского края от причин, связанных с употреблением алкоголя. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 93–104. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104
15. Гиль А.Ю., Хальфин Р.А., Крицкий С.М., Никифоров С.А., Ильченко И.Н., Косаговская И.И., Фатахова Л.Ф. Употребление суррогатного алкоголя лицами с расстройствами, связанными со злоупотреблением алкоголем (на примере субъекта Российской Федерации). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(3): 486–491. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-486-491
16. Разводовский Ю.Е., Немцов А.В. Вклад алкоголя в гендерные различия уровня общей смертности в России и Беларуси. *Вопросы наркологии*. 2020; 6(189): 60–69. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_6_60
17. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Киржанов В.Н., Гаврилюк А.С. Факторы, влияющие на снижение обращаемости населения за наркологической помощью: опрос экспертов. *Во-*

- просы наркологии. 2020; 8(191): 5–23. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_5
18. Пичугин А.Н. Проблемы маршрутизации пациентов, употребляющих психоактивные вещества. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100(2): 303–309. DOI: 10.17816/KMJ2019-303
 19. Бурцев А.А., Киржанова В.В., Баканов К.С., Арнаут А.В. Оценка скрытого контингента потребителей алкоголя и наркотиков среди постоянных жителей Москвы. *Вопросы наркологии*. 2020; 7(190): 49–65. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_07_49
 20. Царев С.А., Щербань А.В., Томинина Е.В., Катин А.А., Сиротко И.И. О доступности специализированной наркологической помощи в условиях стационара и факторах, на нее влияющих, в сельской местности. *Наркология*. 2020; 19(5): 52–57. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.05.52-57
 21. Позднякова М.Е., Брюно В.В. Сравнительный социологический анализ изменений ситуации с потреблением наркотиков в России за 30 лет: 1990–2020 гг. *Вопросы наркологии*. 2021; 5(200): 15–51. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_05_15
 22. Клименко Т.В. Организация наркологической помощи в Российской Федерации: эффективность деятельности, проблемные аспекты и способы их преодоления (по результатам выездных мероприятий в субъекты Российской Федерации, 2019 г.). *Вопросы наркологии*. 2020; 1 (184): 5–38. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_1_5
 23. Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Козлов А.А. Модели государственной политики по снижению уровня немедицинского потребления психоактивных веществ (сообщение 1). *Российский психиатрический журнал*. 2020; 3: 14–21. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10302
 24. Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Козлов А.А. Синергическая модель оптимизации наркологической помощи в структуре сбалансированной модели антинаркотической политики Российской Федерации (сообщение 2). *Российский психиатрический журнал*. 2020; 4: 24–29. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10403
 25. Шаронов А.Н., Прыкин А.В. Актуальные проблемы оказания наркологической помощи в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 2: 75–79. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-2-75-79

REFERENCES

1. Bryun E.A., Melikhov M.G., Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Smirnovskaya M.S., Negay N.A., Baypeisov D.M., Muzaфарov R.H., Shevtsova Yu.B., Skryabin V.Yu. On the narcological situation in the collective security Treaty Organization member states. *Narkologiya*. 2021; 20(1): 14–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.14-25
2. Razvodovsky Yu.E. Indicators of alcohol related problems in Russia, Ukraine and Belarus. *Narkologiya*. 2020; 19(3): 39–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/1682-8313.2020.03.39-48
3. Nemtsov A.V., Gridin R.V. Indirect indicators of alcohol consumption during the coronavirus epidemic in Russia. *Voprosi narcologii*. 2020; 10(193): 16–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_10_16
4. Kislitsyna O.A. Long-term adverse effects of the COVID-19 pandemic on population health. *Social aspects of population health*. 2021; 67(4): 2 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2
5. Kirzhanova V.V., Fadeeva E.V., Vyshinsky K.V., Holdin V.N., Pshembaev S.U., Batekhina E.E., Savina K.D., Scherbinina E.A. The use of psychoactive substances among adolescents with substance-related disorders during the COVID-19 epidemic: survey results and a case report. *Narkologiya*. 2021; 20(5): 48–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/1682-8313.2021.05.48-60
6. Klimenko T.V., Korchagina G.A., Fadeeva E.V., Vyshinsky K.V. Design and methodology for studying the impact of the COVID-19 pandemic on the model of psychoactive substance consumption. *Voprosi narcologii*. 2021; 2(197): 74–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2021_02_74
7. Rozhanets V.V., Fadeeva E.V., Klimenko T.V. Addiction problems in the COVID-19 era: up-to-date data and trend analysis, 2020. *Voprosi narcologii*. 2021; 1(196): 5–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2021_01_5
8. Rybakova K.V., Grigorev A.V., Semenova N.V., Skurat E.P., Krupitsky E.M. Features of providing addiction medical care during the pandemic COVID-19. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021; 55(2): 45–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-45-51
9. Shmatova Yu.E. Mental health of population in the COVID-19 pandemic: trends, consequences, factors, and risk groups. *Ekonomicheskiye i sotsial'nyye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz*. 2021; 14(2): 201–224 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15838/esc.2021.2.74.13
10. Salagay O.O., Soshkina K.V., Brun E.A., Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kobayakova O.S., Khalturina D.A., Zykov V.A. Scientific assessment of the degree of implementation of the state policy to reduce abuse of alcoholic products and prevent alcoholism among the population of the Russian Federation until 2020. *Obshchestvennoye zdorov'ye*. 2021; 1(2): 7–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-5-19.
11. Myrзаматова А.О., Контсевая А.В., Горный Б.Е., Драпкина О.М. Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: interna-

- tional practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19(3): 2566 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2566
12. Tsarev S.A., Shcherban A.V., Katin A.A., Tsareva I.S., Sirotko I.I. Assessment of the prevalence of addictive diseases in patients with anxiety disorders in the city of Samara using direct and indirect assessment methods. *Voprosi narcologii*. 2021; 4(199): 61–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2021_04_61
13. Pukhova E.P., Gorny B.E., Kutumova O.Yu. The attitude of residents of the Krasnoyarsk Territory to measures to restrict the sale of alcohol. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2020; 5(125): 102–108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20333 / 2500136-2020-5-102-108
14. Redko A.N., Gubarev S.V. Dynamics of registered alcohol-attributable mortality in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 93–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104
15. Gil A.Yu., Khalfin R.A., Krinitsky S.M., Nikoforov S.A., Ilchenko I.N., Kosagovskaya I.I., Fattakhova L.F. The use of surrogate alcohol by individuals with disorders related to alcohol abuse as exemplified by the subject of the Russian Federation. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2021; 29(3): 486–491 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-486-491
16. Razvodovsky Y.E., Nemtsov A.V. Contribution of alcohol to the gender gap in all-cause mortality in Russia and Belarus. *Voprosi narcologii*. 2020; 6(189): 60–69 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_6_60
17. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Kirzhanov V.N., Gavriluk A.S. Factors influencing the decrease in substance use disorder treatment demand: an expert survey. *Voprosi narcologii*. 2020; 8(191): 5–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_5
18. Pichugin A.N. The problem of routing of patients using psychoactive substances. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 100(2): 303–309 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/KMJ2019-303
19. Burtsev A.A., Kirzhanova V.V., Bakanov K.S., Arnaud A.V. Estimating hidden populations of alcohol and drug users among permanent residents of Moscow. *Voprosi narcologii*. 2020; 7(190): 49–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_07_49
20. Tsarev S.A., Shcherban A.V., Tominina E.V., Katin A.A., Sirotko I.I. On the availability of specialized drug treatment in a hospital setting and the factors affecting it in rural areas. *Narkologiya*. 2020; 19(5): 52–57 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25557/1682-8313.2020.05.52-57
21. Pozdnyakova M.E., Bruno V.V. Comparative sociological analysis of changes in the situation with drug consumption in Russia over 30 years: 1990–2020. *Voprosi narcologii*. 2021; 5(200): 15–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877 / 0234-0623_2021_05_15
22. Klimenko T.V. Organization of addiction treatment services in the Russian Federation: efficiency of activities, problematic issues and ways of addressing them (according to the results of visiting events in the federal subjects of the Russian Federation in 2019). *Voprosi narcologii*. 2020; 1(184): 5–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47877/0234-0623_2020_1_5
23. Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kozlov A.A. Public policy models for reducing non-medical use of psychoactive substances (Part 1). *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2020; 3: 14–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10302
24. Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kozlov A.A. The synergic model of optimizing the addiction medical care within the structure of the balanced model of anti-narcotics policy in the Russian Federation (Part 2). *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2020; 4: 24–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10403
25. Sharonov A.N., Prykin A.V. Current issues of drug dependency treatment delivery in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2020; 2: 75–79 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35576/2070-7940-2020-2-75-79

ВКЛАД АВТОРОВ

Алексеенко С.Н.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Губарев С.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

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

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

Применение статистических и вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Любченко Д.А.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Редько А.Н.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alekseenko S.N.

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.

Gubarev S.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

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.

Statistical analysis — application of statistical and computing methods for data analysis and synthesis.

Preparation and creation of published work with data visualisation and display.

Lyubchenko D.A.

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.

Redko A.N.

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 — computing equipment provision for analyses.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Preventive Medicine, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Губарев Станислав Валерьевич* — старший преподаватель кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1144-602X>

Контактная информация: e-mail: gs023@yandex.ru; тел.: +7 (908) 685-66-55;

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

Любченко Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

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.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Stanislav V. Gubarev* — Senior Lecturer, Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1144-602X>

Contact information: e-mail: gs023@yandex.ru; tel.: +7 (908) 685-66-55;

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

Dmitry A. Lyubchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Fundamental and Clinical Biochemistry in Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

CURRENT STATE OF PREVALENCE AND DYNAMICS OF ALCOHOL-ASSOCIATED NARCOPATHOLOGY: A RETROSPECTIVE STUDY

Sergey N. Alekseenko, Stanislav V. Gubarev*, Dmitry A. Lyubchenko,
Andrey N. Redko

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

ABSTRACT

Background. The population prevalence of alcohol abuse-associated drug-related diseases bears high social impact. This indicator holds special value both as a potential indirect estimator of the quality of life, availability and efficiency of drug addiction treatment, as well as a parameter for qualitative prognostic models of social and economic development. The burden of alcohol-associated drug diseases is typically ambiguous in prevalence estimation, both across Russian Federation and worldwide.

Objectives. A study of the alcohol abuse-associated drug-related morbidity prevalence in Krasnodar Krai for period 2000–2020.

Methods. A retrospective descriptive study included legal-paper data of the “Information on Drug-Related Disorders” federal statistics survey (Form 11) of Krasnodar Krai, years 2000–2020, describing the re-registration rate of alcohol use-associated drug disorders. The inclusion criterion was an established drug-related disease among all age cohorts. The main study indicators were regional prevalence values of alcoholic psychosis, alcohol dependence syndrome and harmful alcohol use relative to gender, area and age.

Results. Prevalence trends in alcohol use-related drug pathology were more favourable in Krasnodar Krai over Southern Federal District and country-wide. The decline rate among males was significantly higher (22.1-fold) vs. the female population (3.0-fold). The prevalence of alcohol use-related drug pathology remained higher in urban vs. rural areas, with higher rural vs. urban decline rates. Over the entire study period, the 40–59 years-age population was leading by the incidence of overall alcohol use-related drug pathology and, separately, of alcoholic psychosis and alcohol dependence syndrome. Highest harmful alcohol use values were registered for 20–39-year population.

Conclusion. The revealed dynamics of legal-registered alcoholic drug pathology prevalence has a multifactorial origin. The changes are conditioned by improvement in the narcological aid institutional regulation within the state guarantee programme, federal and regional preventive measures, current progress in drug therapy, regional demography, as well as underreporting of alcohol-associated drug diseases due to a missing strict vertical statistic registration at the level of any-type medical institutions.

Keywords: prevalence, alcohol-associated drug pathology, alcoholic psychosis, alcohol dependence syndrome, harmful alcohol use, Krasnodar Krai

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

For citation: Alekseenko S.N., Gubarev S.V., Lyubchenko D.A., Redko A.N. Current state of prevalence and dynamics of alcohol-associated narcopathology: a retrospective study.

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2022; 29(1): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-14-31>

Received 23.11.2021

Revised 10.12.2021

Published 25.02.2022

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ НАРКОПАТОЛОГИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С. Н. Алексеенко, С. В. Губарев*, Д. А. Любченко, А. Н. Редько

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность наркологических заболеваний, вызванных злоупотреблением алкоголем, в популяции имеет высокий уровень социальной значимости. Особая роль данного показателя связана как с возможностью косвенной оценки уровня и качества жизни населения, доступностью и эффективностью наркологической медицинской помощи, так и с возможностью построения качественных прогностических моделей развития социальной и экономической жизни общества. Бремя алкоголь-ассоциированной наркопатологии характеризуется неоднозначностью оценок его распространенности как в масштабах Российской Федерации (РФ), так и на международном уровне.

Цель исследования — определить особенности динамики показателей распространенности наркологической заболеваемости, обусловленной злоупотреблением алкоголем, населения Краснодарского края за 2000–2020 гг.

Методы. В ретроспективное описательное исследование были включены данные официальных форм федерального статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» (форма № 11) по Краснодарскому краю за 2000–2020 гг., характеризующие частоту повторной регистрации наркологических заболеваний, обусловленных употреблением алкоголя. Критерием включения являлся факт установленного наркологического расстройства среди населения всех возрастных групп. Основными показателями настоящего исследования являлись региональные значения распространенности алкогольных психозов, синдрома зависимости от алкоголя и его пагубного употребления в зависимости от гендерных, территориальных и возрастных признаков.

Результаты. Тренды распространенности наркологической патологии, вызванной алкоголем, в Краснодарском крае носили более благоприятный характер, чем в Южном федеральном округе (ЮФО) и по РФ. Темпы снижения среди мужского населения (22,1 раза) были значительно выше по сравнению с женским (3,0 раза). Сохранилось преобладание показателей распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии в городах над сельскими территориями. При этом темпы убыли были выше в сельской местности по сравнению с городами. На протяжении всего изучаемого периода лидирующей группой по частоте общей заболеваемости наркологической патологией, вызванной алкоголем, а также отдельно в отношении алкогольных психозов и синдрома зависимости от алкоголя являлись лица 40–59 лет. Для

населения 20–39 лет были характерны самые высокие значения пагубного употребления алкоголя.

Заключение. Выявленные закономерности динамики официальной регистрации распространенности алкогольной наркологической патологии есть результат мультифакторного влияния. Изменения были обусловлены как совершенствованием организационных механизмов оказания наркологической помощи в рамках программы государственных гарантий, результатами федеральных и краевых профилактических программ, достижениями современной фармакотерапии, региональными демографическими особенностями, так и являлись следствием недоучета наркологических алкоголь-ассоциированных заболеваний по причине отсутствия строгой вертикальной системы статистической регистрации на уровне медицинских организаций всех форм собственности.

Ключевые слова: распространенность, алкоголь-ассоциированная наркологическая патология, алкогольный психоз, синдром зависимости от алкоголя, употребление алкоголя с вредными последствиями, Краснодарский край

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Губарев С.В., Любченко Д.А., Редько А.Н. Современное состояние и динамика распространенности алкоголь-ассоциированной наркопатологии: ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-14-31>

Поступила: 23.11.2021

Принята после доработки: 10.12.2021

Опубликована: 25.02.2022

Introduction

The strategic challenges of modern society, intensified by an unprecedented epidemiological situation and restrictive measures, together with the recurrence of economic expansion and contraction, lead to and revitalise targeted institutional tasks [1–9]. One of the recommendations by the healthcare system for improving national security is¹ the preservation of health among the population and the increase in life expectancy² [1, 2, 10, 11]. This, among other measures, requires the implementation of the best healthcare practices for the improvement of public health in all regions³.

Therefore, it is important to conduct applied scientific researches on hidden reserves and leverage points for improving healthy life expectancy and decreasing the incidence rates for socially significant and other diseases as well as for decreasing premature mortality rates among the economically

and socially active population. It is also important to study the equitability of material assets and accessibility of primary and secondary healthcare and to assess their importance in completing specified tasks [12–20]. One of the key issues in health protection on a national scale is the decrease in alcohol dependence among population. The prevalence of alcohol-use disorders is one of the most critical indicators of the need for preventive medical and interdepartmental activities as well as of follow-up care in the treatment of such disorders [12, 13, 17–25].

The purpose of the study was to define prevalence dynamics in alcohol-use disorders among the Krasnodar Krai population from 2000 to 2020.

METHODS

Study design

A retrospective analytical descriptive study was conducted.

¹ RF Presidential Decree dd. July 2, 2021 No. 400 'On Russian Federation national security strategy'.

² RF Presidential Decree dd. June 6, 2019 No. 254 'On healthcare development strategy in the Russian Federation for the period up to 2025'.

³ European Regional Bureau of the World Health Organization Making the European Region Safer: developments in alcohol control policies, 2010–2019 — Copenhagen: World Health Organization, 2021 <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2021/making-the-european-region-safer-developments-in-alcohol-control-policies,-20102019-2021>

Acceptance criteria

Inclusion criteria

The key acceptance criteria for patients in the studied group were official cases of mental and behavioural disorders caused by alcohol use: alcohol-induced psychoses (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6 and F10.73, 75, 81, 91), alcohol dependence syndromes (F10.2,3, F10.70–72 and 74, 82, 92) and the harmful use of alcohol (F10.1) in accordance with the International Classification of Diseases, 10th Edition.

Analysis on the prevalence rate for specified substance use disorders was based on the data from report form No. 11 'Substance dependence disorder data'⁴ from 2000 to 2020.

Exclusion criteria

The lack of an official alcohol-use disorder diagnoses among patients seeking medical attention in psychoneurological healthcare organisations.

Study conditions

The data analysis was carried out at the public health, healthcare and medicine history department; preventive treatment, healthy living and epidemiology department and fundamental and medical biochemistry department of the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education, Kuban State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Study duration

This study was conducted from 2019 to 2021.

Study target indicators

The target indicators for this study were the prevalence levels of mental and behavioural disorders caused by alcohol use among the Krasnodar Krai population from 2000 to 2020. These disorders included alcohol-induced psychoses (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6 and F10.73, 75, 81, 91), alcohol dependence syndromes (F10.2,3 and F10.70–72, 74, 82, 92) and the harmful use of alcohol (F10.1) based on gender, settlement area (urban or rural) and age groups used in form No. 11 'Substance dependence disorder data'.

Study outcome

Key study outcome

During the study, alcohol-use disorders (hereinafter, 'AUD'), alcohol-induced psychoses (hereinafter, 'AIP'), alcohol dependence syndromes (hereinafter, 'ADS') and the harmful use of alcohol (hereinafter, 'HUoA') were analysed. Acquired values were compared to the general substance use prevalence rate (hereinafter, 'SUPR gen'). The dynamics of gender-, age- and settlement area-based alcohol-use disorder prevalence in Krasnodar Krai from 2000 to 2020 was defined.

Additional study outcome

No additional indicators were assumed for the study.

Target population analysis

The dynamics of key prevalence indicators was evaluated using calculated visibility indicators (%). To compare the indicators for the same period in terms of gender and settlement area, the ratio indicator was used.

The definition of alcohol-use disorder prevalence trends and the analysis of dynamics among separate nosological entities were based on periodic five-year-period samples between the extreme points of study duration, which helped to decrease the amount of information.

Outcome registration methods

The data was tabulated, and line diagrams were prepared.

Statistical analysis

Sample size calculation principle

The study was conducted as a continuous survey for the population analysis of patients diagnosed with mental and behavioural disorders caused by alcohol use, such as alcohol-induced psychoses (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6 and F10.73, 75, 81, 91), alcohol dependence syndromes (F10.2, 3 and F10.70–72, 74, 82, 92) and the harmful use of alcohol (F10.1) in accordance with the International Classification of Diseases, 10th Edition.

⁴ Order of the Russian Federal State Statistics Service (Rosstat) dd. October 16, 2013 No. 410 'On the approval of statistical tools for organizing federal statistical survey on substance dependence disorders among population conducted by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation'.

Statistical data analysis methods

Initial prevalence intensive (hereinafter, 'II') and extensive (hereinafter, 'EI') indicators as well as visibility (hereinafter, 'VI') and ratio (hereinafter, 'RI') indicators were calculated and statistical value difference certainty value was calculated using Student's t-test. Initial data acquisition, processing and visualisation were carried out using Microsoft Office Excel.

RESULTS

Characteristics of the studied group

During the continuous survey, the prevalence of psychoactive substance use-related mental and behavioural disorders, alcohol-use-related pathological states, including alcohol-induced psychoses (F10.03, F10.7, F10.4–F10.6 and F10.73, 75, 81, 91), alcohol dependence syndromes (F10.2, 3 and F10.70–72, 74, 82, 92) and the harmful use of alcohol (F10.1), among the Krasnodar Krai population from 2000 to 2020 was analysed.

Key findings

In general, during 2000 to 2020, the absolute number of people diagnosed with alcohol-use disorders registered at the end of every year among the Krasnodar Krai population decreased by 4.8 times (from 100,033 to 21,022 people), whereas the Kras-

nodar Krai population increased by 676,804 people (13.5%). The gender-based distribution of patients with specified diagnoses was defined by the prevailing decrease in men over women by 7.5 times in 2000 and by 3.7 times in 2020. During the studied period, the AUD prevalence rate decreased by 5.4 times ($p < 0.01$) (Fig. 1).

The registration rate for all psychoactive substance dependence disorders among the Krasnodar Krai population decreased by 5.1 times (from 362.4 to 40.7 per 100,000 people) ($p < 0.01$). At the same time, the prevalence of psychoactive substance use disorders (excluding alcohol-use disorders) decreased by 4.0 times (from 2578.5% to 506.0%) ($p < 0.01$). The proportion of patients with alcohol-use disorders from among patients diagnosed with any psychoactive substance use disorder was 77.6% in 2000 and decreased by 73.2% ($p < 0.01$) in 2020.

The comparison of statistical series for alcohol-use disorder prevalence showed a similarity of trends for the studied period (Fig. 2). At the same time, the frequency of recurrent cases and chronic types of the disorders had a smoother dynamics and a less significant total decrease. Thus, from 2000 to 2008, the prevalence of alcohol-use disorders among the Krasnodar Krai population was

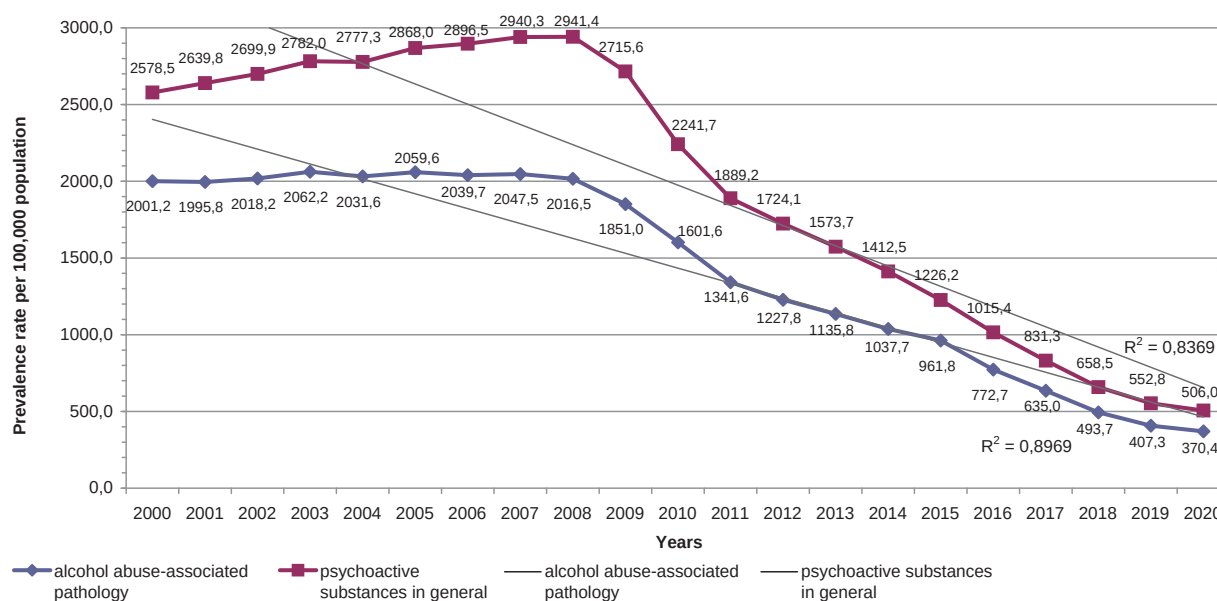


Fig. 1. Prevalence dynamics of drug disorders in overall psychoactive-substance and alcohol abuse. Krasnodar Krai, 2000–2020, per 100,000 population.

Рис. 1. Динамика распространенности наркологических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в целом и заболеваний, обусловленных злоупотреблением алкоголем. Краснодарский край. 2000–2020 гг. На 100 000 населения.

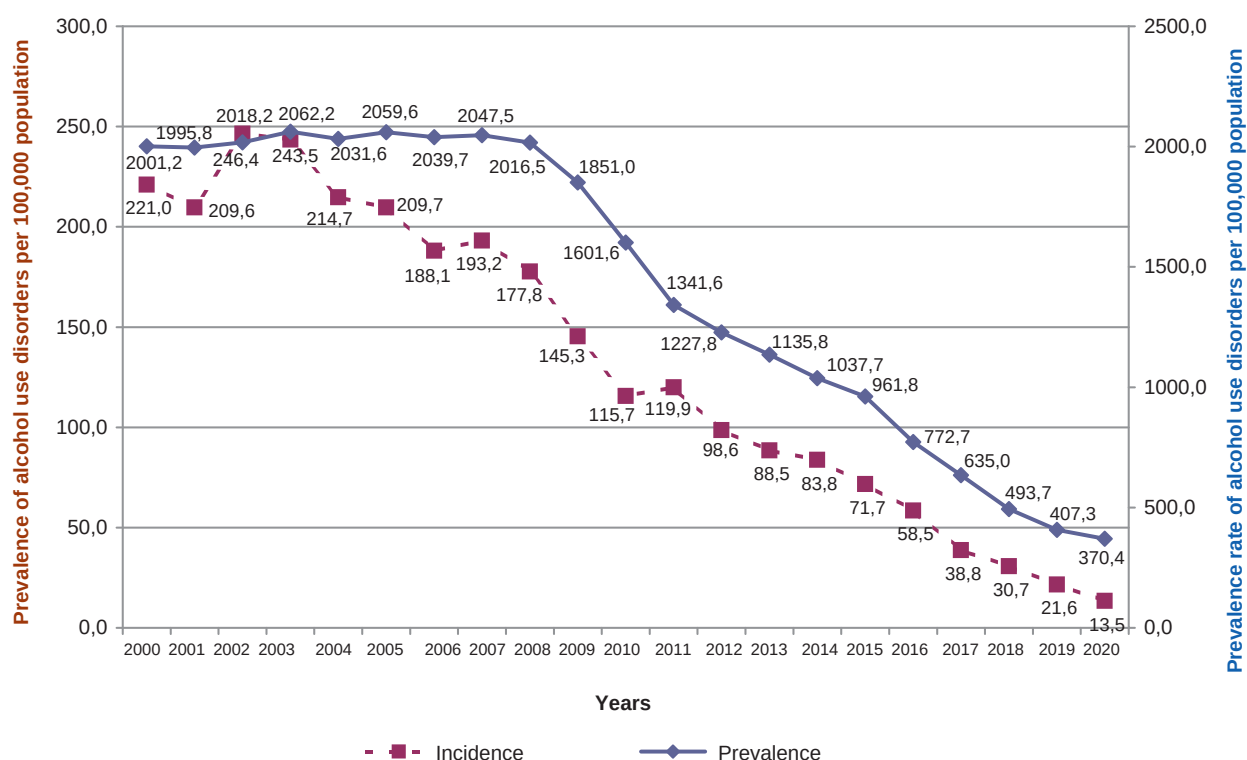


Fig. 2. Comparative morbidity and prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Krasnodar Krai, 2000–2020, per 100,000 population.

Рис. 2. Сравнение динамики заболеваемости и распространенности наркологических заболеваний, обусловленных злоупотреблением алкоголем. Краснодарский край. 2000–2020 гг. На 100 000 населения.

defined by insignificant variations within 3.1% ($p > 0.05$). For the rest of the period, it was defined by a consistent decrease. This provided for the above-mentioned statistical decrease from 2001.2% to 370.4% ($r < 0.01$).

The changes in the frequency of alcohol-use disorders revealed for the first time were different in nature. The 11.5% increase from 2000 to 2002, which was replaced with a consistent decrease from 2003 onwards, allowed us to notice the general decrease by 16.4 times from the initial level of 221.0% ($r < 0.01$) and by 18.3 times ($r < 0.01$) from the maximum level at the end of the studied period. It should also be noted that the dynamics of AUD incidence and prevalence bear time-based similarities to the changes in the rates of mortality caused by the above-mentioned causes [14].

The subject of consideration was structural nosological analysis and the identification of alcohol-use disorder prevalence specifics.

During the studied period, the frequency of medical resource utilisation caused by alcohol-induced psychoses, alcohol dependence syndromes and

the harmful use of alcohol decreased significantly (Table 1).

The registered prevalence indicator for alcohol-induced psychoses among the Krasnodar Krai population in 2019 was 2.3%, which was 17.1 times lower than that in 2000 ($p < 0.01$). The same indicator for the Southern Federal District from 2005 to 2019 showed a 3.1 times decrease to 17.9% ($p < 0.01$). At a federal level, AIP prevalence initially had a higher value and similar dynamics. However, the change rate was less significant than that at other levels (2.4 times decrease; $p < 0.01$).

The prevalence of alcohol dependence syndrome was the highest across all levels. During the twenty years studied, this indicator decreased from 1551.0% to 319.6% (4.9 times; $p < 0.01$). The statistics for the Southern Federal District showed a 1.8 times decrease ($p < 0.01$). At the federal level, alcohol dependence prevalence was 1543.2% in 2000; this value was not significantly different from the prevalence among the Krasnodar Krai population. From 2000 to 2019, the prevalence among

Table 1. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Krasnodar Krai, Southern Federal District and Russian Federation total, both genders, 2000–2019

Таблица 1. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Краснодарский край, Южный федеральный округ и Российская Федерация в целом. Оба пола. 2000–2019 гг.

Years	Alcohol-induced psychoses			Alcohol dependence syndrome			Harmful use of alcohol		
	Krasnodar Krai	Southern Federal District ¹	RF	Krasnodar Krai	Southern Federal District ¹	RF	Krasnodar Krai	Southern Federal District ¹	RF
2000	39.3	—	75.1	1551.0	—	1543.2	411.0	—	378.2
2005	47.4	55.0	93.8	1590.6	1249.7	1560.5	421.6	407.5	387.9
2010	30.6	40.2	70.9	1338.5	1363.9	1407.2	232.6	305.9	335.1
2015	7.7	20.0	45.5	718.6	963.2	1128.7	235.6	227.7	246.7
2019	2.3	17.9	30.8	319.6	693.4	842.5	85.4	134.4	136.3

Note: ¹ Southern Federal District was instated on 13 May 2000, legal data unavailable for this year.

Примечание: ¹ Южный федеральный округ был образован 13 мая 2000 г., данных за указанный год в доступных официальных источниках не найдено.

the Russian Federation decreased by 1.8 times ($p < 0.01$).

At a regional level, the prevalence of the harmful use of alcohol for the specified period decreased from 411.0% to 85.4% (4.8 times; $p < 0.01$). For the Southern Federal District, it decreased by 3.0 times ($p < 0.01$). The comparative analysis for different levels showed that the initial values for the Krasnodar Krai, Southern Federal District and Russian Federation were similar. However, due to lower decrease rates across the Russian Federation, the indicator decreased by 2.8 times ($p < 0.01$).

The gender-based dynamics of alcohol-use disorder prevalence in Krasnodar Krai from 2000 to 2020 showed that such disorders were found more commonly among men (Fig. 2).

For Krasnodar Krai men, the initial value of AUD prevalence was 3787.5% in 2000. During the studied years, it decreased to 171.4% (22.1 times; $p < 0.01$). For Krasnodar Krai women, the value of AUD prevalence increased to 592.1% (1.3 times; $p < 0.01$) from 2000 to 2008. In general, from 2000 to 2020, it decreased by 3.0 times from the initial value of 440.5% to 146.5% ($p < 0.01$). As a result, a more significant decrease among men provided for the change of the gender-based ratio from 1:8.6 (2000) to 1:4.3 (2020) for women and men accordingly.

The gender-based alcohol-use disorder prevalence was defined by a decrease for all registered nosological entities (Table 2). Among men, the decrease of AIP prevalence for the studied period

was 96.5%; it decreased from 73.6 to 2.6 cases per 100,000 people of the corresponding gender ($p < 0.01$). Among women, this indicator was 0.6% in 2020 versus 9.3% in 2000, which was equivalent to a decrease of 93.5% ($p < 0.01$). The gender-based ratio for AIP-patients from 2000 to 2020 changed from 1:7.9 to 1:4.3 (women and men accordingly).

The ADS prevalence among men for the studied period decreased from 2902.3% to 491.2% (83.1%; $p < 0.01$). Among women, the dynamics was less significant; the prevalence decreased from 370.4% to 124.6% (66.4%; $p < 0.01$). Thus, among Krasnodar Krai in 2000, for 1 woman diagnosed with alcohol dependence syndrome, there were 7.8 men with the same diagnosis; however, in 2020 the ratio changed to 1:3.9 accordingly.

The analysis of gender-based HUoA prevalence shows that in the beginning of the studied period, the ratio of men to women was 13.4:1 accordingly. Later, HUoA prevalence among men decreased (despite some fluctuations) and was 135.7% in 2020, which was 6.0 times less than the initial level ($p < 0.01$). The dynamics among women was different. The prevalence for the specified nosology increased by 27.0% from the initial level of 60.8% in 2005 but was then replaced with a consistent decrease. The prevalence decreased to 21.3% in 2020, which was 65.0% less than that at the initial level and 83.2% less than the maximum level for the studied period ($p < 0.01$). Thus, the ratio between men and women among HUoA-diagnosed patients decreased to 6.4:1 accordingly.

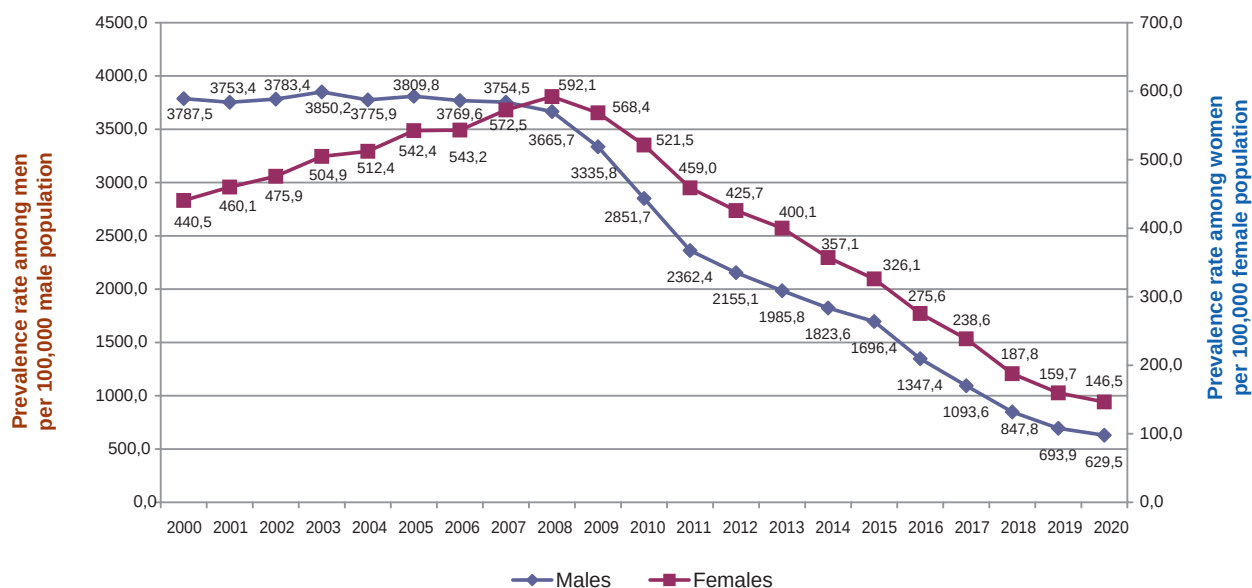


Fig. 3. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Krasnodar Krai, 2000–2020, by gender, per 100,000 gender population.

Рис. 3. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. Краснодарский край. 2000–2020 гг. По полу. На 100 000 населения соответствующего пола.

Table 2. Legal gender prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Krasnodar Krai, 2000–2020

Таблица 2. Динамика зарегистрированной гендерной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Years	Alcohol-induced psychoses				Alcohol dependence syndrome				Harmful use of alcohol			
	M		F		M		F		M		F	
	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI
2000	73.6	100.0	9.3	100.0	2902.3	100.0	370.4	100.0	811.7	100.0	60.8	100.0
2005	87.8	119.3	12.3	132.3	2903.2	100.0	452.9	122.3	818.9	100.9	77.2	127.0
2010	54.6	74.2	9.9	106.5	2365.5	81.5	450.9	121.7	431.6	53.2	60.6	99.7
2015	14.1	19.2	2.1	22.6	1234.0	42.5	272.5	73.6	448.3	55.2	51.5	84.7
2020	2.6	3.5	0.6	6.5	491.2	16.9	124.6	33.6	135.7	16.7	21.3	35.0

The settlement area-based prevalence of alcohol-use disorders (for patients living in urban or rural areas of Krasnodar Krai) showed a difference in dynamics and ratio values depending upon specific nosologies (Table 3).

The prevalence of alcohol-induced psychoses among urban area-based patients was initially 1.8 times higher than that among rural area-based patients ($p < 0.01$). Positive vector of development defined the decrease in AIP prevalence among urban area-based patients in 2020; it decreased to 2.2%, which was 22.5 times less than the initial value ($p < 0.01$). Total decrease among rural area-based patients for the studied period was more significant and was 38.4 times

($p < 0.01$). Thus, the ratio between urban area-based and rural area-based patients, initially or repeatedly diagnosed with AIP, changed to 2.8:1 accordingly.

In 2000, the prevalence rates of alcohol dependence syndrome among urban area-based and rural area-based patients were almost identical: 1568.7% and 1530.9% ($p > 0.05$). Notably, the trend of a decrease in ADS prevalence, shared by both settlement areas, was more significant among rural area-based patients. In 2020, ADS prevalence in urban areas was 348.2%, which was 77.8% less than the initial value ($p < 0.01$). In rural areas the prevalence was 228.0%, which was 85.1% less than that in 2000 ($p < 0.01$).

Table 3. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 population, Urban and rural areas, both genders, 2000–2020

Таблица 3. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения. Городская и сельская местность. Оба пола. 2000–2020 гг.

Years	Alcohol-induced psychoses				Alcohol dependence syndrome				Harmful use of alcohol			
	Urban area		Rural area		Urban area		Rural area		Urban area		Rural area	
	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI	II	VI
2000	49.4	100.0	27.8	100.0	1568.7	100.0	1530.9	100.0	473.8	100.0	340.1	100.0
2005	52.5	106.3	41.7	150.0	1642.1	104.7	1533.4	100.2	438.8	92.6	402.4	118.3
2010	36.2	73.3	24.4	87.8	1451.4	92.5	1213.6	79.3	204.5	43.2	263.6	77.5
2015	9.1	18.4	5.9	21.2	831.3	53.0	585.9	38.3	290.8	61.4	170.6	50.2
2020	2.2	4.5	0.8	2.9	348.2	22.2	228.0	14.9	87.9	18.6	57.5	16.9

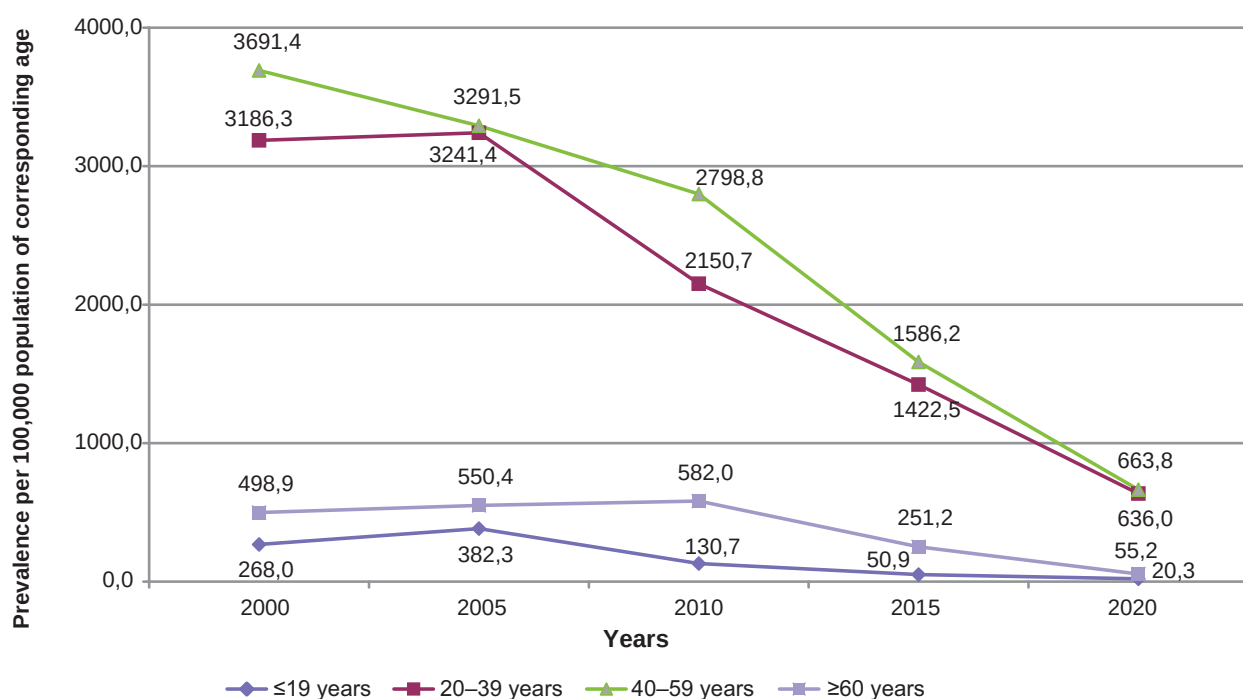


Fig. 4. Legal age prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020.

Рис. 4. Динамика зарегистрированной по возрастной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

In 2000, the prevalence of the harmful use of alcohol among urban area-based patients in Krasnodar Krai was 1.4:1. However, the decrease rate in rural areas was a little bit higher; in 2020, it decreased by 83.1% ($p < 0.01$). In urban areas, it decreased by 81.4% ($p < 0.01$) from the initial value for each territory.

Age-based analysis of AUD prevalence was conducted among the following age groups: 0–19 years, 20–39 years, 40–59 years and 60 years and above.

From 2000 to 2020, alcohol-use disorders prevailed among patients aged 40–59 years (in gen-

eral, 2406.3 cases per 100,000 people of the corresponding age for the entire period) (Fig. 4). These disorders were less common among patients aged 20–39 years (in general, 2127.4 cases per 100,000 people of the corresponding age for the entire period). The third highest alcohol-use disorders prevalence during the studied period in Krasnodar Krai was in the 60 years and above age group (387.5 cases per 100,000 people of the corresponding age).

General AUD prevalence among patients aged 40–59 years during the studied period decreased by 5.6 times from 3691.4% to 663.8% ($p < 0.01$).

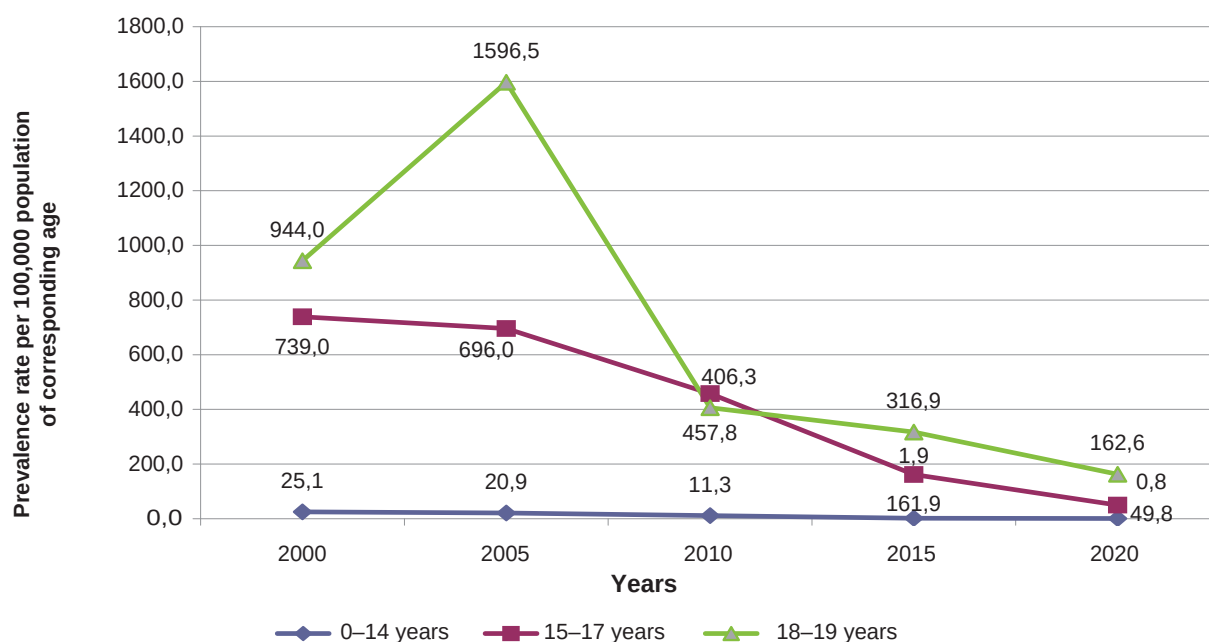


Fig. 5. Legal prevalence dynamics of alcohol-related drug disorders in 0–19-year population. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020.

Рис. 5. Динамика зарегистрированной распространенности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии среди лиц 0–19 лет. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Among patients aged 20–39 years, the prevalence decreased less significantly from 3186.3% to 636.0% (5.0 times; $p < 0.01$). Among patients aged 60 years and above, the prevalence of alcohol-use disorders decreased from 498.9% in 2000 to 55.2% in 2020 (9.0 times; $p < 0.01$). However, the prevalence for the studied period reached the highest level of 582.0% in 2010, which was 14.3% higher than the initial value and 90.5% higher than the final value ($p < 0.01$). Among patients aged 0–19 years, the prevalence of alcohol-use disorders was different in nature. It reached the maximum level of 382.3 per 100,000 people of the corresponding age in 2005, which was 1.4 times higher than the initial value and 18.8 times higher than the final value ($p < 0.01$).

Intra-group specifics of AUD prevalence among patients aged 0–19 years is of immense practice-oriented use in healthcare.

Among groups of patients belonging to this age group, the highest prevalence of alcohol-use disorders was found among patients aged 18–19 years (Fig. 5).

This group was defined by the highest AUD prevalence rates among all age groups at the beginning

of the studied period (944.0 per 100,000 patients of the corresponding age) as well as by the maximum value among all age groups (1596.5% in 2005). In general, the dynamics of prevalence for the specified diseases among patients aged 18–19 years during from 2000 to 2020 was decreasing in nature (5.8 times decrease; $p < 0.01$).

During the studied period, the prevalence of alcohol-use disorders among patients aged 15 to 17 years decreased from 739.0% to 49.8% (14.8 times; $p < 0.01$).

Among patients aged 0–14 years (the biggest group), the dynamics was consistently positive. Thus, the alcohol-use disorder prevalence decreased by 31.3 times from 25.1% to 0.8% ($p < 0.01$).

The age-based nosological dynamic analysis helped to specify prevalent diseases among the above-mentioned mature people (Table 4).

Despite the decrease from 80.3% to 3.1% (26.0 times; $p < 0.01$), the AIP prevalence among people aged 40–59 years was the highest (in comparison with other age groups). The second-highest AIP prevalence was found among people aged 20–39 years; it decreased from 59.6% to 1.9% ($p < 0.01$).

Table 4. Legal age morbidity dynamics of alcohol-related drug disorders. Per 100,000 age population, Krasnodar Krai, 2000–2020

Таблица 4. Динамика зарегистрированной по возрастной болезненности наркологической алкоголь-ассоциированной патологии. На 100 000 населения соответствующих возрастов. Краснодарский край. 2000–2020 гг.

Diagnosis	Alcohol-induced psychoses				Alcohol dependence syndrome				Harmful use of alcohol			
	Age											
Years	≤19	20–39	40–59	≥60	≤19	20–39	40–59	≥60	≤19	20–39	40–59	≥60
2000	0.2	59.6	80.3	10.4	38.9	2270.3	3166.1	488.5	228.9	856.5	445.0	0.0
2005	0.7	67.3	89.2	13.8	105.5	2371.8	2761.1	534.5	276.1	802.3	441.2	2.1
2010	0.1	31.7	62.2	16.0	9.4	1732.0	2441.2	550.4	121.2	387.0	295.4	15.6
2015	0.0	10.1	14.8	2.8	0.7	1028.6	1309.7	241.6	50.3	383.9	261.7	6.8
2020	0.0	1.9	3.1	0.9	3.8	489.4	549.4	50.2	16.5	144.7	111.3	4.1

The situation was the same for ADS prevalence. Among people aged 40–59 years, the ADS prevalence decreased from 3166.1% to 549.4% (5.8 times; $p < 0.01$). Among people aged 20–39 years, the ADS prevalence decreased by 4.6 times from 2270.3 to 489.4 per 100,000 people of the corresponding age ($p < 0.01$).

Unlike the prevalence of the above-mentioned nosologies, the prevalence of the harmful use of alcohol was initially higher among people aged 20–39 years (856.5%) than among people aged 40–59 years (445.0%) ($p < 0.01$). Specified HUoA prevalence was maintained throughout the entire studied period. From 2000 to 2020, the most significant decrease in HUoA prevalence was found in the youngest age group (0–19 years); it decreased from 228.9% to 16.5% (13.9 times; $p < 0.01$).

Additional findings

There were no additional findings.

DISCUSSION

After reviewing unprecedented for the current history of the Russian Federation AUD decrease trends, the inconsistency of value judgements should be noted.

Despite the decrease in official registration for the above-mentioned diagnoses, the clinical and organisational drug intervention issue experts we questioned claimed that there was an underestimation of incidence and prevalence. It is extremely difficult to evaluate the 'statistical spread' in current conditions [17–20, 22–25].

On the one hand, the current situation can be partly attributed to the specifics of 'medical treatment procedure for the "psychiatry–addiction medicine" profile'⁵ implementation, including regulations for voluntary patient follow-up medical care provided by an addiction psychiatrist. In this context, we believe that the increasing availability of drug dependence treatment in the non-public sector of the healthcare system is a significant factor for the decreasing number of official AUD cases. As a result of the redistribution of patients' medical aid appealability to private healthcare organisations, the hidden drug-abusing population increases. The majority of such patients is socially and economically active. Such patients are afraid of social stigma and restraint and receive appropriate medical care outside of state substance dependence treatment institutions, which form the official statistics [17, 23, 24].

On the other hand, clinically, there is immense development in the medical treatment of the above-mentioned disorders and in the phased successive rehabilitation model [20, 22].

Of particular note are measures for improving disease-prevention service within the state for decreasing alcohol use and improving prevention of alcohol use in the Russian Federation for the period up to 2020, as well as for regional programmes and measures for preventing addictive disorders [10, 11, 23–25].

Besides, demographical specifics of Krasnodar Krai for the studied period include express migration inflow of working-age, preretirement-age and retire-

⁵ The Decree of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dd December 30, 2015 No. 1034n 'On approval of the medical treatment procedure for the 'psychiatry–addiction medicine' profile and the Procedure for follow-up medical care for people with mental and behavioural disorders caused by psychoactive substance use' (amended and revised).

ment-age individuals with well-defined life attitude and values, including self-protective behaviour towards alcohol dependencies.

The difficulty of forming a statistical representation for psychoactive substance use disorder dynamics limits the evaluation of appropriate medication measure efficiency as well as forecasting of changes in terms of national and economical security of the country [18, 20, 22–25].

In this context, it is extremely important to unify the strategy for recording drug addiction disorder incidence and prevalence (including private healthcare). In addition, in-depth epidemiological studies of the situation with substance use in general and with alcohol use in particular, are also extremely important. They can form the basis for developing an alcohol dependence prevention state policy [21, 23, 24].

From 2000 to 2020, the number of official alcohol-use disorder cases in Krasnodar Krai decreased by 5.4 times. Taking the co-directionality of changes in psychoactive substance use and alcohol-use disorder prevalence into consideration, it can be affirmed that changes in the official registration of alcohol-use cases made a substantial contribution to the general addiction disorder prevalence.

The dynamics of alcohol-use disorder prevalence in Krasnodar Krai was more positive in nature than that in the Southern Federal District and in the Russian Federation in general. Settlement area-based dynamics of alcohol-use disorder prevalence expressed in prevailing levels in urban areas against decreasing levels in rural areas. This defines the requirement for the analysis of availability of specialised drug dependence care; the availability can form an independent variable, which contributes to the underestimation.

The decrease in alcohol-use disorders prevailed among men (22.1 times) over women (3.0 times). The least positive trends found among women were in terms of alcohol dependence syndrome and harmful use of alcohol.

The most negative age-based situation for the studied period was found among people aged 40–59 years; this was the case for both alcohol-use

disorders in general and alcohol psychoses and alcohol dependence syndromes in particular. In comparison to other age groups, the harmful use of alcohol was prevailing among people aged 20–39 years.

CONCLUSION

The current trends of alcohol-use disorder prevalence are the result of complex and multifactorial processes. The changes are driven by the development of institutional arrangements for drug dependence treatment within the government guarantee programme, results of federal and regional prevention programmes, advances in modern medication-assisted treatment and specifics of regional demography. Besides, the changes are defined by the underestimation of alcohol-use disorder cases, caused by the lack of strict vertical statistical registration systems in healthcare organisations of all ownership forms.

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. 84 of 12.12.2019.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), 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 № 84 от 12 декабря 2019 г.

FINANCING SOURCE

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

REFERENCES

1. Bryun E.A., Melikhov M.G., Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Smirnovskaya M.S., Negay N.A., Baypeisov D.M., Muzafarov R.H., Shevtsova Yu.B., Skryabin V.Yu. On the narcological situation in the collective security Treaty Organization member states. *Narkologiya*. 2021; 20(1): 14–25 DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.14-25
2. Razvodovsky Yu.E. Indicators of alcohol related problems in Russia, Ukraine and Belarus. *Narkologiya*. 2020; 19(3): 39–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.03.39-48
3. Nemtsov A.V., Gridin R.V. Indirect indicators of alcohol consumption during the coronavirus epidemic in Russia. *Voprosi narcologii*. 2020; 10(193): 16–33. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_10_16
4. Kislitsyna O.A. Long-term adverse effects of the COVID-19 pandemic on population health. *Social aspects of population health*. 2021; 67(4): 2. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2
5. Kirzhanova V.V., Fadeeva E.V., Vyshinsky K.V., Holdin V.N., Pshembaev S.U., Batekhina E.E., Savina K.D., Scherbinina E.A. The use of psychoactive substances among adolescents with substance-related disorders during the COVID-19 epidemic: survey results and a case report. *Narkologiya*. 2021; 20(5): 48–60. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.05.48-60
6. Klimenko T.V., Korchagina G.A., Fadeeva E.V., Vyshinsky K.V. Design and methodology for studying the impact of the COVID-19 pandemic on the model of psychoactive substance consumption. *Voprosi narcologii*. 2021; 2(197): 74–99. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_02_74
7. Rozhanets V.V., Fadeeva E.V., Klimenko T.V. Addiction problems in the COVID-19 era: up-to-date data and trend analysis, 2020. *Voprosi narcologii*. 2021; 1(196): 5–19. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_01_5
8. Rybakova K.V., Grigorev A.V., Semenova N.V., Skurat E.P., Krupitsky E.M. Features of providing addiction medical care during the pandemic COVID-19. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021; 55(2): 45–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-45-51
9. Shmatova Yu.E. Mental health of population in the COVID-19 pandemic: trends, consequences, factors, and risk groups. *Ekonomicheskiye i sotsial'nyye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz*. 2021; 14(2): 201–224. DOI: 10.15838/esc.2021.2.74.13
10. Salagay O.O., Soshkina K.V., Brun E.A., Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kobayakova O.S., Khalturina D.A., Zykov V.A. Scientific assessment of the degree of implementation of the state policy to reduce abuse of alcoholic products and prevent alcoholism among the population of the Russian Federation until 2020. *Obshchestvennoye zdorov'ye*. 2021; 1(2): 7–11. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-5-19
11. Myrzamatova A.O., Kontsevaya A.V., Gorny B.E., Drapkina O.M. Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19(3): 2566. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2566
12. Tsarev S.A., Shcherban A.V., Katin A.A., Tsareva I.S., Sirotko I.I. Assessment of the prevalence of addictive diseases in patients with anxiety disorders in the city of Samara using direct and indirect assessment methods. *Voprosi narcologii*. 2021; 4(199): 61–72. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_04_61
13. Pukhova E.P., Gorny B.E., Kutumova O.Yu. The attitude of residents of the Krasnoyarsk Territory to measures to restrict the sale of alcohol. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2020; 5(125): 102–108. DOI: 10.20333 / 2500136-2020-5-102-108
14. Redko A.N., Gubarev S.V. Dynamics of registered alcohol-attributable mortality in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 93–104. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104
15. Gil A.Yu., Khalfin R.A., Krinitsky S.M., Nikoforov S.A., Ilchenko I.N., Kosagovskaya I.I., Fattakhova L.F. The use of surrogate alcohol by individuals with disorders related to alcohol abuse as exemplified by the subject of the Russian Federation. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2021; 29(3): 486–491. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-486-491

16. Razvodovsky Y.E., Nemtsov A.V. Contribution of alcohol to the gender gap in all-cause mortality in Russia and Belarus. *Voprosi narcologii*. 2020; 6(189): 60–69. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_6_60
17. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Kirzhanov V.N., Gavriluk A.S. Factors influencing the decrease in substance use disorder treatment demand: an expert survey. *Voprosi narcologii*. 2020; 8(191): 5–23. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_5
18. Pichugin A.N. The problem of routing of patients using psychoactive substances. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 100(2): 303–309. DOI: 10.17816/KMJ2019-303
19. Burtsev A.A., Kirzhanova V.V., Bakanov K.S., Arnaud A.V. Estimating hidden populations of alcohol and drug users among permanent residents of Moscow. *Voprosi narcologii*. 2020; 7(190): 49–65. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_07_49
20. Tsarev S.A., Shcherban A.V., Tominina E.V., Katin A.A., Sirotko I.I. On the availability of specialized drug treatment in a hospital setting and the factors affecting it in rural areas. *Narkologiya*. 2020; 19(5): 52–57. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.05.52-57
21. Pozdnyakova M.E., Bruno V.V. Comparative sociological analysis of changes in the situation with drug consumption in Russia over 30 years: 1990–2020. *Voprosy narcologii*. 2021; 5(200): 15–51. DOI: 10.47877 / 0234-0623_2021_05_15
22. Klimenko T.V. Organization of addiction treatment services in the Russian Federation: efficiency of activities, problematic issues and ways of addressing them (according to the results of visiting events in the federal subjects of the Russian Federation in 2019). *Voprosi narcologii*. 2020; 1(184): 5–38. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_1_5
23. Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kozlov A.A. Public policy models for reducing non-medical use of psychoactive substances (Part 1). *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2020; 3: 14–21. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10302
24. Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Kozlov A.A. The synergic model of optimizing the addiction medical care within the structure of the balanced model of anti-narcotics policy in the Russian Federation (Part 2). *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2020; 4: 24–29. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10403
25. Sharonov A.N., Prykin A.V. Current issues of drug dependency treatment delivery in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2020; 2: 75–79. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-2-75-79

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брюн Е.А., Мелихов М.Г., Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Смирновская М.С., Негай Н.А., Байпеисов Д.М., Музафаров Р.Х., Шевцова Ю.Б., Скрыбин В.Ю. О наркологической ситуации в государствах — членах Организации Договора о коллективной безопасности. *Наркология*. 2021; 20(1): 14–25. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.14-25
2. Разводовский Ю.Е. Индикаторы алкогольных проблем в России, Украине и Беларуси. *Наркология*. 2020; 19(3): 39–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.03.39-48
3. Немцов А.В., Гридин Р.В. Косвенные показатели потребления алкоголя во время эпидемии коронавируса в России. *Вопросы наркологии*. 2020; 10(193): 16–33. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_10_16
4. Кислицына О.А. Долгосрочные негативные последствия пандемии COVID-19 для здоровья населения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021; 67(4): 2. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2
5. Киржанова В.В., Фадеева Е.В., Вышинский К.В., Холдин В.Н., Пшембаев С.У., Батехина Е.Э., Савина К.Д., Щербинина Е.А. Особенности употребления психоактивных веществ у подростков с наркологическими расстройствами в период эпидемии COVID-19: результаты анкетирования и клинический случай. *Наркология*. 2021; 20(5): 48–60. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.05.48-60
6. Клименко Т.В., Корчагина Г.А., Фадеева Е.В., Вышинский К.В. Дизайн и методология изучения влияния пандемии COVID-19 на моде-

- ли потребления психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2021; 2(197): 74–99. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_02_74
7. Рожанец В.В., Фадеева Е.В., Клименко Т.В. Проблемы аддикции в эпоху COVID-19 — актуальные данные и анализ тенденций, 2020 г. *Вопросы наркологии*. 2021; 1(196): 5–19. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_01_5
8. Рыбакова К.В., Григорьев А.В., Семенова Н.В., Скурят Е.П., Зубова Е.Ю., Незнанов Н.Г., Крупницкий Е.М. Особенности оказания наркологической помощи в период пандемии COVID-19. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021; 55(2): 45–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-45-51
9. Шматова Ю.Е. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19: тенденции, последствия, факторы и группы риска. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2021; 14(2): 201–224. DOI: 10.15838/esc.2021.2.74.13
10. Салагай О.О., Сошкина К.В., Брюн Е.А., Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Кобякова О.С., Халтурина Д.А., Зыков В.А. Научная оценка степени реализации госполитики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года. *Общественное здоровье*. 2021, 1(2): 7–11. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-5-19
11. Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э., Драпкина О.М. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 2566. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2566
12. Царев С.А., Щербань А.В., Катин А.А., Царева И.С., Сиротко И.И. Оценка распространенности наркологических заболеваний у пациентов с тревожными расстройствами в Самаре с использованием прямых и непрямых методов оценки. *Вопросы наркологии*. 2021; 4(199): 61–72. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_04_61
13. Пухова Э.П., Горный Б.Э., Кутумова О.Ю. Отношение жителей Красноярского края к мерам по ограничению продажи алкоголя. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; 5(125): 102–108. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-102-108
14. Редько А.Н., Губарев С.В. Особенности динамики зарегистрированной смертности населения Краснодарского края от причин, связанных с употреблением алкоголя. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 93–104. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104
15. Гиль А.Ю., Хальфин Р.А., Криницкий С.М., Никифоров С.А., Ильченко И.Н., Косаговская И.И., Фаттахова Л.Ф. Употребление суррогатного алкоголя лицами с расстройствами, связанными со злоупотреблением алкоголем (на примере субъекта Российской Федерации). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(3): 486–491. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-486-491
16. Разводовский Ю.Е., Немцов А.В. Вклад алкоголя в гендерные различия уровня общей смертности в России и Беларуси. *Вопросы наркологии*. 2020; 6(189): 60–69. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_6_60
17. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Киржанов В.Н., Гаврилюк А.С. Факторы, влияющие на снижение обращаемости населения за наркологической помощью: опрос экспертов. *Вопросы наркологии*. 2020; 8(191): 5–23. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_08_5
18. Пичугин А.Н. Проблемы маршрутизации пациентов, употребляющих психоактивные вещества. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100(2): 303–309. DOI: 10.17816/KMJ2019-303
19. Бурцев А.А., Киржанова В.В., Баканов К.С., Арнаут А.В. Оценка скрытого контингента потребителей алкоголя и наркотиков среди постоянных жителей Москвы. *Вопросы наркологии*. 2020; 7(190): 49–65. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_07_49
20. Царев С.А., Щербань А.В., Томина Е.В., Катин А.А., Сиротко И.И. О доступности специализированной наркологической помощи

- в условиях стационара и факторах, на нее влияющих, в сельской местности. *Наркология*. 2020; 19(5): 52–57. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.05.52-57
21. Позднякова М.Е., Брюно В.В. Сравнительный социологический анализ изменений ситуации с потреблением наркотиков в России за 30 лет: 1990–2020 гг. *Вопросы наркологии*. 2021; 5(200): 15–51. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_05_15
22. Клименко Т.В. Организация наркологической помощи в Российской Федерации: эффективность деятельности, проблемные аспекты и способы их преодоления (по результатам выездных мероприятий в субъекты Российской Федерации, 2019 г.). *Вопросы наркологии*. 2020; 1 (184): 5–38. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_1_5
23. Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Козлов А.А. Модели государственной политики по снижению уровня немедицинского потребления психоактивных веществ (сообщение 1). *Российский психиатрический журнал*. 2020; 3: 14–21. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10302
24. Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Козлов А.А. Синергическая модель оптимизации наркологической помощи в структуре сбалансированной модели антинаркотической политики Российской Федерации (сообщение 2). *Российский психиатрический журнал*. 2020; 4: 24–29. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10403
25. Шаронов А.Н., Прыкин А.В. Актуальные проблемы оказания наркологической помощи в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 2: 75–79. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-2-75-79

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alekseenko S.N.

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.

Gubarev S.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

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.

Statistical analysis — application of statistical and computing methods for data analysis and synthesis.

Preparation and creation of published work with data visualisation and display.

Lyubchenko D.A.

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.

Redko A.N.

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 — computing equipment provision for analyses.

ВКЛАД АВТОРОВ

Алексеев С.Н.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Губарев С.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

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

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

Применение статистических и вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Любченко Д.А.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Редько А.Н.

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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Preventive Medicine, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Stanislav V. Gubarev* — Senior Lecturer, Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1144-602X>

Contact information: e-mail: gs023@yandex.ru; tel.: +7 (908) 685-66-55;

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Губарев Станислав Валерьевич* — старший преподаватель кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1144-602X>

Контактная информация: e-mail: gs023@yandex.ru; тел.: +7 (908) 685-66-55;

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

Dmitry A. Lyubchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Fundamental and Clinical Biochemistry in Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Любченко Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

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.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Горбань*, В. С. Меньших, Е. В. Горбань

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Нерациональное питание является одним из главных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), рост которых можно уменьшить, приобщая и мотивируя население к здоровому питанию исходя из территориальных, гендерных и возрастных особенностей пищевого поведения населения, которые требуют уточнения.

Цель исследования — выявление гендерных и возрастных особенностей пищевого поведения городского населения, ассоциированных с универсальными и метаболическими факторами риска развития ХНИЗ.

Методы. Было проведено наблюдательное когортное исследование у 1317 городских жителей (657 мужчин и 660 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет на базе федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), включавшее анонимное анкетирование с уточнениями пищевых предпочтений, табакокурения, приема алкоголя, физической активности (ФА), физикальный осмотр, антропометрию, электрокардиографию (ЭКГ), биохимические исследования крови.

Результаты. У городских жителей были отмечены низкая физическая активность (ФА) (у 88%), избыточная масса тела и ожирение (у 33%), высокая частота табакокурения (у 65%) и приема алкоголя у мужчин (у 39%) и высокий метаболический риск по параметру окружность талии/окружность бедер (у 33,7%), а также значительная полиморбидность при гипертонической болезни (от 3 до 8 заболеваний на одного человека). Форму питания городских жителей можно обозначить «промежуточной» ввиду наличия в их рационе элементов рационального и нерационального питания. Элементы рационального питания были более присущи женщинам и лицам старшего возраста. Повышение в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, гамма-глутаминтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина и ультрачувствительного С-реактивного белка было ассоциировано с приемом таких продуктов, как чипсы и сухарики, картофель, сладкие напитки, кондитерские изделия и борщ.

Заключение. Мерами приобщения населения к рациональному питанию могут стать четкое обозначение дисметаболического потенциала конкретных продуктов, мониторинг пищевого поведения и мотивация самоконтроля индекса массы тела и окружности талии не только при диспансеризации.

Ключевые слова: рациональное питание, возраст, пол, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Горбань В.В., Меньших В.С., Горбань Е.В. Гендерные и возрастные особенности пищевого поведения городского населения с риском развития хронических неинфекционных заболеваний: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 32–47. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-32-47>

Поступила 31.05.2021

Принята после доработки 06.12.2021

Опубликована 25.02.2022

GENDER AND AGE-SPECIFIC EATING BEHAVIOUR IN URBAN POPULATIONS AT RISK OF CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY

Vitaliy V. Gorban*, Valeriya S. Menshikh, Elena V. Gorban

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

ABSTRACT

Background. Nonrational nutrition is among main risk factors of chronic noncommunicable diseases (CNCDs) that can be contained via adopting and motivating population to a healthy diet by clarifying territorial, gender and age-specific eating behaviours.

Objectives. A study of urban gender and age-specific eating behaviours associated with universal and metabolic CNCD risk factors.

Methods. An observational cohort study has been conducted with 1,317 urban residents (657 men and 660 women) aged 18–74 years at Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, using anonymous surveys on food preferences, tobacco and alcohol consumption, physical activity (PA), as well as physical examination, anthropometry, electrocardiography (ECG) and biochemical blood tests.

Results. Urban residents revealed low-physical activity (PA) (88%), overweight and obesity (33%), high tobacco (65%) and alcohol use (39%) in men, high metabolic risk by waist/hip circumference (33.7%) and significant polymorbidity in hypertension (3 to 8 diseases per person). The urban dietary pattern can be described “intermediate” by the co-presence of rational and nonrational ingredients in diet. Rational ingredients prevailed in women and elderly people. Elevated total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, gamma-glutamyl transpeptidase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, uric acid, urea, creatinine and ultra-sensitive C-reactive protein in blood were associated with foods intake like chips and breadsticks, potatoes, sweet drinks, confectionery and borscht.

Conclusion. Adopting measures to rational nutrition in population may comprise a clear declaration of dysmetabolic nature of specific foods, eating behaviour monitoring and motivated self-control of body mass index and waist girth beyond medical check-ups.

Keywords: rational nutrition, age, gender, risk factor, chronic noncommunicable disease.

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

For citation: Gorban V.V., Menshikh V.S., Gorban E.V. Gender and age-specific eating behaviour in urban populations at risk of chronic noncommunicable diseases: an observational cohort study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 32–47. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-32-47>

Submitted 31.05.2021

Revised 06.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Нерациональное питание, провоцируя избыточную массу тела, ожирение и дислипидемию, является одним из главных универсальных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые приобретают глобальную распространенность и являются причинами более чем 70% смертельных исходов во всем мире¹ [1]. Хотя нездоровое питание, низкая физическая активность, табакокурение и чрезмерное употребление алкоголя являются основными факторами риска этих патологий, все эти пагубные формы поведения можно изменить и рост ХНИЗ можно уменьшить, просто изменив образ жизни [2–4]. В частности, популяционное повышение частоты ожирения в разных возрастных периодах увеличивает заболеваемость ХНИЗ и указывает на необходимость приобщения населения к рациональному питанию [5]. Исходя из научных данных, в основе пирамиды рационального питания и средиземноморской диеты должны располагаться цельнозерновые продукты с низким гликемическим индексом (ГИ) и богатые клетчаткой, тогда как рафинированные продукты с высоким ГИ должны занимать незначительное место на вершине пирамиды. Предполагается, что в США почти половина из 700 000 смертей в год из-за кардиометаболических заболеваний напрямую связана с нарушением диеты [6].

Важно отметить, что анализ пищевого поведения различных территориальных групп населения в зависимости от пола и возраста будет способствовать выявлению потребности в диспансеризации и проведении первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

Цель исследования — выявление гендерных и возрастных особенностей пищевого поведения городского населения, ассоциированных с универсальными и метаболическими факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование — наблюдательное одномоментное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследования проводились в поликлинических учреждениях г. Краснодара, являющихся клиническими базами ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Набор пациентов из прикрепленного к поликлиникам города Краснодара населения для участия в исследовании проводили с сентября по декабрь 2019 года. Осуществлялась случайно отобранная выборка, необходимая для получения данных, правильно характеризующих формируемую изучаемую когорту.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерием включения в исследование был возраст от 18 до 74 лет включительно.

Критерии невключения

В исследование не включались участники: в возрасте старше 75 лет, с сахарным диабетом 2-го типа, с поражением органов-мишеней, злоупотребляющие алкоголем, с остаточными явлениями острых нарушений цереброваскулярной болезни.

Критерии исключения

Критерии исключения: инфекционные болезни, беременность, доказанная онкологическая патология, а также хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии, хроническая обструктивная болезнь легких III и IV степени тяжести, сахарный диабет 1-го типа.

Описание критериев соответствия

Основными критериями соответствия проводимого исследования у городских жителей (мужчин и женщин) трех возрастных категорий являлись показатели взаимосвязи между наличием у них ХНИЗ и нерациональным питанием, а также между приемом отдельных пищевых продуктов нерационального питания и провоцируемыми ими клиническими и биохимическими метаболическими изменениями.

Подбор участников в группы

Формирование исследуемой когорты проводилось по гендерному и возрастному признакам

¹ World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases Country Profiles. 2018. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>

с отнесением пациентов к одной из трех групп: 1-я — 18–44 года, 2-я — 45–49 лет и 3-я — 60–74 года. В каждой из групп пациентов соблюдался принцип примерного равенства женщин и мужчин. На индивидуальном уровне выделяли лиц, приверженных здоровому образу жизни, а также пациентов, употребляющих продукты нерационального питания.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Частота универсальных факторов риска ХНИЗ. Поведенческие и антропометрические гендерные различия среди городского населения. Гендерные различия пищевых предпочтений и частот употребления продуктов рационального и нерационального питания в зависимости от возраста.

Дополнительные показатели исследования

Степень полиморбидности и дисметаболические биохимические изменения, ассоциированные с приемом в пищу продуктов нерационального питания в возрастном аспекте.

Методы измерения целевых показателей

В ходе исследования проводились анонимное анкетирование с уточнениями пищевых предпочтений, табакокурения, приема алкоголя, физической активности (ФА), а также физикальный осмотр, антропометрия, тонометрия, электрокардиография (ЭКГ), биохимические исследования крови.

Анонимный опрос проводился с использованием информационно-регистрационной карты исследования «ЭССЕ-РФ-2», разработанной в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины МЗ РФ и включающей модуль пищевых предпочтений, относящихся к рациональному или нерациональному питанию [7, 8]. Питание считалось нерациональным при избыточном употреблении углеводов, жиров, поваренной соли (досаливании пищи, употреблении солений), гастрономических (колбасных) изделий и, наоборот, недостаточном содержании в рационе фруктов и овощей. Опрос также включал выяснение статуса табакокурения (выкуривание одной и более сигарет в сутки), употребления алкоголя, уровня привычной физической активности. Критериями приверженности к здоровому образу жизни (ЗОЖ) считали: 1) употребление фруктов и овощей каждый день не менее 500 г; 2) исключение досаливания пищи и ограниченное потребление соли (менее 5 г/день); 3) умеренную или высокую физическую активность 5 и более дней в неде-

лю; 4) отказ от употребления алкоголя и табачных изделий [5, 6].

Всем пациентам были проведены: измерение артериального давления (АД), пульса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), роста и массы тела с последующим определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = M/P^2$, где m — масса тела человека (кг), P — рост (м). Выделяли избыточную массу тела ($ИМТ \geq 25,0–29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирение 1-й степени ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), 2-й степени ($ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$), 3-й степени ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$). Индекс ОТ/ОБ считался высоким при значениях более 0,90 для мужчин и более 0,85 для женщин. Для оценки риска метаболических осложнений использовались критерии ОТ, где риск считался повышенным при ОТ 94–102 см у мужчин, 80–88 см у женщин и высоким — при ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин.

Биохимические исследования крови, проведенные 246 пациентам, включали определение холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), гамма-глутамин-транспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина и ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ).

Переменные (предикторы)

Статистически значимые повышения показателей, характеризующих изменение метаболического состояния организма, ассоциированные с привычным употреблением отдельных пищевых продуктов нерационального питания, на определенные биохимические метаболические параметры (даже в пределах их пороговых значений) изучали, используя χ^2 -критерий, коэффициент корреляции Пирсона и критерий ANOVA.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica 10.0, Stat Soft, Inc и Wizard-Statistics (США) с оценкой правильности математического распределения в соответствующих выборках (критерий Колмогорова). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента (t -критерий) с представлением количественных данных в виде среднего значения ($\bar{X}$) и его стандартного отклонения (M (SD) или стандартной

ошибки среднего значения (m) с определением 95% доверительного интервала ($p < 0,05$). В выборках с неправильным распределением использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Анализ корреляционных зависимостей проводился с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону, а дисперсионный анализ — с помощью однофакторного метода ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика выборки исследования

Формирование выборки исследования проводилось по гендерному и возрастному признакам

с соблюдением примерного равенства женщин и мужчин в каждой возрастной группе.

Характеристика выборки исследования: 1317 городских жителей (657 мужчин и 660 женщин) со средним возрастом мужчин $44,9 \pm 0,2$ и женщин — $46,0 \pm 0,2$ года, согласно возрастной классификации ВОЗ (2017) были отнесены к одной из трех групп: 1-ю группу составили пациенты в возрасте от 18 до 44 лет ($n = 622$), 2-ю — 45–59 лет ($n = 521$) и 3-ю — 60–74 года ($n = 174$). Примерно у 1/6 численного состава каждой возрастной группы было проведено изучение влияния продуктов нерациональной диеты на биохимические метаболические параметры.

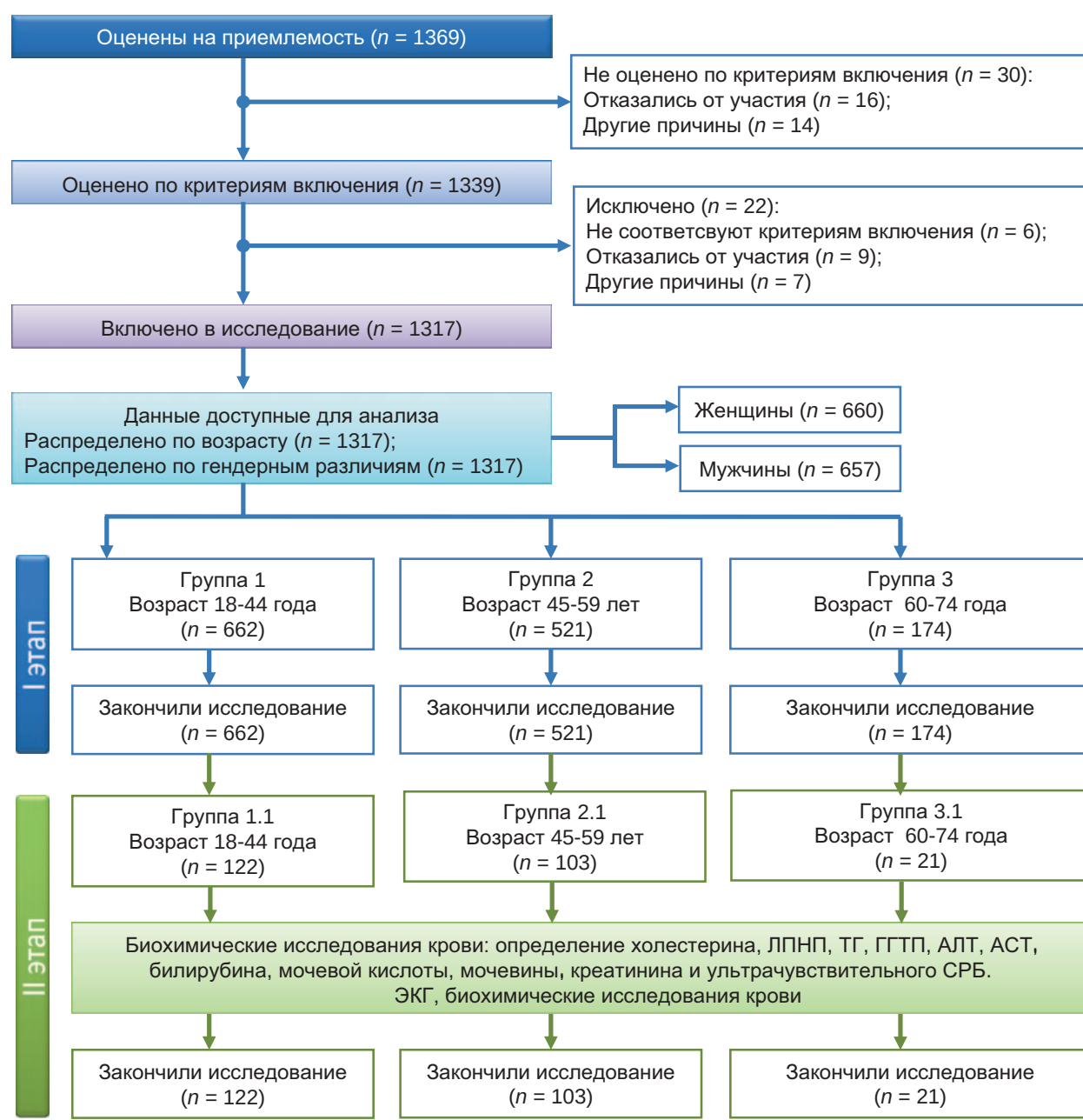


Рис. 1. Последовательность формирования выборки исследования.
Fig. 1. Survey selection flowchart.

Последовательность формирования и характеристики выборки представлены на рисунке 1.

Основные результаты исследования

По данным анкетирования и антропометрических исследований у 88% пациентов была отмечена низкая физическая активность, у 1/3 — обнаружена избыточная масса тела, а у 1/5 — ожирение 1-й степени. При этом мужчины не отличались от женщин по возрасту, величинам систолического (САД) и диастолического

артериального давления (ДАД), ИМТ, частотам различных степеней ожирения, степеням физической активности, но имели более высокую массу тела (табл.).

При этом оказалось, что высокий риск метаболических нарушений по параметру ОТ, установленный у четверти больных, наблюдался статистически значимо чаще у женщин (32,9%), чем у мужчин (20,1%), равно как и повышенный индекс ОТ/ОБ. Наоборот, среди мужчин по сравнению с женщинами наблюдалось практически

Таблица. Общая характеристика обследованной группы городского населения
Table. General urban cohort profile

Показатель	Общая группа <i>n</i> = 1317	Мужчины <i>n</i> = 657	Женщины <i>n</i> = 660	<i>p</i>
Количество, %	100	49,9 ± 2,0	50,1 ± 1,9	0,94
Возраст, лет	45,4 ± 11,9	44,9 ± 12,0	46,0 ± 11,8	0,86
Табакокурение, %	38,4 ± 2,1% <i>n</i> = 506	65,4 ± 2,6% <i>n</i> = 331	34,5 ± 3,6% <i>n</i> = 175	<0,001
Алкоголь, %	30,2 ± 2,1% <i>n</i> = 398	39,6 ± 3,0% <i>n</i> = 260	20,9 ± 3,5% <i>n</i> = 138	<0,001
Масса тела, кг	79,8 ± 18,6 <i>n</i> = 1296	85,3 ± 17,2 <i>n</i> = 646	74,4 ± 18,3 <i>n</i> = 650	0,01
ИМТ, кг/м ²	27,5 ± 5,8 <i>n</i> = 1296	27,8 ± 5,1 <i>n</i> = 646	27,3 ± 6,4 <i>n</i> = 650	0,95
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²)	33,5 ± 1,3% <i>n</i> = 434	37,0 ± 3,1% <i>n</i> = 243	28,9 ± 3,3% <i>n</i> = 191	0,07
Ожирение:				
1-й степени (ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²), %	20,6 ± 1,1% <i>n</i> = 267	21,2 ± 3,5% <i>n</i> = 139	19,4 ± 3,5% <i>n</i> = 128	0,71
2-й степени (ИМТ ≥ 35,0 кг/м ²), %	6,9 ± 0,7% <i>n</i> = 89	5,6 ± 3,9% <i>n</i> = 37	7,9 ± 3,8% <i>n</i> = 52	0,68
3-й степени (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²), %	2,8 ± 0,5% <i>n</i> = 36	2,3 ± 4,1% <i>n</i> = 15	3,2 ± 4,0% <i>n</i> = 21	0,67
Умеренный риск метаболических нарушений по ОТ, % (мужчины 94–102 см, женщины 80–88 см)	19,1 ± 2,5% <i>n</i> = 248	19,8 ± 3,5% <i>n</i> = 130	17,9 ± 3,6% <i>n</i> = 118	0,70
Высокий риск метаболических нарушений по ОТ, % (мужчины > 102 см, женщины > 88 см)	26,9 ± 2,4% <i>n</i> = 349	20,1 ± 3,5% <i>n</i> = 132	32,9 ± 3,2% <i>n</i> = 217	0,01
Высокий индекс талия/бедра, % (мужчины > 0,90, женщины > 0,85)	33,7 ± 2,3% <i>n</i> = 424	38,2 ± 3,1% <i>n</i> = 251	26,4 ± 3,3% <i>n</i> = 174	0,01
Низкая физическая активность, %	88,2 ± 0,9% <i>n</i> = 1161	87,7 ± 1,4% <i>n</i> = 576	88,6 ± 1,3% <i>n</i> = 585	0,61
Умеренная физическая активность, %	11,8 ± 2,6% <i>n</i> = 156	12,3 ± 3,7% <i>n</i> = 81	11,4 ± 3,7% <i>n</i> = 75	0,86
ЧСС, уд/мин	74,5 ± 11,5 <i>n</i> = 1296	73,6 ± 11,6 <i>n</i> = 646	75,4 ± 11,4 <i>n</i> = 650	0,91
САД, мм рт. ст.	129,8 ± 20,0 <i>n</i> = 1296	134,6 ± 19,1 <i>n</i> = 646	125,2 ± 19,7 <i>n</i> = 650	0,73
ДАД, мм рт. ст.	85,0 ± 12,4 <i>n</i> = 1296	87,3 ± 12,5 <i>n</i> = 646	82,7 ± 11,9 <i>n</i> = 650	0,79

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение признака, SD — стандартное отклонение; p — различия между мужчинами и женщинами.

Note: data presented as $M \pm SD$, where M is mean, SD — standard deviation; p — men vs. women difference.

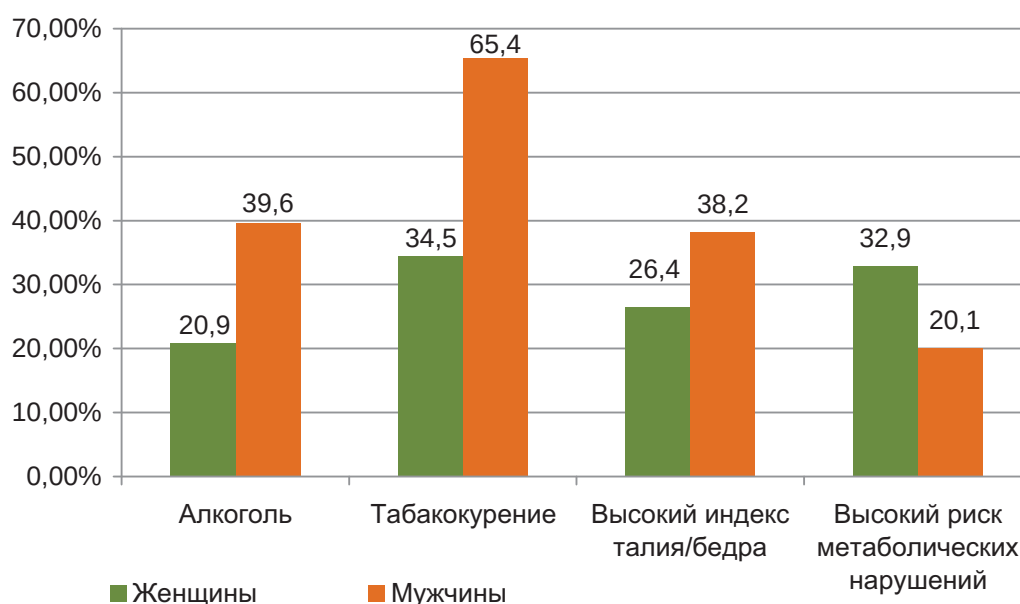


Рис. 2. Поведенческие и антропометрические гендерные различия группы городского населения.

Примечание: статистическая значимость различий: * $p < 0,001$, # $p < 0,01$.

Fig. 2. Behavioural and anthropometric gender deviations in urban cohort.

Note: statistical significance: * $p < 0.001$, # $p < 0.01$.

двукратное превышение частоты табакокурения и употребления алкогольных напитков (рис. 2). Статистически значимое преобладание табакокурения и употребления алкоголя у мужчин по сравнению с женщинами было подтверждено, соответственно, в каждой из трех возрастных групп: в группе от 45 до 59 лет ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и в группе от 61 до 74 лет ($p < 0,001$; $p = 0,026$).

В группе пациентов от 18 до 44 лет у мужчин выявлено более частое табакокурение ($p = 0,02$), но практически одинаковая частота приема алкоголя ($p = 0,382$). Частота высокого риска метаболических нарушений у мужчин и женщин была примерно одинаковой в каждой из возрастных групп ($p > 0,05$).

Среди мужчин и женщин не было статистически значимых различий ($p > 0,05$) в употреблении таких продуктов и блюд, как рыба, птица, бобовые, орехи, сухофрукты, молоко, кефир и простокваша, сыр, сметана, сливочное масло, кондитерские изделия, борщ, яйца, а также в частоте регулярного досаливания пищи.

Избирательный анализ употребления продуктов, доказанно снижающих вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от наличия избыточной массы тела и низкой физической активности, выявил в общей группе женщин и мужчин приверженность к употреблению фруктов у 84,4%, овощей — у 93,2%, орехов — у 32,0%.

Анализ гендерных особенностей употребления продуктов нерационального питания выявил среди мужчин по сравнению с женщинами статистически значимое преобладание употребления колбасных изделий ($p < 0,001$), птицы с кожей ($p < 0,001$), макаронных изделий ($p < 0,001$), сладких напитков ($p < 0,001$), чипсов и сухариков ($p < 0,001$), картофеля ($p < 0,001$) и сливок ($p < 0,002$). Что касается продуктов рационального питания, то у мужчин по сравнению с женщинами было выявлено статистически значимое преобладание в пищевом рационе морепродуктов ($p < 0,001$), мяса красного ($p < 0,001$) и хлебобулочных изделий ($p < 0,001$). Наоборот, у женщин по сравнению с мужчинами в пищевом рационе преобладали такие продукты рационального питания, как творог ($p < 0,001$), йогурт ($p < 0,004$), фрукты и овощи ($p < 0,001$) (рис. 3). Исходя из этого, форму питания большинства респондентов можно считать промежуточной.

Изучение пищевых предпочтений в зависимости от возраста проводилось отдельно в отношении продуктов рационального и нерационального питания. Исследование частоты употребления полезных продуктов показало, что пациенты 3-й («старшей») возрастной группы по сравнению с 1-й («молодой») — чаще употребляли фрукты, крупы и бобовые, но реже — йогурт, а при сравнении со 2-й («средней») — чаще употребляли крупы. Респонденты 1-й группы («молодой») по сравне-

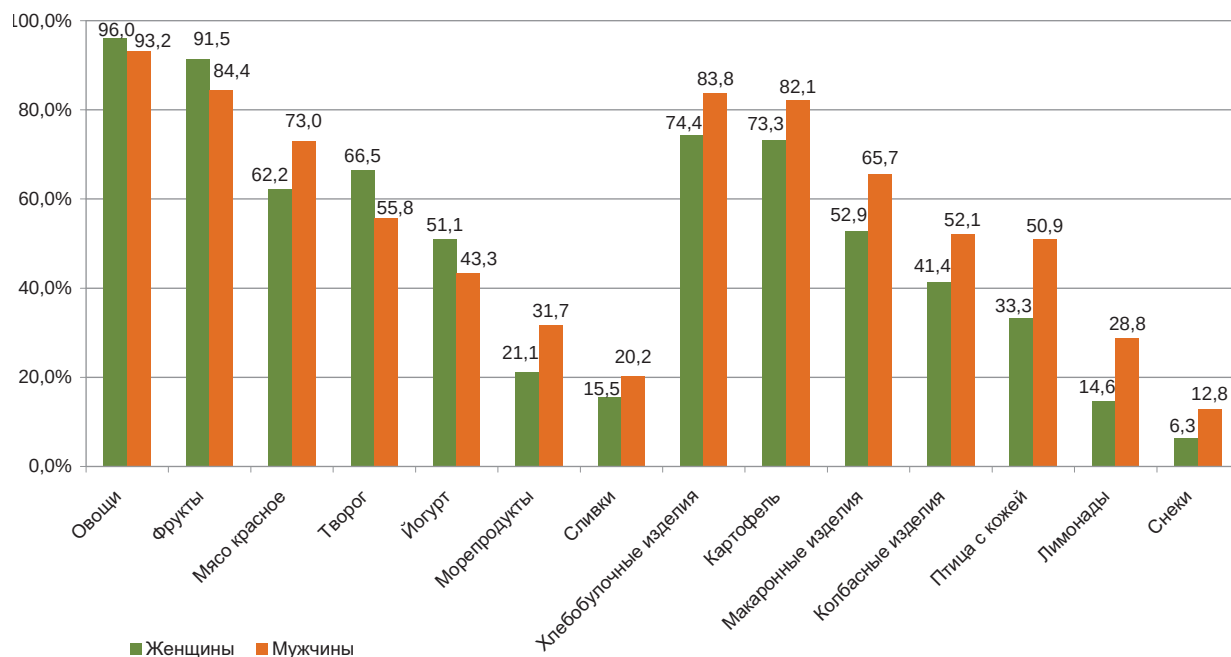


Рис. 3. Гендерные различия пищевых предпочтений городского населения.

Примечание: статистическая значимость различий: * $p < 0,001$, # $p < 0,05$.

Fig. 3. Gender deviations in eating preferences of urban cohort.

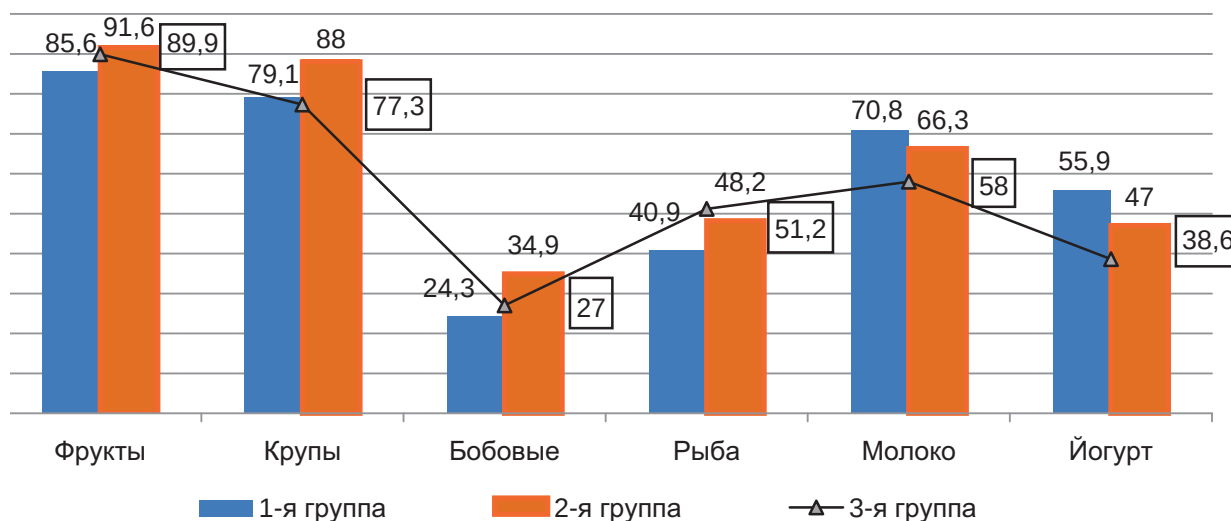
Note: statistical significance: * $p < 0.001$, # $p < 0.05$.

Рис. 4. Частота (%) употребления продуктов рационального питания в зависимости от возраста.

Примечание: статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * от 1-й группы; # от 2-й группы; & от 3-й группы.

Fig. 4. Frequency of rational nutrition by age, %.

Note: statistical significance ($p < 0.05$): * vs. cohort 1; # vs. cohort 2; & vs. cohort 3.

нию со 2-й («средней») — чаще употребляли молоко и йогурт, но реже — фрукты и рыбу (рис. 4).

Анализ частоты употребления продуктов нерационального питания обнаружил, что пациенты 3-й («старшей») возрастной

группы по сравнению с 1-й («молодой») и 2-й («средней») группами реже употребляли чипсы и сухари, сладкие напитки и картофель, по сравнению со 2-й — чаще принимали кондитерские изделия и чаще всех — борщ. Респонденты 2-й группы в отличие от 1-й чаще

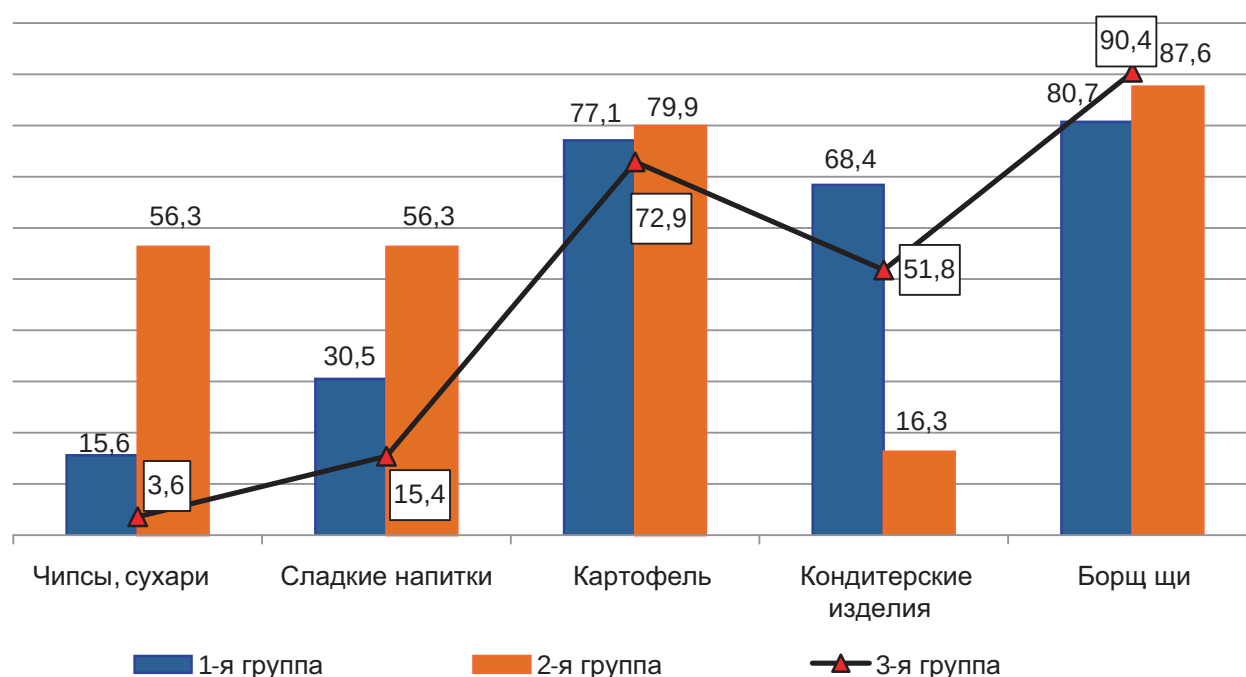


Рис. 5. Частота (%) употребления продуктов нерационального питания в зависимости от возраста. Примечание: статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * от 1-й группы; # от 2-й группы; & от 3-й группы.

Fig. 5. Frequency of nonrational nutrition by age, %.

Note: statistical significance ($p < 0.05$): * vs. cohort 1; # vs. cohort 2; & vs. cohort 3.

употребляли чипсы и сухари, сладкие напитки, картофель, борщ, а реже всех — сладкие кондитерские изделия (рис. 5).

Анализ гендерных различий в зависимости от возраста показал, что в 1-й возрастной группе мужчины по сравнению женщинами употребляли чаще творог ($p = 0,006$), йогурт ($p = 0,005$), бобовые ($p < 0,001$), рыбу ($p = 0,001$) и птицу с кожей ($p < 0,001$), но реже — сливки ($p < 0,001$), колбасные изделия ($p = 0,002$), лимонад ($p < 0,001$), чипсы и сухарики ($p < 0,001$), кондитерские изделия ($p = 0,0003$).

Во 2-й возрастной группе мужчины по сравнению женщинами употребляли чаще мясо красное ($p = 0,007$), морепродукты ($p < 0,001$), картофель ($p = 0,0002$), макаронные изделия ($p < 0,001$), колбасы ($p = 0,02$), лимонады ($p < 0,001$), чипсы и сухарики ($p = 0,002$), но реже — творог ($p < 0,001$), птицу с кожей ($p < 0,001$), кондитерские изделия ($p = 0,003$).

Во 3-й возрастной группе мужчины по сравнению женщинами употребляли чаще мясо красное ($p < 0,001$), хлебобулочные изделия ($p < 0,001$), макаронные изделия ($p < 0,001$), колбасы ($p = 0,006$), лимонады ($p < 0,001$), чипсы и сухарики ($p = 0,037$), но реже — творог ($p = 0,013$), йогурт ($p < 0,001$), птицу с кожей ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

В этой связи возникает вопрос о метаболических изменениях, ассоциированных с приемом в пищу продуктов нерационального питания. Оказалось, что в общей группе обследованных мужчин и женщин употребление некоторых продуктов приводит к дисметаболическим сдвигам биохимических показателей крови. По нашим данным, при привычном употреблении чипсов и сухариков это касается мочевины (χ^2 , $p = 0,033$), ЛПНП (χ^2 , $p = 0,019$), ТГ (χ^2 , $p = 0,016$); картофеля — мочевины (χ^2 , $p = 0,049$); сладких напитков — ГГТП (χ^2 , $p = 0,031$); кондитерских изделий — мочевой кислоты (χ^2 , $p = 0,04$) и билирубина (χ^2 , $p = 0,025$); борща — ТГ (χ^2 , $p = 0,001$). Среди больных трех возрастных групп обозначенные усредненные показатели не выходили за верхние пределы нормы за исключением повышенного значения ЛПНП. Изучение возможного избыточного отрицательного влияния на метаболические показатели продуктов нерационального питания в возрастном аспекте показало следующее: 1) употребление чипсов и сухариков у лиц 3-й группы приводило к повышению АЛТ (корреляция Пирсона, $p = 0,013$) и ГГТП (корреляция Пирсона, $p = 0,002$); у пациентов 2-й группы — к увеличению ультрачувствительного СРБ (χ^2 , $p = 0,007$) и креатинина (χ^2 , $p = 0,018$),

а у лиц 1-й группы — ГГТП (корреляция Пирсона, $p = 0,04$; ANOVA, $p = 0,036$); 2) прием сладких напитков у лиц 3-й группы приводил к повышению ТГ (корреляция Пирсона, $p = 0,005$), у пациентов 2-й группы — к увеличению холестерина (корреляция Пирсона, $p = 0,002$), АлАТ (корреляция Пирсона, $p = 0,001$) и АсАТ (корреляция Пирсона, $p = 0,018$), а у лиц 1-й группы — мочевой кислоты (корреляция Пирсона, $p = 0,022$). Употребление картофеля, кондитерских изделий и борща не сопровождалось статистически значимыми избыточными изменениями величин изучаемых параметров среди пациентов всех трех возрастных групп.

Изучение пищевого поведения пациентов в зависимости от индекса ОТ/ОБ показало, что для лиц с высоким показателем ОТ/ОБ была характерна статистически значимая двукратно большая частота досаливания пищи (54,7% против 26,1%, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Среди городского населения отмечается высокая частота факторов риска ХНИЗ, включая нерациональное питание, и выраженная полиморбидность. Пациенты старшей возрастной группы в большей степени, чем лица 1-й и 2-й групп, тяготеют к элементам рационального питания. Гендерные статистически значимые различия пищевого рациона в каждой из возрастных групп носили дискретный характер. В группе пациентов от 18 до 44 лет у мужчин и женщин обращает на себя внимание одинаковая частота приема алкоголя ($p = 0,382$). Однако и в возрастном, и в гендерном аспектах форму пищевого поведения жителей города с элементами рационального и нерационального питания можно отнести к промежуточной.

Ограничения исследования

Проанализировав исследования, включенные в обсуждение, мы признаем, что существуют ограничения в интерпретации данных. Некоторые статьи имели небольшой размер выборки. Интерпретация взаимосвязи между употреблением продуктов нерационального питания и дисметаболическими биохимическими изменениями имеет в качестве основного ограничения отсутствие рандомизированных проспективных клинических исследований. К ограничениям можно отнести отсутствие определения «промежуточная форма питания». Полученные результаты и их значение следует обсуждать в самом широком контексте для выбора направлений будущих исследований.

Интерпретация результатов исследования

Недостаточное употребление фруктов и овощей, цельнозернового хлеба, орехов, а также семечковых и, наоборот, чрезмерное поступление соли, являются, по данным авторитетных исследований, предостерегающими моментами в развитии многих заболеваний [9], включая артериальную гипертензию [10]. По данным настоящего исследования, частота употребления фруктов и овощей среди городского населения приближается к значениям, полученным в российском эпидемиологическом исследовании ЭС-СЕ-РФ [10] и рекомендуемым Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [11]. Полученные данные согласуются с рекомендациями по ограничению приема жирной пищи, поваренной соли и гастрономических продуктов и, наоборот, по увеличению потребления фруктов и овощей с целью редукции массы тела и снижению риска развития ХНИЗ [12–14]. Продукты нерационального питания содержат большое количество липидов, простых углеводов, солей и консервантов, которые вызывают метаболические нарушения, что впоследствии приводит к развитию хронических неинфекционных заболеваний [15]. Известно, что низкое употребление в пищу фруктов и овощей и повышенное — гастрономических продуктов, в частности колбас, может приводить к повышению показателей индекса ожирения печени [16] и метаболически ассоциированной болезни печени, которая тесно связана с метаболическим синдромом и является мультидисциплинарной проблемой [17].

Исходя из данных поликлиник, у городских жителей наблюдалась значительная частота следующих заболеваний: гипертоническая болезнь (31,3%), сахарный диабет и ожирение (12,8%), а также болезни костно-мышечной системы (43,2%), желудочно-кишечного тракта (21,2%), дыхательной системы (10,8%), мочевыводящих путей (8,9%) и щитовидной железы (8,5%). Количество болезней в расчете на одного человека составляло 3,1, а при ГБ — 8 (корреляция Пирсона, $p < 0,001$).

Высокая заболеваемость ХНИЗ и полиморбидность у городских жителей формируются, в том числе, и за счет влияния нерационального питания. Всемирная организация здравоохранения разработала несколько глобальных планов действий и руководящих принципов, которые в основном ориентированы на обучение людей здоровым привычкам [3]. Достичь этой цели позволит модификация образа жизни и переход от нездорового питания к здоровому [14, 18–20]. Поэтому на этапе первичной медико-санитарной помощи для уменьшения эска-

лации ХНИЗ актуальны пропаганда здорового питания [21], регулярный мониторинг пищевого поведения при диспансеризации населения [7] и самомониторинг [19, 22], а также персонализированное мотивационное консультирование с учетом гендерных [23] и психологических особенностей [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У городских жителей (мужчин и женщин) были отмечены низкая физическая активность (88%), избыточная масса тела (33%), высокая частота табакокурения (65%), прием алкоголя у мужчин (39%), а также одинаковая частота приема алкогольных напитков у мужчин и женщин в 1-й возрастной группе, высокий метаболический риск по параметру ОТ/ОБ у женщин, а также значительная полиморбидность ГБ (до 8 заболеваний на 1 человека). Несмотря на наличие в рационе питания 70% городских жителей овощей и фруктов, доля продуктов нерационального питания остается значительной, и такую форму питания можно обозначить «промежуточной».

Дисметаболическими биохимическими изменениями в крови сопровождается привычное употребление таких продуктов, как чипсы и сухарики, картофель, сладкие напитки, кондитерские изделия и борщ. В возрастном аспекте элементы рационального питания более присущи женщинам и лицам старшей возрастной группы, которые употребляют меньше продуктов, провоцирующих дисметаболические биохимические изменения в крови. Мерами приобщения населения к рациональному питанию могут стать четкое обозначение качественных параметров

продуктов, мониторинг пищевого поведения и мотивирующий фактор в виде самоконтроля индекса массы тела и окружности талии при диспансеризации.

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 № 39 от 13.10.2020 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 Care of the Russian Federation (Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), protocol No. 39 of 13.10.2020. 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

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Global Health; Forum on Microbial Threats. *The Convergence of Infectious Diseases and Noncommunicable Diseases: Proceedings of a Workshop*. Nicholson A., Negussie Y., Shah C.M., Ayano Ogawa V. — editors. Washington (DC). National Academies Press (US); 2019. DOI: 10.17226/25535
2. Branca F., Lartey A., Oenema S., Aguayo V., Stordalen G.A., Richardson R., Arvelo M., Afshin A. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *BMJ*. 2019; 364: I296. DOI: 10.1136/bmj.I296
3. Mikkelsen B., Williams J., Rakovac I., Wickramasinghe K., Hennis A., Shin H.R., Farmer M., Weber M., Berdzuli N., Borges C., Huber M., Breda J. Life course approach to prevention and control of non-communicable diseases. *BMJ*. 2019; 364: I257. DOI: 10.1136/bmj.I257
4. Nyberg S.T., Batty G.D., Pentti J., Virtanen M., Alfredsson L., Fransson E.I., Goldberg M., Heikkilä K., Jokela M., Knutsson A., Koskenvuo M., Lallukka T., Leineweber C., Lindbohm J.V., Madsen I.E.H., Magnusson Hanson L.L., Nordin M., Oksanen T., Piitulainen O., Rahkonen O., Rugulies R., Shipley M.J., Stenholm S., Suominen S., Theorell T., Vahtera J., Westerholm P.J.M., Westerlund H., Zins M., Hamer M., Singh-Manoux A., Bell J.A., Ferrie J.E., Kivimäki M. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet. Public Health*. 2018; 3(10): e490–e497. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7
5. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Егнян Р.А., Елиашевич С.О., Измайлова О.В., Лавренова Е.А., Лиценко О.В., Скрипникова И.А., Швабская О.Б., Шишкова В.Н. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция

- в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952
6. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(8): 914–926. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
 7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Концевая А.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(4): 65–72. DOI: 10.17116/profmed201821465
 8. Карамнова Н. С., Шальнова С.А., Тарасов В.И., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А. Э., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(6): 66–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-66-72
 9. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., Amann M., Anderson H.R., Andrews K.G., Aryee M., Atkinson C., Bacchus L.J., Bahalim A.N., Balakrishnan K., Balmes J., Barker-Collo S., Baxter A., Bell M.L., Blore J.D., Blyth F., Bonner C., Borges G., Bourne R., Boussinesq M., Brauer M., Brooks P., Bruce N.G., Brunekreef B., Bryan-Hancock C., Bucello C., Buchbinder R., Bull F., Burnett R.T., Byers T.E., Calabria B., Carapetis J., Carnahan E., Chafe Z., Charlson F., Chen H., Chen J.S., Cheng A.T., Child J.C., Cohen A., Colson K.E., Cowie B.C., Darby S., Darling S., Davis A., Degenhardt L., Dentener F., Des Jarlais D.C., Devries K., Dherani M., Ding E.L., Dorsey E.R., Driscoll T., Edmond K., Ali S.E., Engell R.E., Erwin P.J., Fahimi S., Falder G., Farzadfar F., Ferrari A., Finucane M.M., Flaxman S., Fowkes F.G., Freedman G., Freeman M.K., Gakidou E., Ghosh S., Giovannucci E., Gmel G., Graham K., Grainger R., Grant B., Gunnell D., Gutierrez H.R., Hall W., Hoek H.W., Hogan A., Hosgood H.D. 3rd, Hoy D., Hu H., Hubbell B.J., Hutchings S.J., Ibeanusi S.E., Jacklyn G.L., Jasrasaria R., Jonas J.B., Kan H., Kanis J.A., Kassebaum N., Kawakami N., Khang Y.H., Khatibzadeh S., Khoo J.P., Kok C., Laden F., Lalloo R., Lan Q., Lathlean T., Leasher J.L., Leigh J., Li Y., Lin J.K., Lipshultz S.E., London S., Lozano R., Lu Y., Mak J., Malekzadeh R., Mallinger L., Marcenes W., March L., Marks R., Martin R., McGale P., McGrath J., Mehta S., Mensah G.A., Merriman T.R., Micha R., Michaud C., Mishra V., Mohd Hanafiah K., Mokdad A.A., Morawska L., Mozaffarian D., Murphy T., Naghavi M., Neal B., Nelson P.K., Nolla J.M., Norman R., Olives C., Omer S.B., Orchard J., Osborne R., Ostro B., Page A., Pandey K.D., Parry C.D., Passmore E., Patra J., Pearce N., Pelizzari P.M., Petzold M., Phillips M.R., Pope D., Pope C.A. 3rd, Powles J., Rao M., Razavi H., Rehfuess E.A., Rehm J.T., Ritz B., Rivara F.P., Roberts T., Robinson C., Rodriguez-Portales J.A., Romieu I., Room R., Rosenfeld L.C., Roy A., Rushton L., Salomon J.A., Sampson U., Sanchez-Riera L., Sanman E., Sapkota A., Seedat S., Shi P., Shield K., Shivakoti R., Singh G.M., Sleet D.A., Smith E., Smith K.R., Stapelberg N.J., Steenland K., Stöckl H., Stovner L.J., Straif K., Straney L., Thurston G.D., Tran J.H., Van Dingenen R., van Donkelaar A., Veerman J.L., Vijayakumar L., Weintraub R., Weissman M.M., White R.A., Whiteford H., Wiersma S.T., Wilkinson J.D., Williams H.C., Williams W., Wilson N., Woolf A.D., Yip P., Zielinski J.M., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M., AlMazroa M.A., Memish Z.A. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
 10. Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Швабская О.Б., Драпкина О.М. Артериальная гипертензия и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(5): 2570. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2570
 11. Cárdenas-Fuentes G., Subirana I., Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., Corella D., Estruch R., Fito M., Muñoz-Bravo C., Fiol M., Lapetra J., Aros F., Serra-Majem L., Tur J.A., Pinto X., Ros E., Coltell O., Díaz-López A., Ruiz-Canela M., Schröder H. Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea study. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(4): 1569–1578. DOI: 10.1007/s00394-018-1689-y
 12. Boeing H., Bechthold A., Bub A., Ellinger S., Haller D., Kroke A., Leschik-Bonnet E., Müller M.J., Oberritter H., Schulze M., Stehle P., Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Nutr.* 2012; 51(6): 637–663. DOI: 10.1007/s00394-012-0380-y
 13. Boucher J.L. Mediterranean Eating Pattern. *Diabetes Spectr.* 2017; 30(2): 72–76. DOI: 10.2337/ds16-0074
 14. Акашева Д.У., Драпкина О.М. Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020; 16(2): 307–316. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-03
 15. Kotchen T.A., Cowley A.W. Jr, Frohlich E.D. Salt in health and disease — a delicate balance. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(13): 1229–1237. DOI: 10.1056/NEJMr1212606
 16. Горбань В.В., Корочанская Н.В., Горбань Е.В., Серикова С.Н. Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеа-

- то гепатита на основании выявления гипергаммониемии в амбулаторной практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 6: 105–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-105-112
17. Shetty A., Syn W.K. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019; 35(3): 168–176. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000528
 18. Willett W., Rockström J., Loken B., Springmann M., Lang T., Vermeulen S., Garnett T., Tilman D., DeClerck F., Wood A., Jonell M., Clark M., Gordon L.J., Fanzo J., Hawkes C., Zurayk R., Rivera J.A., De Vries W., Majele Sibanda L., Afshin A., Chaudhary A., Herrero M., Agustina R., Branca F., Lartey A., Fan S., Crona B., Fox E., Bignet V., Troell M., Lindahl T., Singh S., Cornell S.E., Srinath Reddy K., Narain S., Nishtar S., Murray C.J.L. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019; 393(10170): 447–492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4
 19. Куликова М.С., Горный Б.Э., Концевая А.В., Караулова В.Г., Калинина А.М., Драпкина О.М. Результативность дистанционных технологий при контроле и самоконтроле избыточной массы тела и ожирения у пациентов первичного звена здравоохранения. *Профилактическая медицина.* 2021; 24(10): 24–31. DOI: 10.17116/profmed20212410124
 20. Mazurek-Kusiak A.K., Kobyłka A., Korcz N., Sosnowska M. Analysis of Eating Habits and Body Composition of Young Adult Poles. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4083. DOI: 10.3390/nu13114083
 21. Bédard A., Lamarche P.O., Grégoire L.M., Trudel-Guy C., Provencher V., Desroches S., Lemieux S. Can eating pleasure be a lever for healthy eating? A systematic scoping review of eating pleasure and its links with dietary behaviors and health. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0244292. DOI: 10.1371/journal.pone.0244292
 22. Kowalkowska J., Póinhos R. Eating Behaviour among University Students: Relationships with Age, Socio-economic Status, Physical Activity, Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Social Desirability. *Nutrients.* 2021; 13(10): 3622. DOI: 10.3390/nu13103622
 23. Purkiewicz A., Kamelska-Sadowska A.M., Ciborska J., Mikulska J., Pietrzak-Fiećko R. Risk Factors for Eating Disorders and Perception of Body in Young Adults Associated with Sex. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2819. DOI: 10.3390/nu13082819
 24. Björnwall A., Mattsson Sydner Y., Koochek A., Neuman N. Eating Alone or Together among Community-Living Older People-A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(7): 3495. DOI: 10.3390/ijerph18073495
 25. Elran Barak R., Shuval K., Li Q., Oetjen R., Drope J., Yaroch A.L., Fennis B.M., Harding M. Emotional Eating in Adults: The Role of Sociodemographics, Lifestyle Behaviors, and Self-Regulation-Findings from a U.S. National Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(4): 1744. DOI: 10.3390/ijerph18041744

REFERENCES

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Global Health; Forum on Microbial Threats. *The Convergence of Infectious Diseases and Noncommunicable Diseases: Proceedings of a Workshop.* Nicholson A., Negussie Y., Shah C.M., Ayano Ogawa V. — editors. *Washington (DC).* National Academies Press (US); 2019. DOI: 10.17226/25535
2. Branca F., Lartey A., Oenema S., Aguayo V., Stordalen G.A., Richardson R., Arvelo M., Afshin A. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *BMJ.* 2019; 364: l296. DOI: 10.1136/bmj.l296
3. Mikkelsen B., Williams J., Rakovac I., Wickramasinghe K., Hennis A., Shin H.R., Farmer M., Weber M., Berdzuli N., Borges C., Huber M., Breda J. Life course approach to prevention and control of non-communicable diseases. *BMJ.* 2019; 364: l257. DOI: 10.1136/bmj.l257
4. Nyberg S.T., Batty G.D., Pentti J., Virtanen M., Alfredsson L., Fransson E.I., Goldberg M., Heikkilä K., Jokela M., Knutsson A., Koskenvuo M., Lallukka T., Leineweber C., Lindbohm J.V., Madsen I.E.H., Magnusson Hanson L.L., Nordin M., Oksanen T., Pieliläinen O., Rahkonen O., Rugulies R., Shipley M.J., Stenholm S., Suominen S., Theorell T., Vahtera J., Westerholm P.J.M., Westerlund H., Zins M., Hamer M., Singh-Manoux A., Bell J.A., Ferrie J.E., Kivimäki M. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet. Public Health.* 2018; 3(10): e490–e497. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7
5. Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontseva A.V., Gorny B.E., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., Yeganyan R.A., Eliashevich S.O., Izmailova O.V., Lavrenova E.A., Lischenko O.V., Skripnikova I.A., Shvabskaya O.B., Shishkova V.N. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(5): 2952 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952
6. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(8): 914–926. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
7. Shalnova S.A., Balanova Iu.A., Deev A.D., Kontseva A.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Профилактическая Медицина.* 2018; 21(4): 65–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed201821465

8. Karamnova N.S., Shalnova S.A., Tarasov V.I., Deev A.D., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Gender differences in the nutritional pattern of the adult population of the Russian Federation. The results of ESSE-RF epidemiological study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(6): 66–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-66-72
9. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., Amann M., Anderson H.R., Andrews K.G., Aryee M., Atkinson C., Bacchus L.J., Bahalim A.N., Balakrishnan K., Balmes J., Barker-Collo S., Baxter A., Bell M.L., Blore J.D., Blyth F., Bonner C., Borges G., Bourne R., Boussinesq M., Brauer M., Brooks P., Bruce N.G., Brunekreef B., Bryan-Hancock C., Bucello C., Buchbinder R., Bull F., Burnett R.T., Byers T.E., Calabria B., Carapetis J., Carnahan E., Chafe Z., Charlson F., Chen H., Chen J.S., Cheng A.T., Child J.C., Cohen A., Colson K.E., Cowie B.C., Darby S., Darling S., Davis A., Degenhardt L., Dentener F., Des Jarlais D.C., Devries K., Dherani M., Ding E.L., Dorsey E.R., Driscoll T., Edmond K., Ali S.E., Engell R.E., Erwin P.J., Fahimi S., Falder G., Farzadfar F., Ferrari A., Finucane M.M., Flaxman S., Fowkes F.G., Freedman G., Freeman M.K., Gakidou E., Ghosh S., Giovannucci E., Gmel G., Graham K., Grainger R., Grant B., Gunnell D., Gutierrez H.R., Hall W., Hoek H.W., Hogan A., Hosgood H.D. 3rd, Hoy D., Hu H., Hubbell B.J., Hutchings S.J., Ibeanusi S.E., Jacklyn G.L., Jasrasaria R., Jonas J.B., Kan H., Kanis J.A., Kassebaum N., Kawakami N., Khang Y.H., Khatibzadeh S., Khoo J.P., Kok C., Laden F., Lalloo R., Lan Q., Lathlean T., Leasher J.L., Leigh J., Li Y., Lin J.K., Lipshultz S.E., London S., Lozano R., Lu Y., Mak J., Malekzadeh R., Mallinger L., Marcenes W., March L., Marks R., Martin R., McGale P., McGrath J., Mehta S., Mensah G.A., Merriman T.R., Micha R., Michaud C., Mishra V., Mohd Hanafiah K., Mokdad A.A., Morawska L., Mozaffarian D., Murphy T., Naghavi M., Neal B., Nelson P.K., Nolla J.M., Norman R., Olives C., Omer S.B., Orchard J., Osborne R., Ostro B., Page A., Pandey K.D., Parry C.D., Passmore E., Patra J., Pearce N., Pelizzari P.M., Petzold M., Phillips M.R., Pope D., Pope C.A. 3rd, Powles J., Rao M., Razavi H., Rehfuess E.A., Rehm J.T., Ritz B., Rivara F.P., Roberts T., Robinson C., Rodriguez-Portales J.A., Romieu I., Room R., Rosenfeld L.C., Roy A., Rushton L., Salomon J.A., Sampson U., Sanchez-Riera L., Sanman E., Sapkota A., Seedat S., Shi P., Shield K., Shivakoti R., Singh G.M., Sleet D.A., Smith E., Smith K.R., Stapelberg N.J., Steenland K., Stöckl H., Stovner L.J., Straif K., Straney L., Thurston G.D., Tran J.H., Van Dingenen R., van Donkelaar A., Veerman J.L., Vijayakumar L., Weintraub R., Weissman M.M., White R.A., Whiteford H., Wiersma S.T., Wilkinson J.D., Williams H.C., Williams W., Wilson N., Woolf A.D., Yip P., Zielinski J.M., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M., AlMazroa M.A., Memish Z.A. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
10. Karamnova N.S., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Shvabskaya O.B., Drapkina O.M. Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5): 2570 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2570
11. Cárdenas-Fuentes G., Subirana I., Martínez-González M.A., Salas-Salvado J., Corella D., Estruch R., Fito M., Muñoz-Bravo C., Fiol M., Lapetra J., Aros F., Serra-Majem L., Tur J.A., Pinto X., Ros E., Coltell O., Díaz-López A., Ruiz-Canela M., Schröder H. Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: the PREvención con Dieta MEDiterránea study. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(4): 1569–1578. DOI: 10.1007/s00394-018-1689-y
12. Boeing H., Bechthold A., Bub A., Ellinger S., Haller D., Kroke A., Leschik-Bonnet E., Müller M.J., Oberitter H., Schulze M., Stehle P., Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Nutr.* 2012; 51(6): 637–663. DOI: 10.1007/s00394-012-0380-y
13. Boucher J.L. Mediterranean Eating Pattern. *Diabetes Spectr.* 2017; 30(2): 72–76. DOI: 10.2337/ds16-0074
14. Akasheva D.U., Drapkina O.M. Mediterranean Diet: Origin History, Main Components, Evidence of Benefits and Feasibility to Adapt to the Russian Reality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(2): 307–316 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-03
15. Kotchen T.A., Cowley A.W. Jr, Frohlich E.D. Salt in health and disease—a delicate balance. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(13): 1229–1237. DOI: 10.1056/NEJMra1212606
16. Gorban V.V., Korochanskaya N.V., Gorban E.V., Serikova S.N. Clinical-laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and the gastroesophageal reflux disease: the possibilities of screening steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 6: 105–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-105-112
17. Shetty A., Syn W.K. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019; 35(3): 168–176. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000528
18. Willett W., Rockström J., Loken B., Springmann M., Lang T., Vermeulen S., Garnett T., Tilman D., DeClerck F., Wood A., Jonell M., Clark M., Gordon L.J., Fanzo J., Hawkes C., Zurayk R., Rivera J.A., De Vries W., Majele Sibanda L., Afshin A., Chaudhary A., Herretero M., Agustina R., Branca F., Lartey A., Fan S., Crona B., Fox E., Bignet V., Troell M., Lindahl T., Singh S., Cornell S.E., Srinath Reddy K., Narain S., Nishtar S., Murray C.J.L. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019; 393(10170): 447–492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4

19. Kulikova M.S., Gornyy B.E., Kontsevaya A.V., Karaulova V.G., Kalinina A.M., Drapkina O.M. The performance of remote technologies in management and self-management of overweight and obesity in primary care. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021; 24(10): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed20212410124
20. Mazurek-Kusiak A.K., Kobyłka A., Korcz N., Sosnowska M. Analysis of Eating Habits and Body Composition of Young Adult Poles. *Nutrients*. 2021; 13(11): 4083. DOI: 10.3390/nu13114083
21. Bédard A., Lamarche P.O., Grégoire L.M., Trudel-Guy C., Provencher V., Desroches S., Lemieux S. Can eating pleasure be a lever for healthy eating? A systematic scoping review of eating pleasure and its links with dietary behaviors and health. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0244292. DOI: 10.1371/journal.pone.0244292
22. Kowalkowska J., Poínhos R. Eating Behaviour among University Students: Relationships with Age, Socio-economic Status, Physical Activity, Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Social Desirability. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3622. DOI: 10.3390/nu13103622
23. Purkiewicz A., Kamelska-Sadowska A.M., Ciborska J., Mikulska J., Pietrzak-Fiećko R. Risk Factors for Eating Disorders and Perception of Body in Young Adults Associated with Sex. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2819. DOI: 10.3390/nu13082819
24. Björnwall A., Mattsson Sydner Y., Koochek A., Neuman N. Eating Alone or Together among Community-Living Older People—A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(7): 3495. DOI: 10.3390/ijerph18073495
25. Elran Barak R., Shuval K., Li Q., Oetjen R., Drope J., Yaroch A.L., Fennis B.M., Harding M. Emotional Eating in Adults: The Role of Sociodemographics, Lifestyle Behaviors, and Self-Regulation—Findings from a U.S. National Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(4): 1744. DOI: 10.3390/ijerph18041744

ВКЛАД АВТОРОВ

Горбань В.В.

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; создание окончательного варианта рукописи.

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

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

Меньших В.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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 ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Горбань Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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 ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gorban V.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; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

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

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

Menshikh V.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

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 aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Gorban E.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

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 aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Горбань Виталий Васильевич* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Контактная информация: e-mail: gorbanvv@mail.ru; тел.: +7 (988) 246-34-12;

ул. Инициативная, д. 7, г. Краснодар, 350087, Россия.

Меньших Валерия Сергеевна — клинический ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>

Горбань Елена Витальевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Vitaliy V. Gorban* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Contact information: e-mail: gorbanvv@mail.ru; tel.: +7 (988) 246-34-12;

Initiativnaya str., 7, Krasnodar, 350087, Russia/

Valeriya S. Menshikh — Resident Physician, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>

Elena V. Gorban — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ МОНИТОРИНГА БИСПЕКТРАЛЬНОГО ИНДЕКСА НА ЧАСТОТУ КРИТИЧЕСКИХ ИНЦИДЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н. В. Трембач

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. Вероятность развития интраоперационного критического инцидента зависит во многом от состояния рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, которая нередко нарушается при прогрессировании хронических заболеваний. Степень угнетения рефлексов может зависеть от глубины анестезии, что делает ее мониторинг важным, особенно в тех случаях, когда риск гипотензии высок и пациенты к ней предрасположены.

Цель исследования — определить влияние мониторинга уровня анестезии с применением биспектрального индекса на частоту критических инцидентов (КИ) у пациентов высокого риска в абдоминальной хирургии.

Методы. Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в него были включены 80 пациентов высокого риска и 80 пациентов низкого риска. В каждой группе пациенты были рандомизированы в одну из следующих подгрупп (по 40 человек): в первой анестезия проводилась с целью поддержания уровня биспектрального индекса на уровне 40–60 (группа лечения), во второй — по клиническим данным и с помощью мониторинга концентрации анестетика в выдыхаемой газовой смеси (группа контроля), интраоперационно регистрировали потребность в препаратах для анестезии, уровень биспектрального индекса, критические инциденты.

Результаты. Анализ частоты критических инцидентов у пациентов высокого риска показал снижение частоты встречаемости инцидентов в группе пациентов с контролем анестезии по уровню биспектрального индекса. Всего зафиксировано 127 критических инцидентов у 53 пациентов. При анализе отмечено снижение частоты КИ при применении объективного мониторинга уровня седации — они зарегистрированы у 45% пациентов группы лечения (по сравнению с 87,5% в группе контроля). Значимо меньшее число пациентов демонстрировали гипотензию (в два раза) в группе лечения, ниже была частота аритмии и брадикардии, а также респираторных КИ в целом (в 4 раза). Дозы анестетиков были также достоверно ниже в группе лечения, как и уровень биспектрального индекса на этапах анестезии.

Заключение. Применение объективного мониторинга уровня анестезии у пациентов высокого риска критических инцидентов позволяет снизить частоту гемодинамических инцидентов на этапе поддержания анестезии и снизить частоту респираторных инцидентов на этапе пробуждения вследствие профилактики чрезмерной глубины анестезии.

Ключевые слова: анестезия, критические инциденты, мониторинг, биспектральный индекс, высокий риск

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трембач Н.В. Влияние мониторинга биспектрального индекса на частоту критических инцидентов у пациентов высокого риска: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 48–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-48-61>

Поступила 16.02.2021

Принята после доработки 06.12.2021

Опубликована 25.02.2022

IMPACT OF BISPECTRAL INDEX MONITORING ON CRITICAL INCIDENTS RATE IN HIGH-RISK PATIENTS: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Nikita V. Trembach

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

ABSTRACT

Background. The likelihood of intraoperative critical incidents depends largely on reflex control of the cardiorespiratory system that is often susceptible to chronic pathology. The reflex suppression may link to the depth of anaesthesia, making the latter monitoring particularly important at higher hypotension risks and their patient predisposition.

Objectives. A study of the effect of bispectral index anaesthesia monitoring on critical incidents (CIs) rate in high-risk abdominal surgery patients.

Methods. A randomised controlled trial enrolled 80 high-risk and 80 low-risk patients. Each cohort randomly allocated patients between subcohorts (by 40 people): 1 — anaesthesia rendered to maintain a 40–60 bispectral index (treatment cohort), 2 — by clinical values and anaesthetic level control in exhaled gas (control cohort), intraoperative control of anaesthetic requirement, bispectral index and critical incidents.

Results. A critical incidents rate analysis in high-risk patients showed a lower rate in the bispectral index anaesthesia control cohort. Total 127 critical incidents were registered in 53 patients. The analysis revealed fewer CIs for objective sedation depth monitoring, 45% patients of treatment cohort vs. 87.5% in control. Significantly fewer (by half) patients exhibited hypotension in the treatment cohort, with lower (4-fold) rates of arrhythmia, bradycardia and general respiratory CIs. Anaesthetic doses and bispectral indices at anaesthesia stages were significantly lower in the treatment cohort as well.

Conclusion. Objective anaesthesia depth monitoring in high-risk patients reduces the rates of haemodynamic incidents during anaesthesia maintenance and respiratory incidents at arousal due to prevention of excessive anaesthetic depth.

Keywords: anaesthesia, critical incidents, monitoring, bispectral index, high risk

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Trembach N.V. Impact of bispectral index monitoring on critical incidents rate in high-risk patients: a randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 48–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-48-61>

Submitted 16.02.2021

Revised 06.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема анестезиологического обеспечения обширных абдоминальных операций до настоящего времени остается значительной, поскольку даже при плановых операциях частота неблагоприятного исхода остается высокой [1]. Прогнозирование развития критических инцидентов, возникающих в течение операции, является основой профилактики послеоперационных осложнений, поскольку именно критические инциденты являются основой неблагоприятного исхода, и после их возникновения иногда осложнение становится неизбежным. Возникновение критических инцидентов в интраоперационный период зависит от многих факторов, существующие в настоящее время методы прогнозирования неблагоприятных исходов основываются на наличии сопутствующих заболеваний, имеющих лабораторных маркерах, субъективных инструментах оценки физического статуса [2]. Тем не менее они обладают ограниченной прогностической значимостью в плане оценки риска интраоперационных критических инцидентов. Причиной этому является то, что не только само по себе формальное наличие старческого возраста или хронического заболевания влияет на течение анестезии, но и функциональное состояние кардиореспираторной системы, то есть способность естественных механизмов поддержания гомеостаза справиться с приложенным воздействием в течение операции, анестезии и в послеоперационный период. Данные литературы свидетельствуют о том, что при прогрессировании хронических заболеваний кардиореспираторной системы происходит дисбаланс в механизмах ее рефлекторной регуляции [3, 4]. Практически все заболевания, приводящие к хронической дыхательной и сердечной недостаточности (гипертоническая болезнь, ХОБЛ, сахарный диабет, обструктивное сонное апноэ и другие), приводят к увеличению чувствительности периферического хеморефлекса, которое, с одной стороны, становится звеном порочного круга, а с другой стороны — маркером тяжести. Периферическая хеморецепция тесно связана с механизмами поддержания гемодинамической стабильности; путем взаимодействия в структурах ствола головного мозга увеличение чувствительности периферического хеморефлекса приводит к снижению чувствительности барорефлекса, что тоже является неблагоприятным маркером. Дисфункция барорефлекса является предиктором летальности у пациентов с кардиореспираторными заболеваниями. Особенно остро встает вопрос о проведении анестезиологического обеспечения у пациентов с нарушенной рефлекторной регуляцией кардио-

респираторной системы. Применение препаратов для анестезии и седации связано с негативным влиянием на гемодинамику, и пациенты с нарушенными компенсаторными механизмами потенциально находятся в зоне риска развития критических инцидентов [5].

Степень угнетения барорефлекса может зависеть от глубины анестезии, что делает ее мониторинг особенно важным. В настоящее время имеется большой арсенал методов мониторинга глубины анестезии. Одним из наиболее исследованных и применяемых является биспектральный индекс (BIS), который имеет определенные преимущества перед клиническими критериями, но его преимущества перед анестезией, контролируемой по концентрации анестетика в альвеолярном газе (ETAG-анестезия), сомнительны. Риск чрезмерной анестезии является серьезной проблемой, поскольку потребность в анестетиках крайне вариабельна, особенно у пациентов пожилого возраста [6], что увеличивает риск передозировки с проявлением всех неблагоприятных побочных эффектов, и в первую очередь — гемодинамических нарушений, обусловленных дозозависимым влиянием анестетиков [7, 8]. В случаях, когда риск гипотензии высок и пациенты к ней предрасположены, мониторинг уровня анестезии может быть особенно важным и, вероятно, может рассматриваться как потенциальный метод снижения частоты критических инцидентов у пациентов высокого риска.

Цель исследования — определить влияние мониторинга уровня анестезии с помощью биспектрального индекса на частоту критических инцидентов у пациентов высокого риска в абдоминальной хирургии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для решения поставленной цели было проведено рандомизированное контролируемое исследование среди пациентов, проходивших хирургическое лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались взрослые (старше 18 лет) пациенты, оперируемые на органах верхнего этажа брюшной полости. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

В исследования не включались пациенты: с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, индексом массы тела более 30 кг/м², хронической болезнью почек, когнитивными нарушениями, затрудняющими кооперацию с пациентом и не позволяющими правильно выполнить пробу с задержкой дыхания, нутритивной недостаточностью.

Критерии исключения

К критериям исключения относили: отказ от участия в исследовании на любом этапе, отмену операции по любой причине, невозможность регистрации или потерю данных об оцениваемых исходах.

Условия и период проведения исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения ГБУЗ «ККБ № 2». Все пациенты подвергались операциям на органах верхнего этажа брюшной полости в условиях анестезии. Отбор пациентов для участия в исследовании проводили с марта 2018 по май 2019 года.

Рандомизация

Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел блоками по 10 пациентов. Рандомизация производилась в двух группах — высокого и низкого риска в подгруппы лечения и контроля, сравнение в частоте исходов производилось в подгруппах лечения и сравнения внутри каждой группы.

Всего были включены 80 пациентов высокого риска и 80 пациентов низкого риска по шкале прогнозирования критических инцидентов (табл. 1). При наличии 3 и более баллов пациент относился к группе высокого риска, менее 3 — к группе низкого риска.

Для определения длительности произвольного порогового апноэ проводили пробу с задержкой дыхания следующим образом: троекратно (с интервалом в 10 мин) определяли длительность произвольного порогового апноэ, для чего после вдоха объемом, равным приблизительно

2/3 жизненной емкости легких, производится задержка дыхания. Длительность произвольного порогового апноэ измеряли от начала пробы до появления рефлексорных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно. Рассчитывали среднее арифметическое значение длительности трех проб.

В каждой группе пациенты в процессе рандомизации были проспективно включены в одну из следующих подгрупп (по 40 человек): анестезия проводилась с целью поддержания уровня биспектрального индекса на уровне 40–60 (группа лечения); анестезия проводилась на основании комплексной оценки клинических данных (показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений) и мониторинга концентрации анестетика в выдыхаемой газовой смеси (целевой диапазон 0,8–1,2) (группа контроля).

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам оперативное вмешательство осуществлялось в условиях сочетания общей анестезии и эпидуральной анальгезии (катетер устанавливался на уровне Th8–Th9, периперационная анальгезия обеспечивалась введением раствора ропивакаина в концентрации 2 мг/мл).

Вводная анестезия обеспечивалась введением внутривенно пропофола дробно по 50 мг до достижения гипнотического эффекта и фентанила, миорелаксация достигалась введением рокурония.

Поддержание анестезии осуществлялось введением севофлюрана (поток свежего газа 2 л/мин). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппаратом Datex Ohmeda (GE, США), во всех случаях дыхательный объем составлял 6–7 мл/кг должной массы тела, частота дыхания определялась уровнем напряжения углекислого газа в конечной порции выдоха для поддержания нормовентиляции, уровень конечно-экспираторного давления устанавливали на уровне 10 см вод. ст., FiO₂ — 40–50%.

Контроль уровня анестезии проводили с помощью определения биспектрального индекса с помощью мониторинговой системы Datex Ohmeda (GE, США).

Таблица 1. Прогностическая модель риска критических инцидентов
Table 1. Predictive risk model for critical incidents

Фактор	Количество баллов
Длительность произвольного порогового апноэ <34 сек	2
Класс по ASA ≥3	1
Застойная ХСН	1
Пожилой возраст (более 65 лет)	1

Исходы исследования**Основной исход исследования**

Основной исход исследования: наличие интраоперационных критических инцидентов.

Оценивались следующие критические инциденты:

а) гемодинамические инциденты: гипотензия (снижение систолического артериального давления (АДс) на 20% ниже обычного или менее 90 мм рт. ст.); гипертензия (подъем АДс на 20% выше обычного или более 160 мм рт. ст.); брадикардия (снижение ЧСС более чем на 20% от обычной или менее 50 мин⁻¹); аритмия и тахикардия (повышение ЧСС более чем на 20% от обычной или более 100 мин⁻¹ и все случаи нарушения сердечного ритма);

б) респираторные инциденты: гипоксемия (SpO₂ менее 95%); гиперкапния (PaCO₂ более 45 мм рт. ст. или PetCO₂ более 40 мм рт. ст.);

в) метаболические: замедленное восстановление сознания, замедленное восстановление мышечного тонуса, гипотермия.

Оценка уровня сознания (остаточной медикаментозной седации) производилась с помощью теста OAA/S — observer's assessment of alertness/sedation и Bidway, определялась длительность восстановления сознания, время посленаркозной искусственной вентиляции легких и время до экстубации трахеи. Критериями восстановления сознания были определение у пациента 0–1 балла по шкале Bidway, 4–5 баллов по шкале OAA/S.

Дополнительные исходы исследования

К вторичным исходам относили: потребность в препаратах для анестезии; уровень биспектрального индекса.

Методы регистрации исходов

Для оценки наличия критических инцидентов применяли интраоперационный мониторинг следующих параметров (монитор Nihon Kohden, Япония): ЭКГ с оценкой частоты сердечных сокращений; артериальное давление инвазивным способом; параметры центральной гемодинамики неинвазивным методом оценки скорости нарастания пульсовой волны; пульсоксиметрия с регистрацией частоты пульса; капнометрия; забор артериальной крови и анализ газового состава; центральная и периферическая термометрия. Нейромышечная проводимость определялась с помощью прибора TOF Watch (Organon Ltd, Ireland).

Статистический анализ**Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере Lenovo Yoga с помощью программы MedCalc версия 19.1.3.

Оценку характера распределения данных для всех переменных осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (межквартильный диапазон).

Полученные в группах и подгруппах данные сравнивались с помощью критерия χ^2 для дихотомических переменных и парного t -теста для непрерывных переменных для параметрических данных и критерия Манна — Уитни для непараметрических. Для сравнения между разными этапами исследования применяли дисперсионный анализ для повторных измерений. Для множественного сравнения непрерывных переменных применяли дисперсионный анализ с критерием Данна для апостериорных попарных сравнений для переменных с нормальным распределением, для данных с непараметрическим распределением — тест Краскела — Уоллиса, для множественного сравнения дихотомических переменных применяли критерий χ^2 или точный тест Фишера для случаев с количеством случаев менее 5. Во всех случаях уровень p менее 0,05 считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Формирование групп исследования**

Всего в первоначальный скрининг включены 187 пациентов, 18 пациентов были исключены согласно описанным критериям (рис. 1). Таким образом, представлен анализ данных, полученных при исследовании у 160 пациентов (по 40 пациентов в каждой подгруппе).

Характеристика групп исследования

Закономерно в подгруппах высокого риска был значимо выше возраст пациентов и средний балл по шкале риска и ниже продолжительность произвольного порогового апноэ (табл. 2). Достоверных различий в предоперационных показателях между подгруппами контроля и лечения в возрасте, индексе массы тела, длительности ППА. классе ASA отмечено не было.

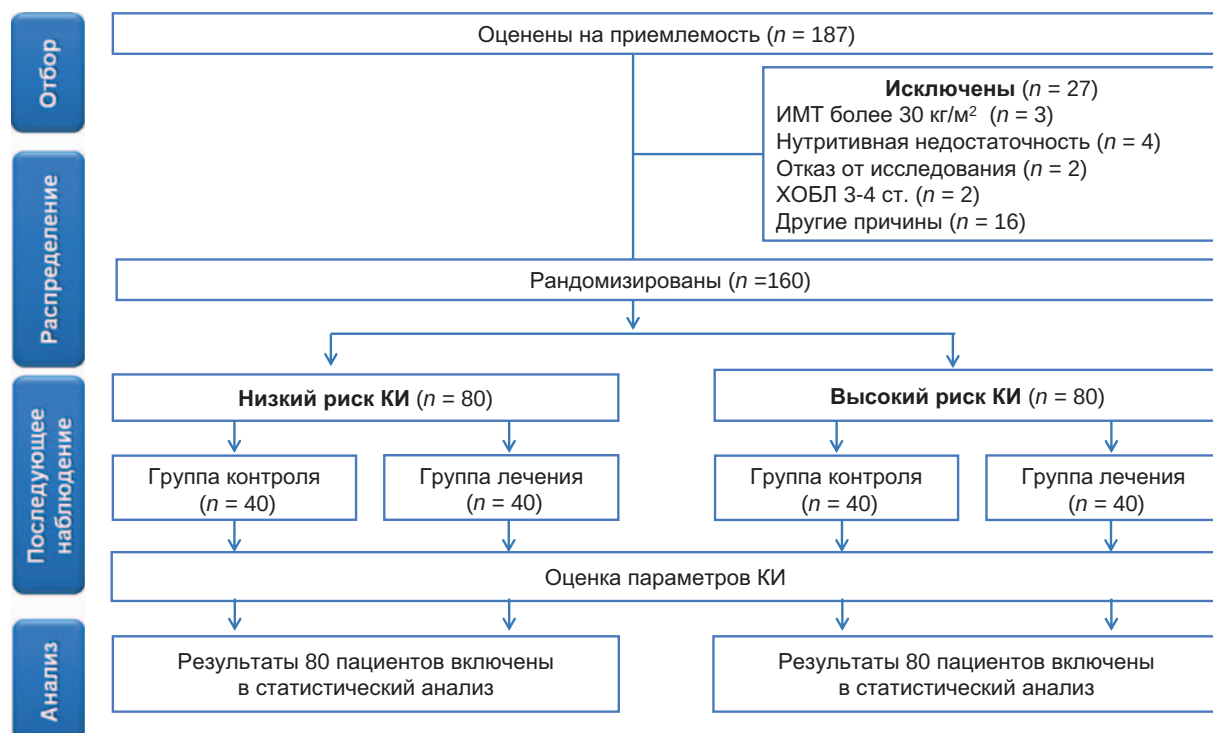


Рис. 1. Схема проведения исследования.

Примечание: КИ — критический инцидент.

Fig. 1. Experimental design.

Note: КИ — critical incident.

Таблица 2. Предоперационные параметры в подгруппах в зависимости от риска КИ

Table 2. Preoperative subcohort values by CI risk

Параметр	Низкий риск		p	Высокий риск		p
	группа контроля	группа лечения		группа контроля	группа лечения	
Баллы по шкале риска, кол-во	1 (0–1)	1 (1–1,5)	0,39	3* (3–3,5)	3* (3–4)	0,86
Возраст, лет	48 (41–63)	50* (43–65)	0,78	57 (52–67)	58* (53–65)	0,45
Индекс массы тела, кг/м²	26,1 (24,6–27,7)	25,4 (23,5–27,3)	0,67	26,0 (24,3–28,8)	25 (23,6–27,5)	0,72
ППА, сек	43 (35–48)	45 (42–50)	0,54	27* (23–33)	26* (24–33)	0,87
Шкала ASA, класс	2 (2–2)	2 (2–2)	0,65	2 (2–3)	2 (2–3)	0,65

Примечание: ППА — произвольное пороговое апноэ, * p < 0,05 по сравнению с низким риском.

Note: ППА — randomised threshold apnoea. * p < 0.05 vs. low risk.

По сопутствующим заболеваниям и принимаемым препаратам подгруппы были сопоставимы (табл. 3).

Основные результаты исследования

Анализ частоты критических инцидентов у пациентов высокого риска показал снижение частоты встречаемости инцидентов в группе пациентов с контролем анестезии по уровню биспектрального индекса. Всего зафиксировано 127 критических инцидентов у 53 пациентов.

При анализе отмечено снижение частоты КИ при применении объективного мониторинга уровня седации — они зарегистрированы у 45% пациентов группы лечения (по сравнению с 87,5% в группе контроля) (табл. 4). Значимо меньшее число пациентов демонстрировали гипотензию (в два раза) в группе лечения, ниже была частота аритмии и брадикардии, а также респираторных КИ в целом (в 4 раза), гиперкапнии и продленной ИВЛ (но данные различия не были статистически значимы).

Таблица 3. Предоперационные параметры в подгруппах в зависимости от риска КИ
Table 3. Preoperative subcohort values by CI risk

Параметр	Низкий риск		Высокий риск	
	группа контроля	группа лечения	группа контроля	группа лечения
Сопутствующие заболевания				
ХСН, % пациентов	50	55	67,5	70
Ишемическая болезнь сердца, % пациентов	30	35	35	37,5
Гипертоническая болезнь, % пациентов	45	55	67,5	70
ХОБЛ, % пациентов	12,5	17,5	15	10
Сахарный диабет, % пациентов	10	15	12,5	10
Другие заболевания, % пациентов	5,0	5	10	5
Принимаемые препараты				
Бета-блокаторы, % пациентов	50	45	57,5	60
ИАПФ/АРА, % пациентов	45	47,5	60	55
Отмена ИАПФ/БРА, % от принимавших	11	21	12,5	9
Диуретики, % пациентов	10	12,5	10	10
Нитраты, % пациентов	5	0	5	2,5
Блокаторы Са-каналов, % пациентов	10	12,5	15	7,5
Инсулин, % пациентов	10	2,5	5	5

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: БРА — angiotensin receptor blockers, ИАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ХСН — chronic heart failure, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease.

В группе пациентов с применением объективного контроля анестезии наблюдали снижение частоты гемодинамических инцидентов на этапе поддержания анестезии (рис. 2).

Частота респираторных инцидентов была ниже в группе лечения на этапе выхода из анестезии (рис. 3).

У пациентов низкого риска зарегистрировано 63 КИ у 32 пациентов. Достоверных различий в частоте КИ на этапах анестезии у пациентов низкого риска между группой лечения и группой контроля отмечено не было. Несмотря на то что частота респираторных инцидентов в группе лечения была в три раза ниже, чем в группе контроля, статистически это различие было не значимым.

Дополнительные результаты исследования

Общая доза пропофола, как и скорректированная по массе тела, была ниже в группе пациентов, у которых индукцию анестезии проводили под контролем биспектрального индекса (табл. 5).

Исходные значения биспектрального индекса между группами не различались. Закономерно большие дозы пропофола приводили к большему снижению уровня биспектрального индекса в контрольной группе (табл. 6), при этом динамика не зависела от риска критических инцидентов.

Таким образом, в контрольной группе значение BIS было ниже 40, в группе лечения же оставалось в пределах целевых значений. После интубации трахеи биспектральный индекс увеличился во всех группах, но остался в пределах рекомендуемых значений для поддержания анестезии.

Уровень максимальной концентрации ингаляционного анестетика был статистически значимо ниже в группе пациентов при проведении анестезии под контролем биспектрального индекса (табл. 7).

Уровень биспектрального индекса был достоверно ниже к 30 минуте анестезии, и затем достоверная разница в глубине седации наблюдалась к 120 минуте анестезии (табл. 8).

Нежелательные явления

Нежелательные явления не были зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение объективного мониторинга уровня анестезии у пациентов с высоким

Таблица 4. Частота встречаемости критических инцидентов у пациентов высокого риска
Table 4. Critical incidents rate in high-risk patients

Критические инциденты	Группа контроля		Группа лечения		p
	кол-во	% пациентов с КИ в группе	кол-во	% пациентов с КИ в группе	
	35	87,5	18	45	
Гемодинамические	26	65	15	37,5	0,014
Гипотензия	18	45	9	22,5	0,03
Гипертензия	3	5	3	2,5	1,0
Брадикардия	6	15	2	10	0,16
Аритмия	4	10	2	5	0,43
Респираторные	11	27,5	6	15	0,27
Гипоксия	5	12,5	5	12,5	1,0
Гиперкапния	3	7,5	0	0	0,12
Продленная ИВЛ	4	10	2	5	0,43
Метаболические	4	10	5	12,5	1,0
Гипотермия	2	5	3	7,5	0,68
Замедленное восстановление нейромышечной проводимости	2	5	1	2,5	0,62
Замедленное послеоперационное пробуждение	2	5	2	5	1,0

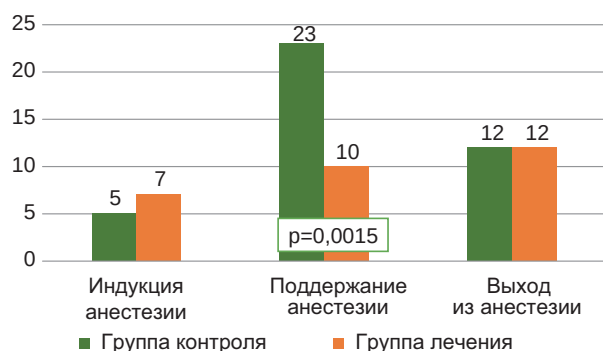


Рис. 2. Количество гемодинамических критических инцидентов у пациентов высокого риска.
Fig. 2. Haemodynamic critical incident numbers in high-risk patients.



Рис. 3. Количество респираторных критических инцидентов у пациентов высокого риска.
Fig. 3. Respiratory critical incident numbers in high-risk patients.

Таблица 5. Дозы пропофола для индукции анестезии в исследуемых группах
Table 5. Propofol doses for anaesthesia induction in study cohorts

Доза пропофола	Низкий риск			Высокий риск		
	группа контроля	группа лечения	p*	группа контроля	группа лечения	p*
Общая, мг	130 ± 43	95* ± 43	0,003	126 ± 43	85* ± 43	<0,001
На кг массы тела, мг	1,63 ± 0,45	1,22* ± 0,45	<0,001	1,53 ± 0,45	1,09* ± 0,45	0,007

Примечание: * при сравнении группы лечения с контрольной группой.
Note: * treatment vs. control cohort.

Таблица 6. Значение биспектрального индекса на этапах индукции
Table 6. Bispectral indices at induction

Биспектральный индекс	Низкий риск		Высокий риск	
	группа контроля	группа лечения	группа контроля	группа лечения
Исходно	97 ± 2	98 ± 1	98 ± 2	99 ± 2
После индукции	34 ± 3	45* ± 5	32 ± 4	47* ± 3
После интубации	45# ± 2	53** ± 5	47# ± 2	56** ± 4

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ по сравнению со значением после индукции.

Note: * $p < 0.05$ vs. control; # $p < 0.05$ vs. post-induction.

Таблица 7. Значения МАК ингаляционного анестетика в течение анестезии
Table 7. Inhaled anaesthetic MAC values during anaesthesia

Группа	Этап	Группа лечения	Группа контроля	p
Высокий риск	30'	0,82 ± 0,09	1,12 ± 0,12	0,003
	60'	0,81 ± 0,11	1,05 ± 0,10	0,034
	90'	0,75 ± 0,12	0,95 ± 0,21	0,005
	120'	0,66 ± 0,07	1,15 ± 0,09	<0,0001
	150'	0,67 ± 0,10	0,84 ± 0,18	0,004
	180'	0,64 ± 0,08	0,81 ± 0,15	0,002
	Конец операции	0,31* ± 0,07	0,34* ± 0,08	0,54
Низкий риск	30'	0,76 ± 0,07	1,08 ± 0,13	0,003
	60'	0,86 ± 0,13	0,97 ± 0,16	0,110
	90'	0,79 ± 0,10	0,98 ± 0,07	0,005
	120'	0,74 ± 0,12	1,07 ± 0,15	<0,0001
	150'	0,69 ± 0,11	0,89 ± 0,13	0,004
	180'	0,79 ± 0,14	0,83 ± 0,15	0,21
	Конец операции	0,34* ± 0,08	0,35* ± 0,11	0,34

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с предыдущими этапами; МАК — минимальная альвеолярная концентрация.

Note: $p < 0.05$ vs. prior stages; MAC — minimum alveolar concentration.

Таблица 8. Значения биспектрального индекса в течение анестезии
Table 8. Bispectral indices during anaesthesia

Этап	Низкий риск		Высокий риск	
	группа контроля	группа лечения	группа контроля	группа лечения
30 минут	48,0# ± 0,9	37,0 ± 2,9	49,0# ± 3,1	35,2 ± 2,1
60 минут	47,5 ± 0,7	40,0 ± 3,2	44,9 ± 1,8	44,2 ± 2,3
90 минут	49,3 ± 2,2	41,7 ± 2,6	52,4 ± 3,9	34,4 ± 1,6
120 минут	50,0# ± 2,2	36,4 ± 2,0	50,4# ± 3,5	36,2 ± 2,3
150 минут	48,8# ± 1,8	34,1 ± 4,3	44,5 ± 2,3	39,1 ± 3,2
180 минут	46,5 ± 2,3	49,1 ± 3,0	49,3 ± 4,1	48,2 ± 3,2
Конец операции	70,8* ± 2,3	63,0* ± 3,8	75,3* ± 5,1	69,3* ± 4,9

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с предыдущими этапами; # $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.05$ vs. prior stages; # $p < 0.05$ vs. control.

риском критических инцидентов позволяет снизить частоту гемодинамических инцидентов на этапе поддержания анестезии и снизить частоту респираторных инцидентов на этапе пробуждения.

Ограничения исследования

Продemonстрированные результаты были получены на небольших группах пациентов, поэтому аналогичное исследование на большей группе может помочь более подробно изучить особенности влияния мониторинга уровня анестезии на частоту инцидентов и их структуру. Кроме того, в работе применялся только один из методов оценки уровня анестезии, тогда как существуют и другие, также часто применяемые [25], и возможности их в профилактике инцидентов требуют дальнейшего изучения.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время для контроля дозы ингаляционных анестетиков чаще всего применяется оценка концентрации анестетика в конечной порции выдыхаемого газа (ETAG-управляемая анестезия). Тем не менее мониторинг биспектрального индекса (BIS-управляемая анестезия) является также широко применяемым методом контроля клинического эффекта анестетиков. Большинство исследований посвящены сравнению двух методик в плане профилактики непреднамеренного интраоперационного пробуждения [9], однако, на наш взгляд и как показывают результаты нашего исследования, применение электрофизиологического мониторинга позволяет поддерживать стабильность гемодинамики у пациентов высокого риска.

Большая часть применяемых препаратов для индукции и поддержания анестезии обладают угнетающим эффектом на сердечно-сосудистую систему. Пропофол и севофлюран — не исключение, при этом неблагоприятное влияние на гемодинамику обладает дозозависимым эффектом. С другой стороны, доза препарата, необходимая для развития клинического эффекта, известна не всегда и зависит от многих факторов (возраст, масса тела, эффект применяемых для анестезии препаратов). Введение анестетиков у пожилых пациентов должно производиться с поправкой на возраст, доза чаще всего снижается [10, 11]. Меняются и временные характеристики наступления эффекта, отличные от пациентов зрелого возраста [12]. Трудности в оценке адекватной дозы препаратов потенциально связаны с риском избыточной седации и развития критических инцидентов, связанных с ней [12]. Также плохое функциональное состо-

яние пациента делает его более чувствительным к относительной передозировке препаратов для анестезии, а расчет необходимой дозы — затруднительным.

Болюсное введение индукционной дозы пропофола приводит к быстрому увеличению его концентрации и развитию вазодилатационного эффекта, повышая риск гемодинамической нестабильности. K. Maheshvari (2018) [13] сообщает о частоте гипотензии в 71% после индукции анестезии в некардиальной хирургии. Интраоперационная гипотензия является одним из главных предикторов периоперационных осложнений. Так, снижение среднего артериального давления даже ниже 80 мм рт. ст. более чем на 10 минут увеличивает риск органной дисфункции, и с дальнейшим со снижением артериального давления риск прогрессивно увеличивается [15].

Наше исследование продемонстрировало снижение частоты гемодинамических критических инцидентов в группе высокого риска после индукции анестезии. Это согласуется с результатами проведенного не так давно метаанализа, в котором показано снижение частоты критических инцидентов при анестезии пропофолом, включая эпизоды десатурации, при анестезии, контролируемой с помощью биспектрального индекса [16]. Наше исследование показало, что общая доза пропофола была достоверно ниже в тех группах, где оценивался биспектральный индекс, что также неудивительно и подтверждается наблюдениями по мониторингу энтропии [17], в котором доза пропофола была значимо меньше при проведении анестезии с применением объективного контроля уровня сознания ($57,7 \pm 15,2$ против $83,3 \pm 16,3$ мг), при этом снижение среднего артериального давления также было более выражено в группе пациентов, у которых анестезию проводили, ориентируясь на клинические параметры.

В нашем исследовании применение мониторинга биспектрального индекса позволило снизить частоту интраоперационных критических инцидентов. В течение поддержания анестезии у пациентов высокого риска было отмечено значимое снижение гемодинамических нарушений на фоне более низкого МАК севофлюрана. Мы связываем это с меньшим влиянием анестетика на сосудистый тонус. Следует отметить, что данные о влиянии оценки биспектрального индекса на гемодинамику противоречивы. Так, существуют исследования [18], в которых применение данной методики не влияло на средний уровень артериального давления по сравнению с группой, в которой анестезия проводилась под контролем клинических показателей. Однако следует отметить,

что в данное исследование были включены пациенты низкого риска (операции на лор-органах, все пациенты зрелого возраста, 1–2-го класса по ASA), что согласуется с данными, полученными нами для пациентов низкого риска.

При анализе критических инцидентов в течение восстановления после анестезии отмечена сопоставимая частота респираторных инцидентов при применении объективного контроля уровня седации. Возможности оптимизации данного этапа с помощью биспектрального индекса обсуждаются давно. Тем не менее проведенный анализ существующих работ не может дать окончательный ответ о его эффективности и клинической целесообразности [19]. С другой стороны, существует большое количество работ, свидетельствующих о том, что применение биспектрального индекса позволяет улучшить послеоперационное восстановление, но только по сравнению с анестезией без биспектрального индекса (но не по сравнению с ETAG-анестезией) [20]. Несколько работ отметили отсутствие эффекта применения BIS в профилактике гипоксемии [20, 21]. Проведение внутривенной седации при бронхоскопии под контролем BIS, однако, сопровождалось меньшим количеством эпизодов гипоксемии [22]. Вероятно, применение мониторинга нейромышечной проводимости (проводимое в нашем исследовании рутинно), а также рациональное применение миорелаксантов вносит большой вклад в профилактику послеоперационных респираторных критических инцидентов при ингаляционной анестезии [23], поскольку является эффективным методом предупреждения остаточного нейромышечного блока [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота критических инцидентов в абдоминальной хирургии остается высокой, особенно у пациентов с нарушенной регуляцией кардиореспираторной системы, поскольку дозозависимые эффекты применяемых для анестезии препара-

тов вызывают у них более выраженные гемодинамические нарушения, а также задерживают процесс послеоперационного восстановления, что влечет за собой риск респираторных инцидентов. Применение объективного мониторинга уровня анестезии у пациентов с высоким риском критических инцидентов позволяет снизить частоту гемодинамических инцидентов на этапе поддержания анестезии и снизить частоту респираторных инцидентов на этапе пробуждения вследствие профилактики чрезмерной глубины анестезии. Снижение частоты инцидентов сопровождается уменьшением потребности в анестетиках и меньшей вероятностью чрезмерной или недостаточной седации.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования 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 № 48 от 20.02.2017 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study 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. 48 of 20.02.2017. 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

1. Nepogodiev D., Martin J., Biccard B., Makupe A., Bhanu A.; National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death. *Lancet*. 2019; 393(10170): 401. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33139-8
2. Talmor D., Kelly B. How to better identify patients at high risk of postoperative complications? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23(5): 417–423. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000445
3. Prabhakar N.R. Carotid body chemoreflex: a driver of autonomic abnormalities in sleep apnoea. *Exp. Physiol.* 2016; 101(8): 975–985. DOI: 10.1113/EP085624
4. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R.. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(4): 356–362. DOI: 10.1007/s11906-013-0368-x
5. Toner A., Jenkins N., Ackland G.L.; POM-O Study Investigators. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117(3): 324–331. DOI: 10.1093/bja/aew257
6. Куклин В.Н. Возрастные изменения физиологии систем кровообращения и дыхания и особенности анестезиологического обеспечения пациентов старше 60 лет. *Вестник интенсивной тера-*

- пий имени А.И. Салтанова. 2019; 4: 47–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57
7. Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., Chamoun N.G., Manberg P.J., Saager L., Kurz A., Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1195–1203. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc
 8. Kertai M.D., Palanca B.J., Pal N., Burnside B.A., Zhang L., Sadiq F., Finkel K.J., Avidan M.S.; B-Unaware Study Group. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after non-cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*. 2011; 114(3): 545–556. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820c2b57
 9. Lee J., Park C., Kim S. Awareness during general anesthesia despite simultaneous bispectral index and end-tidal anesthetic gas concentration monitoring. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2019; 36(1): 50–53. DOI: 10.12701/yujm.2019.00010
 10. Schofield P.A. The assessment and management of peri-operative pain in older adults. *Anaesthesia*. 2014; 69 Suppl 1: 54–60. DOI: 10.1111/anae.12520
 11. Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(1): 11–18. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000544
 12. Kruijt Spanjer M.R., Bakker N.A., Absalom A.R. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2011; 25(3): 355–365. DOI: 10.1016/j.bpa.2011.06.002
 13. Maheshwari K., Turan A., Mao G., Yang D., Niazi A.K., Agarwal D., Sessler D.I., Kurz A. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia*. 2018; 73(10): 1223–1228. DOI: 10.1111/anae.14416
 14. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D., Mascha E.J., Singh A., Sessler D.I., Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017; 126(1): 47–65. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001432
 15. Wesselink E.M., Kappen T.H., Torn H.M., Slooter A.J.C., van Klei W.A. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br. J. Anaesth*. 2018; 121(4): 706–721. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.036
 16. Zhang H., Lu Y., Wang L., Lv J., Ma Y., Wang W., Li G., Li Y. Bispectral index monitoring of sedation depth during endoscopy: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2019; 85(4): 412–432. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.13227-5
 17. Elgebaly A.S., El Mourad M.B., Fathy S.M. The role of entropy monitoring in reducing propofol requirements during open heart surgeries. A prospective randomized study. *Ann. Card. Anaesth*. 2020; 23(3): 272–276. DOI: 10.4103/aca.ACA_184_18
 18. Bocskai T., Loibl C., Vamos Z., Woth G., Molnar T., Bogar L., Lujber L. Cost-effectiveness of anesthesia maintained with sevoflurane or propofol with and without additional monitoring: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 100. DOI: 10.1186/s12871-018-0563-z
 19. Lewis S.R., Pritchard M.W., Fawcett L.J., Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2019; 9(9): CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub4
 20. Chiang M.H., Wu S.C., Hsu S.W., Chin J.C. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiol*. 2018; 84(2): 216–228. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12033-X
 21. Conway A., Sutherland J. Depth of anaesthesia monitoring during procedural sedation and analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 2016; 63: 201–212. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.05.004
 22. Zhang Q., Zhou J., He Q., Guan S., Qiu H., Xu X., Xu Q., Dai P., Dong D., Wang X., Zhang S. Dexmedetomidine combined with midazolam infusion guided by bispectral index during bronchoscopy. *Clin. Respir. J.* 2021; 15(9): 929–936. DOI: 10.1111/crj.13383
 23. Alenezi F.K., Alnababtah K., Alqahtani M.M., Olayan L., Alharbi M. The association between residual neuromuscular blockade (RNMB) and critical respiratory events: a prospective cohort study. *Perioper Med. (Lond)*. 2021; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s13741-021-00183-7
 24. Gonçalves P.M.S.E., Vieira A.V., Silva C.H.R.D., Gomez R.S. Residual neuromuscular blockade and late neuromuscular blockade at the post-anesthetic recovery unit: prospective cohort study. *Braz. J. Anesthesiol*. 2021; 71(1): 38–43. DOI: 10.1016/j.bjane.2020.12.009
 25. Roche D., Mahon P. Depth of Anesthesia Monitoring. *Anesthesiol. Clin.* 2021; 39(3): 477–492. DOI: 10.1016/j.anclin.2021.04.004

REFERENCES

- Nepogodiev D., Martin J., Biccard B., Makupe A., Bhangu A.; National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death. *Lancet*. 2019; 393(10170): 401. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33139-8
- Talmor D., Kelly B. How to better identify patients at high risk of postoperative complications? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23(5): 417–423. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000445
- Prabhakar N.R. Carotid body chemoreflex: a driver of autonomic abnormalities in sleep apnoea. *Exp. Physiol.* 2016; 101(8): 975–985. DOI: 10.1113/EP085624
- Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R.. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(4): 356–362. DOI: 10.1007/s11906-013-0368-x
- Toner A., Jenkins N., Ackland G.L.; POM-O Study Investigators. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117(3): 324–331. DOI: 10.1093/bja/aew257
- Kuklin V.N. Age-related changes in physiology of blood circulation, breath and appropriate anaesthetic considerations in patients older than 60 years. *Review. Annals of Critical Care*. 2019; 4: 47–57 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57
- Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., Chamoun N.G., Manberg P.J., Saager L., Kurz A., Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1195–1203. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc
- Kertai M.D., Palanca B.J., Pal N., Burnside B.A., Zhang L., Sadiq F., Finkel K.J., Avidan M.S.; B-Unaware Study Group. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*. 2011; 114(3): 545–556. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820c2b57
- Lee J., Park C., Kim S. Awareness during general anesthesia despite simultaneous bispectral index and end-tidal anesthetic gas concentration monitoring. *Yeungnam. Univ. J. Med.* 2019; 36(1): 50–53. DOI: 10.12701/yujm.2019.00010
- Schofield P.A. The assessment and management of peri-operative pain in older adults. *Anaesthesia*. 2014; 69 Suppl 1: 54–60. DOI: 10.1111/anae.12520
- Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31(1): 11–18. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000544
- Kruijt Spanjer M.R., Bakker N.A., Absalom A.R. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2011; 25(3): 355–365. DOI: 10.1016/j.bpa.2011.06.002
- Maheshwari K., Turan A., Mao G., Yang D., Niazi A.K., Agarwal D., Sessler D.I., Kurz A. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia*. 2018; 73(10): 1223–1228. DOI: 10.1111/anae.14416
- Salmasi V., Maheshwari K., Yang D., Mascha E.J., Singh A., Sessler D.I., Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017; 126(1): 47–65. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001432
- Wesselink E.M., Kappen T.H., Torn H.M., Slooter A.J.C., van Klei W.A. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2018; 121(4): 706–721. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.036
- Zhang H., Lu Y., Wang L., Lv J., Ma Y., Wang W., Li G., Li Y. Bispectral index monitoring of sedation depth during endoscopy: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85(4): 412–432. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.13227-5
- Elgebaly A.S., El Mourad M.B., Fathy S.M. The role of entropy monitoring in reducing propofol requirements during open heart surgeries. A prospective randomized study. *Ann. Card. Anaesth.* 2020; 23(3): 272–276. DOI: 10.4103/aca.ACA_184_18
- Bocskai T., Loibl C., Vamos Z., Woth G., Molnar T., Bogar L., Lujber L. Cost-effectiveness of anesthesia maintained with sevoflurane or propofol with and without additional monitoring: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18(1): 100. DOI: 10.1186/s12871-018-0563-z
- Lewis S.R., Pritchard M.W., Fawcett L.J., Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2019; 9(9): CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub4
- Chiang M.H., Wu S.C., Hsu S.W., Chin J.C. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84(2): 216–228. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12033-X
- Conway A., Sutherland J. Depth of anaesthesia monitoring during procedural sedation and analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 2016; 63: 201–212. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.05.004
- Zhang Q., Zhou J., He Q., Guan S., Qiu H., Xu X., Xu Q., Dai P., Dong D., Wang X., Zhang S. Dexmedetomidine combined with midazolam infusion guided by bispectral index during bronchoscopy. *Clin. Respir. J.* 2021; 15(9): 929–936. DOI: 10.1111/crj.13383

23. Alenezi F.K., Alnababtah K., Alqahtani M.M., Olayan L., Alharbi M. The association between residual neuromuscular blockade (RNMB) and critical respiratory events: a prospective cohort study. *Perioper Med. (Lond)*. 2021; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s13741-021-00183-7
24. Gonçalves P.M.S.E., Vieira A.V., Silva C.H.R.D., Gomez R.S. Residual neuromuscular blockade and late neuromuscular blockade at the post-anesthetic recovery unit: prospective cohort study. *Braz. J. Anesthesiol.* 2021; 71(1): 38–43. DOI: 10.1016/j.bjane.2020.12.009
25. Roche D., Mahon P. Depth of Anesthesia Monitoring. *Anesthesiol. Clin.* 2021; 39(3): 477–492. DOI: 10.1016/j.anclin.2021.04.004

ВКЛАД АВТОРОВ

Трёмбач Н.В. внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст статьи, окончательно

утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Trembach N.V. developed and tested the outlined methods, developed the concept of the article, prepared the text of

the article, finally approved the published version of the article and agrees to take responsibility for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Трёмбач Никита Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-0061-0496>

Контактная информация: e-mail: nikitkax@mail.ru; тел.: +7 (962) 858-92-99;

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

Nikita V. Trembach — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Anaesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-0061-0496>

Contact information: e-mail: nikitkax@mail.ru; tel.: +7 (962) 858-92-99;

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

ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННАЯ ЛАПАРОСТОМИЯ С ЭТАПНЫМИ САНАЦИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. Б. Уваров^{1,2*}, Д. Д. Сичинава^{1,2}, А. М. Мануйлов¹

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 «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. Димитрова, д. 146, г. Краснодар, 350040, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Вторичный распространенный послеоперационный перитонит (ВРПП) ассоциируется с высокой частотой абдоминального сепсиса и летальностью 35–92%. На сегодня не выработано оптимальной доктрины хирургического лечения данного осложнения.

Цель исследования — оценка эффективности метода вакуум-ассистированной лапаростомии (ВАЛ) с этапными санациями при ВРПП в сравнении с релапаротомиями по требованию (РЛТ).

Методы. Набор пациентов и регистрация результатов проводились в период с 01.11.2017 г. по 31.12.2020 г. Включен 141 пациент с ВРПП, 77 (54,6%) мужчин, 64 (45,4%) женщины, возраст 64,5 (59–72,7) лет. Пациентам группы I ($n=52$) после выполнения санации брюшной полости применяли метод ВАЛ, использовали аппараты Suprasorb® SNP (SNP-1 и SNP-2) и расходные материалы Suprasorb® (Lohmann&Rauscher GmbH, Австрия). Этапные санации выполняли с интервалом 48–72 часа. Пациентам группы II ($n=78$) выполняли РЛТ по стандартной методике. У пациентов группы III ($n=11$) в процессе лечения проведено переключение тактики с РЛТ на ВАЛ. Конечной точкой принят результат лечения пациента в стационаре: завершение лечения с благоприятным исходом или летальный исход. Дополнительно оценивали частоту и степень осложнений (по классификации Clavien-Dindo в модификации ACCORDION), частоту развития сепсиса, уровень С-реактивного белка, динамику индекса брюшной полости (ИБП), длительность пребывания пациента в условиях отделения интенсивной терапии, общую длительность пребывания в стационаре.

Результаты. В I группе выполнено 157 этапных санационных операций с ВАЛ, во II группе — 107 РЛТ, в III группе — 49 операций. Летальность в I группе 3/52 (5,8%), во II — 24/78 (30,8%), в III — 7/11 (63,6%) ($p < 0,001$). По длительности нахождения в стационаре различий не наблюдалось, в I группе был короче срок нахождения в интенсивной терапии и период после окончательного закрытия брюшной полости. Осложнения (по Clavien —

Dindo) 3а степени зафиксированы у 25,0% I группы, у 60,3% II группы и у 45,5% III группы ($p < 0,01$); осложнения 3b в I группе — 0 (0%), во II группе 24,4%, в III группе — 100% ($p < 0,001$) (все 11 пациентов были реоперированы). Полиорганная недостаточность (степень 4b) выявлена у 5,8% I группы, у 30,8% II группы и у 63,6% III группы ($p < 0,001$). К завершению лечения сепсис был купирован у 9/11 (81,8%) пациентов в I группе, у 5/24 (20,8%) — во II группе и у 1/6 (16,7%) пациентов в III группе ($p = 0,002$).

Заключение. ВАЛ с программированными этапными санациями является оптимальной тактикой хирургического лечения пациентов с ВРПП. ВАЛ в сравнении с тактикой РЛТ обеспечивает более эффективное купирование местных и системных проявлений абдоминального сепсиса, сопряжена с более низкой летальностью, меньшим количеством и тяжестью осложнений, более коротким пребыванием на реанимационной койке и в стационаре после закрытия брюшной полости.

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, вторичный перитонит, вакуумная терапия, терапия отрицательным давлением, лапаростомия, открытая брюшная полость, этапные санации, релапаротомия по требованию

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Уваров И.Б., Сичинава Д.Д., Мануйлов А.М. Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного распространенного послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 62–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76>

Поступила 07.08.2021

Принята после доработки 19.10.2021

Опубликована 25.02.2022

VACUUM-ASSISTED LAPAROSTOMY WITH STAGED PERITONEAL LAVAGE IN MANAGEMENT OF SECONDARY POSTOPERATIVE DIFFUSE PERITONITIS: A PROSPECTIVE COMPARATIVE NON-RANDOMISED CLINICAL TRIAL

Ivan B. Uvarov^{1,2*}, David D. Sichinava^{1,2}, Alexander M. Manuilov¹

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

² *Clinical Oncology Dispensary No. 1,
Dimitrova str., 146, Krasnodar, 350040, Russia*

ABSTRACT

Background. Secondary postoperative diffuse peritonitis (SPDP) associates with a high incidence of abdominal sepsis and 35–92% mortality rate. An optimal surgical doctrine in this complication is lacking to date.

Objectives. An efficacy assessment of vacuum-assisted laparostomy (VAL) with staged lavage relative to relaparotomy on demand (RD) in SPDP patients.

Methods. Patient enrolment and analyses were conducted within period 01.11.2017–31.12.2020, totalling for 141 SPDP patients, 77 (54.6%) males and 64 (45.4%) females aged 64.5 (5972.7) years. Cohort I patients ($n = 52$) had post-abdominal-lavage VAL using Supra-sorb® SNP (SNP-1 and SNP-2) equipment and consumables (Lohmann & Rauscher GmbH, Austria). Staged lavage was performed 48–72 h apart. Cohort II ($n = 78$) had a standard RD

technique. Cohort III ($n = 11$) treatment included RD-to-VAL transition. The endpoint was the in-patient treatment outcome, a favourable completion or death. The additional estimated criteria were complications rate and severity (in ACCORDION-modified Clavien-Dindo classification), sepsis rate, C-reactive protein level, abdominal index dynamics, patient's intensive-care and total-hospital lengths of stay.

Results. Cohort I included 157 staged-lavage VALs, cohort II — 107 RDs, cohort III — 49 operations. The mortality rate was 3/52 (5.8%), 24/78 (30.8%) and 7/11 (63.6%) in cohorts I, II and III (respectively, $p < 0.001$). No difference was observed in the length of hospital stay, with a shorter intensive care stay after final abdominal closure in cohort I. Clavien — Dindo grade 3a complications were observed for 25.0% of cohort I, 60.3 and 45.5% — of cohorts II and III (respectively, $p < 0.01$); grade 3b complications were 0 (0%), 24.4 and 100% in cohorts I, II and III (respectively, $p < 0.001$; all 11 patients were reoperated). Multiple organ failure (grade 4b) was reported in 5.8, 30.8 and 63.6% of cohorts I, II and III (respectively, $p < 0.001$). By end of treatment, sepsis had resolved in 9/11 (81.8%) patients in cohort I, 5/24 (20.8%) and 1/6 (16.7%) — in cohorts II and III (respectively, $p = 0.002$).

Conclusion. Programmed staged-lavage VAL is an optimal surgical treatment tactics in SPDP. Relative to RD, VAL provides a more effective management of local and systemic abdominal sepsis, lower mortality, fewer and less severe complications, shorter intensive care stays after abdominal closure.

Keywords: postoperative peritonitis, secondary peritonitis, vacuum therapy, negative pressure therapy, laparostomy, open abdomen, staged peritoneal lavage, relaparotomy on demand.

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

For citation: Uvarov I.B., Sichinava D.D., Manuilov A.M. Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary postoperative diffuse peritonitis: a prospective comparative non-randomised clinical trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 62–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76>

Submitted 07.08.2021

Revised 19.10.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многократно возросшую в течение последних десятилетий степень безопасности абдоминальной хирургии, частота гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде при операциях на органах брюшной полости (БП), особенно при злокачественных новообразованиях (ЗНО), остается достаточно высокой (6–25%). В частности, в хирургии колоректального рака (КРР) частота несостоятельности колоректальных анастомозов составляет 6–20% [1, 2]. Развитие подобных осложнений является основной причиной неблагоприятных исходов в абдоминальной хирургии: при вторичном распространенном послеоперационном перитоните (ВРПП) и абдоминальном сепсисе (АС), летальность достигает 35–92% [3–5]. На сегодня существуют две принципиально различающиеся доктрины хирургического лечения ВРПП [3–7]: одноэтапное хирургическое лечение с выполнением релапаротомии (РЛ) «по требованию» и многоэтапное хирургическое лечение с программированными этапными санациями БП в различных вариантах (лапароскопические са-

нации; плановые санационные РЛ; метод «управляемой» лапаростомии с программируемыми санациями БП). Суть последнего метода в современном варианте заключается во временном закрытии БП различными методами и выполнении плановых программных санаций обычно с интервалом в 24–48 часов. Подобная тактика особенно актуальна у больных с гнойным и каловым перитонитом в сочетании с тяжелым АС и компартмент-синдромом [8, 9]. В настоящем исследовании применен вариант управляемой лапаростомы с постоянной вакуумной аспирацией, известный также как VAC-терапия (*Vacuum Assisted Closure therapy*), основанный на принципе лечения гнойных ран локальной терапией отрицательным давлением (ТОД), в англоязычной литературе — NPWT (*Negative Pressure Wound Therapy*) [10, 11].

Цель исследования — оценка эффективности метода вакуум-ассистированной лапаростомии (ВАЛ) с этапными санациями в сравнении с релапаротомиями по требованию (РЛТ) у пациентов при вторичном распространенном послеоперационном перитоните.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило характер проспективного сравнительного нерандомизированного клинического исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст пациентов старше 18 лет, вне зависимости от пола, перенесенная в период текущей госпитализации радикальная операция по поводу ЗНО органов БП, малого таза (МТ) и забрюшинного пространства, развившийся в послеоперационном периоде ВРПП, наличие подписанного информированного согласия на включение в клиническое исследование.

Критерии не включения

Перитонит на фоне онкогематологической патологии, повторная госпитализация с перитонитом, развившимся после выписки из стационара, вторичный распространенный перитонит, развившийся не в связи с перенесенной операцией.

Критерии исключения

Отказ от включения в исследование либо невозможность подписать информированное согласие, нарушение протокола применения терапии отрицательным давлением в ходе лечения.

Условия проведения

Отбор в исследование осуществлялся среди пациентов, госпитализированных в онкологические отделения хирургического профиля государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ КОД № 1).

Продолжительность исследования

Набор пациентов и регистрация результатов исследования проводились в период с 01.11.2017 по 31.12.2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Терапию отрицательным давлением (ТОД) при применении ВАЛ проводили аппаратами Suprasorb® SNP (SNP-1 и SNP-2) и расходными материалами Suprasorb® компании Lohmann&Rauscher GmbH (Австрия). У пациентов I группы после выполнения санации БП и устранения источника перитонита (при возможности) в БП укладывали синтетическую двухслойную дренажную пленку с микроперфорациями Suprasorb® CNP Drainage Film, которая выполняла роль интерпонента между губкой и петлями кишечника и благодаря горизонтальной и верти-

кальной проницаемости обеспечивала эффективный отвод экссудата из глубоких «карманов» и труднодоступных мест. Пленку равномерно распределяли поверх петель кишечника, заводя ее края под брюшную стенку в боковые фланки. Поверх покрытия укладывали смоделированную по объему свободной БП полиуретановую губку Suprasorb® CNP Wound Foam с проведенным внутри нее дренажом Джексона — Пратта (Jackson-Pratt® type). Дренаж выводили на переднюю брюшную стенку (ПБС) через отдельный прокол примерно в 5–6 см от края раны. Задачей данной конструкции является санация БП и купирование воспалительного процесса. Апоневроз не ушивали, кожные края раны сводили провизорными отдельными узловыми швами до расстояния 4–7 см между ними, уменьшая площадь формируемой лапаростомы. БП герметизировали путем наклеивания на кожу ПБС воздухо непроницаемой синтетической пленки Suprasorb® F. Дренажи подключали к аппарату для создания отрицательного давления с постоянным режимом давления. Величину отрицательного давления подбирали исходя из рекомендаций производителя и собственных, полученных эмпирически, данных, разрежение в стандартных ситуациях устанавливали на уровне минус 80–100 мм рт. ст., однако при выраженной экссудации и сильном загрязнении брюшной полости понижали до минус 125 мм рт. ст. При наличии недренируемых пространств в полости МТ, поддиафрагмальных областях либо при наличии забрюшинных гнойных затеков или флегмон/абсцессов мягких тканей ПБС устанавливали дополнительные вакуумные дренажи в заинтересованные области по вышеописанному принципу. Решение о сроках и частоте выполнения плановых этапных санаций (ПЭС) БП принимали на основании степени загрязненности БП, состояния пациента, обычно ПЭС со сменой системы ТОД выполняли через 48–72 часа. Пациентам II группы выполняли РЛ, устранение источника перитонита (при возможности), санацию БП, дренирование по стандартной методике по принципу пассивного дренирования и ушивали БП наглухо. РЛ по требованию выполняли при клинико-лабораторных признаках некупированного, прогрессирующего перитонита. У пациентов III группы изначально применяли тактику РЛ по требованию, но после прогрессирования перитонита переходили на ВАЛ.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования принят результат лечения пациента в стационаре: завершение лечения с благоприятным исходом или леталь-

ный исход. В ходе исследования оценивали частоту и степень осложнений, частоту развития клиничко-лабораторной картины сепсиса, уровень С-реактивного белка, динамику индекса брюшной полости (ИБП), длительность пребывания пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), общую длительность пребывания в стационаре.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрено.

Анализ в подгруппах

Пациентов сформированной когорты распределили в 3 группы в зависимости от примененного метода хирургического лечения: в первую (I) группу вошли пациенты, у которых применялся метод управляемой вакуум-ассистированной лапаротомии (ВАЛ) — 52 человека; во вторую (II) группу включили пациентов, у которых была применена тактика релапаротомии (РЛ) по требованию — 78 человек; в третью (III) группу вошли пациенты, у которых применялась комбинированная тактика — РЛ по требованию с переходом на ВАЛ вследствие прогрессирования перитонита — 11 человек. Подгрупповой анализ внутри каждой из групп не выполнялся.

Методы регистрации исходов

Исходы исследования регистрировали в ходе клинического наблюдения за пациентами с момента диагностики ВРПП до завершения лечения (выпуска из стационара/смерть). Физический статус пациентов перед хирургическим вмешательством оценивали согласно классификации ASA (Американского общества анестезиологов) [12]. Для прогнозирования исхода перитонита применяли Мангеймский индекс перитонита (МИП), предложенный М. М. Linder et al. в 1987 г.¹ и широко используемый и в наши дни [13–15]. В целях оценки тяжести состояния пациента использовали шкалу APACHE II, предназначенную для расчета риска смерти у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями и травмами, в том числе абдоминальными, на момент хирургического вмешательства [16]. Оценку степени и характера поражения БП в динамике проводили с использованием индекса брюшной полости (ИБП) по В. С. Савельеву [17]. Динамику инфекционного процесса оценивали также по уровню С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, признанного как высокочувствительный биомаркер при воспалительных процессах различной этиологии, в том числе перитоните [18]. Регистра-

цию частоты и степени осложнений оценивали по классификации Clavien — Dindo в модификации ACCORDION [19].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Полученные в исследовании количественные и качественные данные подвергнуты статистическому анализу с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Выбор статистических критериев был обусловлен размерами и численной неравномерностью выборок, в результате чего была принята гипотеза о том, что распределение в выборках заметно отличается от нормального. Для анализа данных применены: анализ четырехпольных и многопольных произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, Н-критерий Краскела — Уоллиса, критерий χ^2 Фридмана. Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали табличный процессор Microsoft Excel 2010 и программный пакет для статистической обработки данных IBM® SPSS Statistics 16.0 для Windows (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В анализ включен 141 пациент, 77 (54,6%) мужчин, 64 (45,4%) женщины, средний возраст 64,5 (59,0–72,7) года, которым в плановом порядке выполнялось радикальное хирургическое лечение по поводу ЗНО органов БП, МТ и забрюшинного пространства, с развившимся в послеоперационном периоде ВРПП. Пациентов распределили в 3 группы: в первую (I) группу вошли пациенты, у которых применялся метод управляемой вакуум-ассистированной лапаротомии (ВАЛ) — 52 человека; во вторую (II) группу включили пациентов, у которых была применена тактика релапаротомии (РЛ) по требованию — 78 человек; в третью (III) группу вошли пациенты, у которых применялась комбинированная тактика — РЛ по требованию с переходом на ВАЛ вследствие прогрессирования перитонита — 11 человек. По возрастному, половому составу, ИМТ пациенты всех трех групп не имели статистически значимых различий (табл. 1).

¹ Linder M. M., Wacha H., Feldmann U., Wesch G., Streifensand R. A., Gundlach E. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis [The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis]. *Chirurg*. 1987; 58 (2): 84–92. German.

Таблица 1. Характеристика оперированных пациентов с ВРПП
Table 1. Operated SPDP patients profile

Показатель	I группа (n = 52)	II группа (n = 78)	III группа (n = 11)	p
Возраст, лет, Ме (25–75%)	63,0 (59,0–70,0)	67 (61,2–72,7)	63 (51,5– 66,5)	0,094 ^a
Пол: мужской, абс. (%)	25 (48)	47 (60)	5 (45)	0,081 ^b
женский, абс. (%)	27 (52)	31 (40)	6 (55)	
ИМТ, Ме (25–75%)	26,0 (23,0–29,2)	26,5 (24,0–30,5)	28,0 (23,0–9,0)	0,905 ^a
Локализация первичного опухолевого процесса, абс. (%)				
Рак пищевода	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	<0,01 ^c
Рак желудка	4 (7,6)	24 (30,8)	3 (27,2)	
Рак поджелудочной железы	1 (2,0)	2 (2,6)	0 (0)	
Рак тонкой кишки	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	
Рак толстой кишки	25 (48,1)	30 (38,5)	2 (18,2)	
Рак прямой кишки	14 (26,9)	16 (20,5)	1 (9,1)	
Рак почки	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
Рак мочевого пузыря	0 (0)	3 (3,7)	1 (9,1)	
Рак матки	2 (3,8)	1 (1,3)	1 (9,1)	
Рак придатков	3 (5,8)	1 (1,3)	1 (9,1)	
Забрюшинная опухоль	3 (5,8)	0 (0)	0 (0)	
Стадия опухолевого процесса, абс. (%),				
1	6 (11,5)	13 (16,7)	2 (18,1)	<0,01 ^c
2	23 (44,2)	26 (33,3)	5 (45,5)	
3	19 (36,5)	25 (32,1)	1 (9,1)	
4	4 (7,8)	14 (17,9)	3 (7,3)	
Физический статус пациентов по классификации ASA, абс. (%)				
ASA 1	10 (19,3)	31 (39,7)	4 (36,4)	0,037 ^c
ASA 2	28 (53,8)	39 (50,0)	6 (54,5)	
ASA 3	14 (26,9)	8 (10,3)	1 (9,1)	

Примечание: ^a — H-критерий Краскела — Уоллиса (для сравнения более чем двух групп), ^b — критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона; ^c — критерий χ^2 Фридмана для многопольных произвольных таблиц сопряженности.

Note: ^a — Kruskal — Wallis H-test for >2 samples, ^b — Pearson's chi-square test (χ^2); ^c — Friedman's χ^2 test for multifold random contingency tables.

Спектр патологии, по поводу которой изначально были оперированы пациенты, и стадии опухолевого процесса представлены в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Основные результаты исследования

В большинстве случаев у пациентов всех групп послеоперационный перитонит (ПП) был диагностирован во временные интервалы 12–24 и 24–48 часов после начала (табл. 2). В сроки до 12 часов ПП был выявлен у 35,9% пациентов II группы, в то время как в I и III группах этот показатель оказался меньше (7,7 и 9,1% соответственно, $p < 0,01$). Случаи поздней диагностики (позже 48 часов) преобладали среди пациентов I группы (30,7% против 7,7% во II и 18,2% в III группах, $p < 0,01$). При сравнении групп по значению МИП на момент первой РЛ (табл. 2), видно, что пациенты с МИП-1 в I группе не зарегистрированы и в относительно равном процентном соотношении присутствовали во II и III группах (25,6 и 18,2% соответственно), частота МИП-2 была приблизительно одинакова во всех груп-

пах. В группе I преобладающее количество пациентов (63,6%) были с МИП-3, что соответствует наибольшей степени тяжести перитонита (во II и III группах — 30,77 и 36,36% соответственно, $p < 0,001$). Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II между группами статистически значимо не различалась ($p = 0,236$).

В I группе 52 пациентам в общей сложности выполнено 157 этапных санационных операций (ЭСО) с ВАЛ: 2 операции перенесли 15 (28,8%) пациентов, 3–28 (53,8%) пациентов, 4–6 (9,7%) пациентов, 5 — двое (3,8%), и 9 ЭСО — 1 (1,9%) пациент. Во II группе количество релапаротомий (РЛ) варьировало от 1 до 3, при этом большинству — 52 пациентам (69,2%) выполнена 1 РЛ, 23 (29,4%) — 2 РЛ, 3 (3,8%) пациентам 3 РЛ; в общей сложности 107 вмешательств. В группе III по 3 ЭСО получили 4 (36,4%) пациента, 4–3 (27,3%), 5–3 (27,3%) и 1 (9,1%) пациенту выполнено 9 ЭСО; суммарно выполнено 49 операций (рис. 2). Длительность применения вакуумной терапии колебалась от 2 до 19 суток, причем только у 3 пациентов — более 10 суток (12,

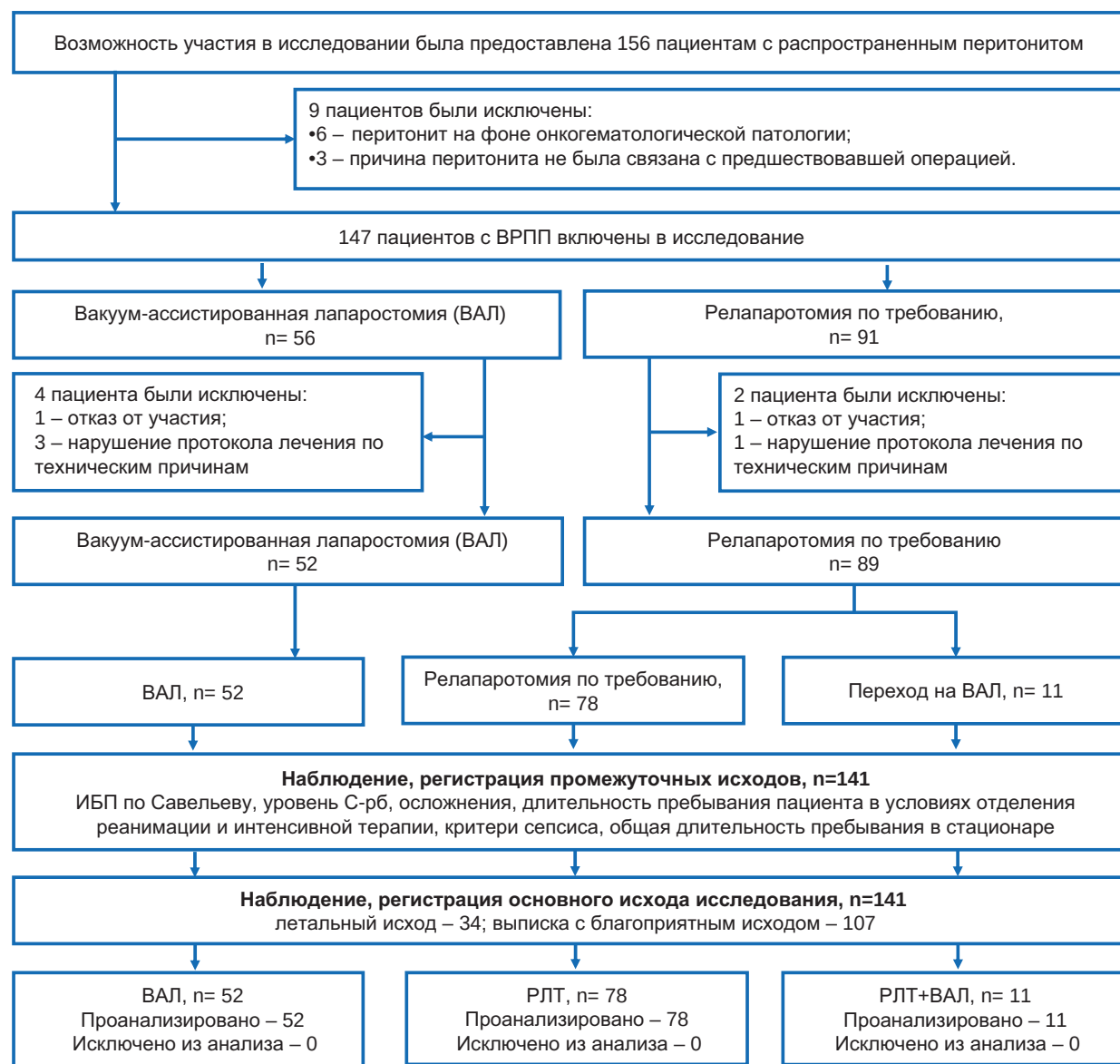


Рис. 1. Схема дизайна исследования.

Fig. 1. Experimental design.

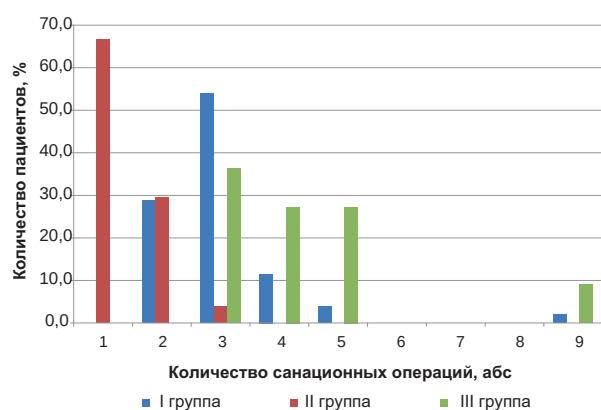


Рис. 2. Распределение пациентов (в процентах от количества в каждой группе) по числу выполненных санационных операций.

Fig. 2. Patients distribution by number of lavage operations, % of each cohort total.

15 и 19 суток), в остальных случаях от 2 до 9 суток; средняя продолжительность в I группе составила 5,5 суток, в III группе — 6,9 суток (различия статистически не значимы).

У пациентов I группы выявлено снижение ИБП с исходных 13,7 (СО = 2,9) до 3,4 (СО = 2,2) баллов при 5-й этапной санации ($p < 0,001$), причем ИБП уменьшился на 45% (с 13,7 [СО = 2,9] до 7,5 [СО = 3,7] баллов) уже после первой санационной операции. У больных II группы наблюдали обратную динамику: ИБП увеличился в динамике с исходных 10,6 (СО = 3,1) до 16,8 (СО = 2,8) баллов после первой санационной операции, а затем снизился примерно до исходных показателей (9,0 [СО = 8,5] баллов после второй ЭС, $p < 0,001$). В III группе ИБП увеличился на 5 баллов (с 12,1 [СО = 4,3] до 15,8

Таблица 2. Характеристика состояния пациентов с ВРПП и патологического процесса на момент первой санационной операции

Table 2. SPDP patients and pathology profile at first lavage operation

Показатель	I группа (n = 52)	II группа (n = 78)	III группа (n = 11)	p
Длительность течения перитонита на момент первой санирующей операции, абс. (%)				
0–12 часов	4 (7,7)	28 (35,9)	1 (9,1)	<0,01 ^c
12–24 часа	12 (23,1)	18 (23,1)	2 (18,2)	
24–48 часов	20 (38,5)	26 (33,3)	6 (54,5)	
>48 часов	16 (30,7)	6 (7,7)	2 (18,2)	
Мангеймский индекс перитонита (МИП), абс. (%)				
МИП 1 (до 20 баллов)	0 (0)	20 (25,6)	2 (18,2)	<0,001 ^c
МИП 2 (21–29 баллов)	19 (36,5)	34 (43,6)	5 (45,4)	
МИП 3 (30 и более баллов)	33 (63,5)	24 (30,8)	4 (36,4)	
APACHE II, абс. (%)				
APACHE II — 1 (до 10 баллов)	13 (25,0)	30 (38,5)	3 (27,3)	0,236 ^c
APACHE II — 2 (11–15 баллов)	33 (63,5)	37 (47,4)	8 (72,7)	
APACHE II — 3 (16–25 баллов)	6 (11,5)	11 (14,1)	0 (0)	
Индекс БП по В. С. Савельеву, баллов, средн. ± СО	13,7 ± 2,9	10,6 ± 3,1	10,8 ± 2,7	0,137 ^a

Примечание: ^a — H-критерий Краскела — Уоллиса (для сравнения более чем двух групп), ^b — критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона; ^c — критерий χ^2 Фридмана для многопольных произвольных таблиц сопряженности.

Note: ^a — Kruskal — Wallis H-test for >2 samples, ^b — Pearson's chi-square test (χ^2); ^c — Friedman's χ^2 test for multifield random contingency tables.

[СО = 3,5] баллов) после первой РЛ (что сопоставимо со II группой), а после перехода на ВАЛ уменьшился до 10,9 (СО = 4,9) баллов и имел тенденцию к дальнейшему снижению ($p = 0,06$). Динамика ИБП в процессе хирургического лечения отражена на рисунке 3.

Аналогичный характер динамики выявлен также в уровне СРБ (рис. 4). В I группе отмечалось снижение СРБ после первой этапной санации с 214,2 до 141,3 мг/л, достигая значения в 89,4 мг/л при выполнении завершающей этапной санации. Перед выпиской из стационара значение СРБ составило 40,5 мг/л ($p < 0,0001$).

У пациентов II группы уровень СРБ увеличился с 161,7 до 255,9 мг/л при выполнении второй РЛ и достиг значения 300,3 мг/л перед 3-й РЛ ($p = 0,029$). В III группе перед выполнением второй РЛ уровень СРБ увеличился с 165,2 до 238,5 мг/л, после первой этапной санации с установкой системы ТОД значение СРБ снизилось до 188,9 мг/л, достигнув среднего значения 130,6 мг/л после заключительной этапной санации ($p = 0,03$).

При сравнении групп по количеству и видам осложнений, по классификации Clavien — Dindo (табл. 3) осложнения 2-й степени имелись у всех пациентов во всех трех группах, осложнения

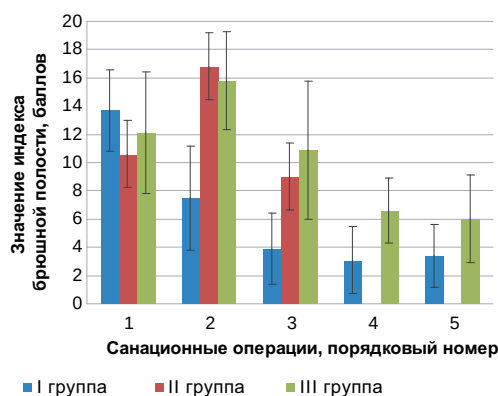


Рис. 3. Показатели индекса брюшной полости (баллы) в процессе этапного хирургического лечения.
Fig. 3. Abdominal index during staged surgical treatment, points.

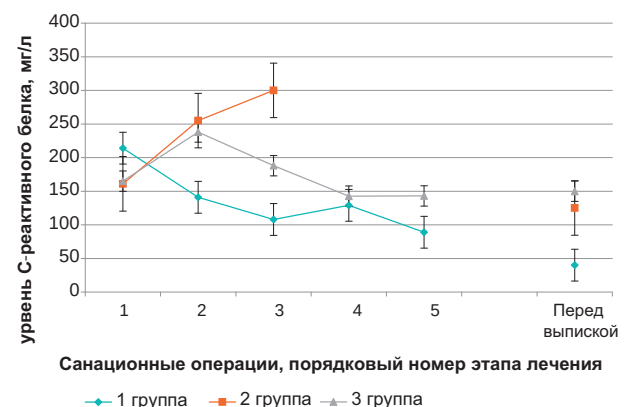


Рис. 4. Показатели уровня С-реактивного белка в процессе этапного хирургического лечения.
Fig. 4. C-reactive protein levels during staged surgical treatment.

Таблица 3. Основные результаты лечения пациентов с ВРПП
Table 3. Main patient outcomes in SPDP

Показатель	I группа (n = 52)	II группа (n = 78)	III группа (n = 11)	p
Осложнения по Clavien — Dindo, абс. (%)				
2	52 (100)	78 (100)	11 (100)	1,000 ^b
3 a	13 (25,0)	47 (60,3)	5 (45,5)	<0,01 ^b
3b	0	19 (24,4)	11 (100)	<0,001 ^b
4a	5 (9,62)	22 (28,2)	2 (18,2)	<0,001 ^b
4b	3 (5,8)	22 (28,2)	7 (63,6)	<0,001 ^b
d	2 (3,9)	37 (47,4)	3 (27,3)	<0,001 ^b
Летальные исходы, абс. (%)	3 (5,8)	24 (30,8)	7 (63,6)	<0,001 ^b
Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, сут, средн. ± СО	9,5 ± 1,5	10,2 ± 1,4	15,5 ± 2,4	0,011 ^a
Общая длительность пребывания в стационаре, сут., средн. ± СО	30,1 ± 10,3	32,7 ± 11,9	29,3 ± 8,1	0,97 ^a
Длительность пребывания в стационаре после ушивания БП, сут., средн. ± СО	13,0 ± 1,9	18,1 ± 2,3	20,3 ± 3,7	<0,001 ^a
Сепсис, абс. (%)				
На момент начала лечения	11 (21,2)	4 (5,1)	0	0,077 ^c
Развился в процессе лечения	0	20 (25,6)	6 (54,5)	
Всего	11 (21,2%)	24 (30,7)	6 (54,5)	
Купирован к окончанию лечения, абс. с сепсисом/абс. с купированным (%)	9/11 (81,8)	5/24 (20,8)	1/6 (16,7)	0,002 ^b

Примечание: ^a — H-критерий Краскела — Уоллиса (для сравнения более чем двух групп), ^b — критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона; ^c — критерий χ^2 Фридмана для многопольных произвольных таблиц сопряженности. Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Note: ^a — Kruskal — Wallis H-test for >2 samples, ^b — Pearson's chi-square test (χ^2); ^c — Friedman's χ^2 test for multifold random contingency tables. Statistical significance assumed at $p < 0.05$.

За степени зафиксированы у 25,0% I группы, у 60,3% II группы и у 45,5% III группы ($p < 0,01$), осложнения степени 3b в I группе не зарегистрированы, в то время как возникли у 24,4% II группы, и у всех 11 пациентов (100%) в III группе ($p < 0,001$) (все 11 пациентов были реоперированы из-за возникших хирургических осложнений). Полиорганная недостаточность (ПОН) (степень 4b) выявлена у 5,8% I группы, у 30,8% II группы и у 63,6% III группы ($p < 0,001$), все пациенты с ПОН погибли. Индекс d, то есть необходимость продолжения терапии после выписки из стационара, установлен у 3,8% пациентов I группы, у 47,4% II группы и у 27,3% III группы. В I группе отмечено 3 летальных исхода (5,8%), во II группе — 24 (30,8%), в III группе — 7 летальных исходов (63,6%) ($p < 0,001$). По общей длительности нахождения в стационаре различий между группами не наблюдалось. Среднее время нахождения в ОИТ оказалось сопоставимо в I и II группах, для III группы этот показатель оказался статистически значимо выше — 15,5 дней ($p = 0,011$). Максимальный показатель длительности стационарного лечения после окончания хирургических санаций зафиксирован в III группе (20,3 дней), во II группе этот показатель составил 18,1 день, минимальный показатель зарегистри-

рован в I группе — 13,0 дня (разница статистически значима).

Сепсис на момент начала лечения ВРПП был диагностирован у 21,2% пациентов I группы, во II группе — у 5,1% пациентов, в III группе к моменту первой РЛ — ни у одного пациента. В процессе этапного хирургического лечения сепсис в I группе дополнительно не возник ни у одного пациента, в то время как во II группе сепсис развился у 20 пациентов (25,6%), в III группе — у 6 пациентов (54,6%). К завершению этапного хирургического лечения сепсис был купирован у 9 из 11 пациентов (81,8%) в I группе, у 5 из 24 (20,8%) — во II группе, и у 1 из 6 пациентов (16,7%) — в III группе. Результаты лечения во всех 3 группах представлены в таблице (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений тяжелой и средней степени, связанных с применением метода терапии отрицательным давлением (кровотечение, пролежни стенки полых органов и образование кишечных свищей, кишечная непроходимость),

зарегистрировано не было. Нежелательными явлениями легкой степени в I группе были: контактный дерматит в области фиксации герметизирующей пленки ($n = 3$), воспалительные явления в области провизорных кожных швов ($n = 2$). Данные нежелательные явления купированы консервативно и не привели к изменению программы лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование демонстрирует возможности использования вакуум-ассистированной лапаростомии с этапными санациями брюшной полости в лечении пациентов с распространенным послеоперационным перитонитом, рассматривая данный метод в сравнении с тактикой релапаротомии по требованию. Результаты исследования показали, что применение метода ВАЛ в сравнении с релапаротомией по требованию обеспечивает более эффективное купирование местных и системных проявлений абдоминального сепсиса, сопряжено с более низкой летальностью, меньшим количеством и тяжестью осложнений лечения, более коротким пребыванием на реанимационной койке и в стационаре после окончательного закрытия брюшной полости. Более низкая частота серьезных осложнений лечения в группе пациентов с ВАЛ, отсутствие тяжелых нежелательных явлений при применении терапии отрицательным давлением свидетельствует также о безопасности применения метода у пациентов с послеоперационным перитонитом.

Обсуждение основного результата исследования

Когорта пациентов, включенных в данное исследование, представлена пациентами с онкологической патологией органов БП и МТ с достаточно широким нозологическим спектром, с преобладанием II и III стадий опухолевого процесса, а также с множественной сопутствующей патологией, что отражает общую тенденцию в онкохирургии [3, 4]. При этом тяжесть сопутствующей патологии в I группе была статистически более выражена в сравнении с двумя другими группами, что выразилось в более высокой доле пациентов с ASA 3. Пациенты I группы на момент первого вмешательства имели также более высокий уровень баллов по шкале APCHE-2, в этой группе большее число пациентов имели высокую оценку тяжести перитонита по Мангеймской шкале (63,6% с МИП-3), а также более весомую долю (30,7%) больных, у которых перитонит был диагностирован на поздних сроках (более 48 ча-

сов). В целом все вышеизложенные показатели свидетельствуют о наибольшей степени тяжести пациентов в I группе. Полученное нами распределение является следствием нерандомизированного характера исследования и отражает определенные сложившиеся подходы к селекции пациентов на тот или иной метод лечения в зависимости от тяжести перитонита [3, 6, 17].

Применяемая нами техника хирургического вмешательства при ВАЛ в целом соответствует описанной в зарубежной и отечественной литературе [9–11, 20, 21], отличаясь в деталях в зависимости от различных клинических ситуаций. Летальность в I группе составила 5,8%, что статистически значимо меньше, чем во II и III группах (30,8 и 63,6% соответственно), наиболее частой причиной смерти, так же как и в аналогичных исследованиях [11, 21], была полиорганная недостаточность. Высокий уровень смертности в группах II и III был обусловлен частотой развития хирургических осложнений класса 3b по Clavien — Dindo, которые привели к развитию сепсиса. В целом применение ВАЛ было сопряжено с меньшим количеством периоперационных осложнений, осложнения класса 3b в I группе не зарегистрированы, в то время как во II группе осложнения, требующие повторного хирургического вмешательства, возникли в 24,4% случаев, что согласуется с литературными данными [11, 22]. Следует отметить, что самые неудовлетворительные результаты в отношении летальности, частоты развития осложнений и сепсиса в процессе лечения получены в III группе, где изначально была применена тактика РЛ по требованию, но далее, в результате неэффективности лечения, прогрессирования перитонита, был осуществлен переход на «открытый живот» с ТОД. Хотя, как нам кажется, эти результаты указывают не на недостатки ТОД, а скорее на ее эффективность у пациентов с прогрессирующим абдоминальным сепсисом, с крайне негативным прогнозом. В этой ситуации, наверное, допустимо сказать, что лапаростомия с системой ТОД стала «спасительной» у 4 (36,4%) из 11 больных с прогностически неблагоприятным течением абдоминального сепсиса.

Полученные нами результаты в целом согласуются с литературными данными по применению терапии локальным отрицательным давлением при распространенном перитоните. В исследованиях [11, 20, 21, 23] при применении VAC-терапии продемонстрированы более высокая в сравнении с другими методами частота раннего закрытия БП, сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, снижение смертности и снижение

частоты сопутствующих осложнений, экономическая эффективность метода. По нашему мнению, именно метод управляемой лапароскопии с активным вакуумным дренированием является на сегодня оптимальным у пациентов с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями в онкохирургической клинике. Причинами снижения смертности и осложнений являются многофакторные положительные эффекты терапии отрицательным давлением, включающие адекватное дренирование перитонеального экссудата, эвакуацию эндотоксинов, предотвращение абдоминального компартмент-синдрома, сохранение адекватной перфузии органов БП и забрюшинного пространства, стимуляцию ангиогенеза и формирования грануляционной ткани и многие другие клинические и метаболические эффекты [8, 9, 22, 24, 25].

Ограничения исследования

Ограничения данного клинического исследования обусловлены его дизайном (сравнительное нерандомизированное), при котором характер отбора пациентов и распределение их в зависимости от характера хирургического воздействия потенциально несет в себе возможность смещения результатов вследствие воздействия субъективных и объективных факторов. В нашем исследовании не исключено подобное смещение на этапе формирования исследуемых групп, в частности, не исключена возможность включения в экспериментальную группу пациентов с более тяжелым течением заболевания, а также воздействие субъективного мнения хирурга на выбор вмешательства, что в итоге могло ограничить возможность определения изолированного эффекта лечения. Кроме того, к ограничениям исследования мы можем отнести неравномерное количество пациентов в исследуемых группах, не синхронный набор в группы, а также фактор непараллельного контроля, связанный с постепенным внедрением метода ВАЛ в лечебном учреждении по ходу выполнения исследования, что вызвало преобладание пациентов контрольной группы на хронологически более раннем этапе,

и наоборот, смещение в сторону преобладания группы ВАЛ на поздних этапах работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод вакуум-ассистированной лапароскопии с этапными санациями брюшной полости представляется оптимальным методом лечения пациентов с вторичным распространенным послеоперационным перитонитом. Применение метода в сравнении с тактикой релапаротомий «по требованию» обеспечивает более эффективное купирование местных и системных проявлений абдоминального сепсиса и сопряжено с более низкой летальностью, меньшим количеством и тяжестью осложнений лечения, более коротким пребыванием на реанимационной койке и в стационаре после окончательного закрытия брюшной полости.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования 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 № 55 от 27.10.2017 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study 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. 55 of 27.10.2017. 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

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты. *Колопроктология*. 2016; 1: 48–53. DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
2. Zaborowski A.M., Stakelum A., Winter D.C. Anastomotic leak risk in complete responders to neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review. *Int. J. Colorectal Dis.* 2021; 36(4): 671–676. DOI: 10.1007/s00384-021-03833-w
3. Ross J.T., Matthay M.A., Harris H.W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018; 361: k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407
4. Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search

- of Better Systemic Therapies. *Scand. J. Surg.* 2021; 110(2): 139–149. DOI: 10.1177/1457496920984078
5. Sartelli M., Griffiths E.A., Nestori M. The challenge of post-operative peritonitis after gastrointestinal surgery. *Updates Surg.* 2015; 67(4): 373–381. DOI: 10.1007/s13304-015-0324-1
 6. Balogh Z.J. Damage Control Surgery for Non-Trauma Patients: Severe Peritonitis Management. *World J. Surg.* 2021; 45(4): 1053–1054. DOI: 10.1007/s00268-021-05960-5
 7. van Ruler O., Boermeester M.A. Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. *Chirurg.* 2017; 88(Suppl 1): 1–6. DOI: 10.1007/s00104-015-0121-x
 8. Rogers W.K., Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. *Chest.* 2018; 153(1): 238–250. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.023
 9. Coccolini F., Roberts D., Ansaloni L., Ivatury R., Gamberini E., Kluger Y., Moore E.E., Coimbra R., Kirkpatrick A.W., Pereira B.M., Montori G., Ceresoli M., Abu-Zidan F.M., Sartelli M., Velmahos G., Fraga G.P., Leppaniemi A., Tolonen M., Galante J., Razek T., Mairer R., Bala M., Sakakushev B., Khokha V., Malbrain M., Agnoletti V., Peitzman A., Demetrashvili Z., Sugrue M., Di Saverio S., Martzi I., Soreide K., Biffi W., Ferrada P., Parry N., Montravers P., Melotti R.M., Salvetti F., Valetti T.M., Scalea T., Chiara O., Cimbanassi S., Kashuk J.L., Larrea M., Hernandez J.A.M., Lin H.F., Chirica M., Arvieux C., Bing C., Horer T., De Simone B., Masiakos P., Reva V., DeAngelis N., Kike K., Balogh Z.J., Fugazzola P., Tomasoni M., Latifi R., Naidoo N., Weber D., Handolin L., Inaba K., Hecker A., Kuo-Ching Y., Ordoñez C.A., Rizoli S., Gomes C.A., De Moya M., Wani I., Mefire A.C., Boffard K., Napolitano L., Catena F. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J. Emerg. Surg.* 2018; 13: 7. DOI: 10.1186/s13017-018-0167-4
 10. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum assisted closure technique: a short review. *Pan. Afr. Med. J.* 2017; 28: 246. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.246.9606
 11. Seternes A., Rekstad L.C., Mo S., Klepstad P., Halvorsen D.L., Dahl T., Björck M., Wibe A. Open Abdomen Treated with Negative Pressure Wound Therapy: Indications, Management and Survival. *World J. Surg.* 2017; 41(1): 152–161. DOI: 10.1007/s00268-016-3694-8
 12. Mayhew D., Mendonca V., Murthy B.V.S. A review of ASA physical status — historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019; 74(3): 373–379. DOI: 10.1111/anae.14569
 13. Petersen S., Huber M., Storni F., Puhl G., Deder A., Prause A., Schefold J.C., Doll D., Schober P., Luedi M.M. Outcome in patients with open abdomen treatment for peritonitis: a multidomain approach outperforms single domain predictions. *J. Clin. Monit. Comput.* 2021. DOI: 10.1007/s10877-021-00743-8. Epub ahead of print.
 14. Крылов Н. Н., Бабкин О. В., Бабкин Д. О. Мангеймский индекс перитонита — критерий выбора оперативного вмешательства при перфоративной дуоденальной язве. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 7: 18–22. DOI: 10.17116/hirurgia2016718-22
 15. Neri A., Fusario D., Marano L., Savelli V., Bartolini Cinughi de Pazzi A., Casseti D., Roviello F., Marrelli D. Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates. Surg.* 2020; 72(4): 1159–1166. DOI: 10.1007/s13304-020-00831-5
 16. Basile-Filho A., Lago A.F., Menegueti M.G., Nicolini E.A., Rodrigues L.A.B., Nunes R.S., Auxiliadora-Martins M., Ferez M.A. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(26): e16204. DOI: 10.1097/MD.00000000000016204
 17. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Петров С.В., Игнатенко В.А., Котков П.А. Хирургические аспекты лечения пациентов с распространенным перитонитом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2021; 10(1): 58–65. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-58-65
 18. Godínez-Vidal A.R., Alcántara-Gordillo R., Aguirre-Rojano V.I., López-Romero S.C., González-Catalayud M., González-Pérez L.G., Pulido-Cejudo A., Gracida-Mancilla N.I. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. *Cir. Cir.* 2020; 88(2): 150–153. DOI: 10.24875/CIRU.19000993
 19. Казарян А.М., Акопов А.Л., Росок Б., Постриганова Н.Д., Эдвин Б. Российская редакция классификации осложнений в хирургии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2014; 173(2): 86–91. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91
 20. Tartaglia D., Marin J.N., Nicoli A.M., De Palma A., Picchi M., Musetti S., Cremonini C., Salvadori S., Coccolini F., Chiarugi M. Predictive factors of mortality in open abdomen for abdominal sepsis: a retrospective cohort study on 113 patients. *Updates Surg.* 2021; 73(5): 1975–1982. DOI: 10.1007/s13304-021-01012-8
 21. Батыршин И.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., Остроумова Ю.С., Склизов Д.С., Фомин Д.В., Тишков А.В., Страх Л.В. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 5: 27–33. DOI: 10.17116/hirurgia202005127
 22. Jannasch O., Meyer F., Fuellert A., König B., Eder F., Tautenhahn J. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results). *Pol. Przegl. Chir.* 2018; 90(5): 27–35. DOI: 10.5604/01.3001.0012.1751
 23. Chopra K., Gowda A.U., Morrow C., Holton L. 3rd, Singh D.P. The Economic Impact of Closed-Incision Negative-Pressure Therapy in High-Risk Abdominal Incisions: A Cost-Utility Analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137(4): 1284–1289. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002024

24. Poillucci G., Podda M., Russo G., Perri S.G., Ipri D., Manetti G., Lolli M.G., De Angelis R. Open abdomen closure methods for severe abdominal sepsis: a retrospective cohort study. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2020. DOI: 10.1007/s00068-020-01379-0. Epub ahead of print.
25. Berrevoet F., Lampaert S., Singh K., Jakipbayeva K., van Cleven S., Vanlander A. Early Initiation of a Standardized Open Abdomen Treatment With Vacuum Assisted Mesh-Mediated Fascial Traction Achieves Best Results. *Front. Surg.* 2021; 7: 606539. DOI: 10.3389/fsurg.2020.606539

REFERENCES

1. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov E.N., Kharagezov D.A., Kolesnikov V.E., Kozhushko M.A. Stapling interintestinal anastomosis in colorectal cancer: short-term results. *Koloproktologiya*. 2016; 1: 48–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
2. Zaborowski A.M., Stakelum A., Winter D.C. Anastomotic leak risk in complete responders to neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review. *Int. J. Colorectal Dis.* 2021; 36(4): 671–676. DOI: 10.1007/s00384-021-03833-w
3. Ross J.T., Matthay M.A., Harris H.W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018; 361: k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407
4. Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies. *Scand. J. Surg.* 2021; 110(2): 139–149. DOI: 10.1177/1457496920984078
5. Sartelli M., Griffiths E.A., Nestori M. The challenge of post-operative peritonitis after gastrointestinal surgery. *Updates Surg.* 2015; 67(4): 373–381. DOI: 10.1007/s13304-015-0324-1
6. Balogh Z.J. Damage Control Surgery for Non-Trauma Patients: Severe Peritonitis Management. *World J. Surg.* 2021; 45(4): 1053–1054. DOI: 10.1007/s00268-021-05960-5
7. van Ruler O., Boermeester M.A. Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. *Chirurg.* 2017; 88(Suppl 1): 1–6. DOI: 10.1007/s00104-015-0121-x
8. Rogers W.K., Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. *Chest*. 2018; 153(1): 238–250. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.023
9. Coccolini F., Roberts D., Ansaloni L., Ivatury R., Gamberini E., Kluger Y., Moore E.E., Coimbra R., Kirkpatrick A.W., Pereira B.M., Montori G., Ceresoli M., Abu-Zidan F.M., Sartelli M., Velmahos G., Fraga G.P., Leppaniemi A., Tolonen M., Galante J., Razek T., Maier R., Bala M., Sakakushev B., Khokha V., Malbrain M., Agnoletti V., Peitzman A., Demetashvili Z., Sugrue M., Di Saverio S., Martzi I., Soreide K., Biffi W., Ferrada P., Parry N., Montravers P., Melotti R.M., Salvetti F., Valetti T.M., Scalea T., Chirara O., Cimbanassi S., Kashuk J.L., Larrea M., Hernandez J.A.M., Lin H.F., Chirica M., Arvieux C., Bing C., Horer T., De Simone B., Masiakos P., Reva V., DeAngelis N., Kike K., Balogh Z.J., Fugazzola P., Tomasoni M., Latifi R., Naidoo N., Weber D., Handolin L., Inaba K., Hecker A., Kuo-Ching Y., Ordoñez C.A., Rizoli S., Gomes C.A., De Moya M., Wani I., Mefire A.C., Boffard K., Napolitano L., Catena F. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J. Emerg. Surg.* 2018; 13: 7. DOI: 10.1186/s13017-018-0167-4
10. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum assisted closure technique: a short review. *Pan. Afr. Med. J.* 2017; 28: 246. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.246.9606
11. Seternes A., Rekstad L.C., Mo S., Klepstad P., Halvorsen D.L., Dahl T., Björck M., Wibe A. Open Abdomen Treated with Negative Pressure Wound Therapy: Indications, Management and Survival. *World J. Surg.* 2017; 41(1): 152–161. DOI: 10.1007/s00268-016-3694-8
12. Mayhew D., Mendonca V., Murthy B.V.S. A review of ASA physical status — historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019; 74(3): 373–379. DOI: 10.1111/anae.14569
13. Petersen S., Huber M., Storni F., Puhl G., Deder A., Prause A., Schefold J.C., Doll D., Schober P., Luedi M.M. Outcome in patients with open abdomen treatment for peritonitis: a multidomain approach outperforms single domain predictions. *J. Clin. Monit. Comput.* 2021. DOI: 10.1007/s10877-021-00743-8. Epub ahead of print.
14. Krylov N.N., Babkin O.V., Babkin D.O. Mannheim peritonitis index as a surgical criterion for perforative duodenal ulcer. *Khirurgiya*. 2016; 7: 18–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2016718-22
15. Neri A., Fusario D., Marano L., Savelli V., Bartalini Cinughi de Pazzi A., Cassetti D., Roviello F., Marrelli D. Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates. Surg.* 2020; 72(4): 1159–1166. DOI: 10.1007/s13304-020-00831-5
16. Basile-Filho A., Lago A.F., Meneguetti M.G., Nicolini E.A., Rodrigues L.A.B., Nunes R.S., Auxiliadora-Martins M., Ferez M.A. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(26): e16204. DOI: 10.1097/MD.00000000000016204
17. Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Petrov S.V., Ignatenko V.A., Kotkov P.A. Surgical Aspects of the Treatment of Patients With Generalized Peritonitis. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2021; 10(1): 58–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-58-65
18. Godínez-Vidal A.R., Alcántara-Gordillo R., Aguirre-Rojano V.I., López-Romero S.C., González-Catalayud M., González-Pérez L.G., Pulido-Cejudo A., Gracida-Mancilla N.I. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of

- mortality in abdominal sepsis. *Cir. Cir.* 2020; 88(2): 150–153. DOI: 10.24875/CIRU.19000993
19. Kazaryan A.M., Akopov A.L., Rosok B., Postrigano-va N.D., Edvin B. Russian edition of the classification of complications in surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014; 173(2): 86–91 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-2-86-91
 20. Tartaglia D., Marin J.N., Nicoli A.M., De Palma A., Picchi M., Musetti S., Cremonini C., Salvadori S., Coccolini F., Chiarugi M. Predictive factors of mortality in open abdomen for abdominal sepsis: a retrospective cohort study on 113 patients. *Updates Surg.* 2021; 73(5): 1975–1982. DOI: 10.1007/s13304-021-01012-8
 21. Batyrshin I.M., Shlyapnikov S.A., Demko A.E., Ostroumova Yu.S., Sklizkov D.S., Fomin D.V., Tishkov A.V., Strakh L.V. Prediction and differentiated approach in the treatment of patients with secondary peritonitis and abdominal sepsis. *Khirurgiya.* 2020; 5: 27–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia202005127
 22. Jannasch O., Meyer F., Fuellert A., König B., Eder F., Tautenhahn J. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results). *Pol. Przegl. Chir.* 2018; 90(5): 27–35. DOI: 10.5604/01.3001.0012.1751
 23. Chopra K., Gowda A.U., Morrow C., Holton L. 3rd, Singh D.P. The Economic Impact of Closed-Incision Negative-Pressure Therapy in High-Risk Abdominal Incisions: A Cost-Utility Analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137(4): 1284–1289. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002024
 24. Poillucci G., Podda M., Russo G., Perri S.G., Ipri D., Manetti G., Lolli M.G., De Angelis R. Open abdomen closure methods for severe abdominal sepsis: a retrospective cohort study. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2020. DOI: 10.1007/s00068-020-01379-0. Epub ahead of print.
 25. Berrevoet F., Lampaert S., Singh K., Jakipbayeva K., van Cleven S., Vanlander A. Early Initiation of a Standardized Open Abdomen Treatment With Vacuum Assisted Mesh-Mediated Fascial Traction Achieves Best Results. *Front. Surg.* 2021; 7: 606539. DOI: 10.3389/fsurg.2020.606539

ВКЛАД АВТОРОВ

Уваров И.Б.

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.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, аппаратных и расходных материалов для проведения лечения.

Сичинава Д.Д.

Разработка концепции — формирование идеи; 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 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.

Мануйлов А.М.

Разработка концепции — 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 ценного замечания интеллектуального содержания.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Uvarov I.B.

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.

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

Resource support of research — provision of patients, equipment and consumables for treatment.

Sichinava D.D.

Conceptualisation — concept statement, 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.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Manuilov A.M.

Conceptualisation — 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уваров Иван Борисович* — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий онкологическим отделением № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Контактная информация: e-mail: uvarovivan@yandex.ru; тел.: +7 (918) 482-50-60;

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

Сичинава Давид Джамбулович — аспирант кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог онкологического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-8630-036X>

Мануйлов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5928-6520>

Ivan B. Uvarov* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1.

<https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Contact information: e-mail: uvarovivan@yandex.ru; tel.: +7 (918) 482-50-60;

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

David D. Sichinava — Postgraduate Student, Chair of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (oncology), Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1.

<https://orcid.org/0000-0001-8630-036X>

Alexander M. Manuilov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5928-6520>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. Ю. Бибик¹, Д. С. Кривоколыско¹, Г. А. Батищева⁴, А. А. Самокиш¹,
Ю. С. Венидиктова¹, А. В. Мязина¹, А. А. Панков^{2,*}, К. А. Фролов^{1,2},
В. В. Доценко^{2,3}, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Государственное учреждение Луганской народной республики
«Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Украина

² Государственное образовательное учреждение высшего образования
Луганской народной республики «Луганский государственный университет
имени Владимира Даля»,
кв. Молодежный, д. 20а, г. Луганск, 91034, Украина

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»,
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. На протяжении последних десятилетий научное сообщество обеспокоено поиском новых противовоспалительных лекарств, обладающих безопасным профилем и являющихся высокоэффективными в лечении различных патологических состояний.

Цель исследования — выявление противовоспалительной активности новых соединений — производных 1,4-дигидропиридинов в классическом тесте формалинового отека лапы на белых крысах.

Методы. Синтезированные нами производные 1,4-дигидропиридинов предварительно подвергались виртуальному биоскринингу на основе комплекса программного обеспечения SwissTargetPrediction. Белые лабораторные крысы в количестве 130 особей были поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина. Эффективность противовоспалительной активности образцов оценивалась на модели острого «формалинового отека» лапы крыс, которую смоделировали субплантарным введением в правую заднюю конечность 0,1 мл 2% раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. Онкометрические изменения оценивались количественно по обхвату конечностей. На всех этапах экспериментов животные содержались в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Обработка экспериментальных данных производилась на основе методов математической статистики, характеризующих

количественную изменчивость. При обработке данных вычислялись: дисперсия σ^2 , среднее арифметическое обхвата конечности a , среднеквадратическое отклонение σ . Однородность и достоверность экспериментальных данных оценивались коэффициентом вариации V и $T(W)$ -критерием Уилкоксона.

Результаты. Показано, что максимально выраженной противовоспалительной активностью обладают частично гидрированные пиридины с лабораторным шифром *mar-040* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-(diphenylamino)-2-oxoethyl]thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino) benzoate), которые превосходят индометацин в 33 раза, диклофенак натрия в 26 раз, мелоксикам в 25 раз и метамизол натрия в 30 раз; *mar-037* (ethyl 4-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino}carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio]acetyl}amino) benzoate), превосходящий препараты-референты в 17–23 раза по противовоспалительной активности. Также установлено, что образцы с шифрами *mar-014* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-((3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate и *mar-033* (ethyl 2-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino}carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio]acetyl}amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) эффективнее препаратов сравнения в 2,7 раза.

Заключение. Синтезированные образцы 1,4-дигидропиридинов показали высокую эффективность в процессе экспериментальных исследований. Установлено, что ряд новых производных 1,4-дигидропиридинов демонстрирует значительную степень противовоспалительной активности и представляет интерес для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: антиэкссудативное действие, воспаление, отек, производные 1,4-дигидропиридинов, противовоспалительная активность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Биби́к Е.Ю., Кривоколы́ско Д.С., Батищева Г.А., Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Мязина А.В., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 77–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>

Поступила 19.10.2021

Принята после доработки 24.12.2021

Опубликована 25.02.2022

STUDY OF NOVEL 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AS PROSPECTIVE ANTI-INFLAMMATORY REMEDIES: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Elena Yu. Bibik¹, Dmitriy S. Krivokolysko¹, Galina A. Batishcheva⁴,
Anna A. Samokish¹, Yuliya S. Venidiktova¹, Anna V. Myazina¹, Andrey A. Pankov^{2,*},
Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko^{2,3}, Sergey G. Krivokolysko^{1,2}

¹ St. Luke Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1G, Lugansk, 91045, Ukraine

² Dahl Lugansk State University,
Molodezhnyy kv., 20A, Lugansk, 91034, Ukraine

³ Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

⁴ Burdenko Voronezh State Medical University,
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

ABSTRACT

Background. Over the past decades, scientific community is motivated on finding new anti-inflammatory agents with a safe and high-effective profile to manage pathology.

Objectives. A study of the anti-inflammatory action of novel compounds, 1,4-dihydropyridine derivatives, in a classical formalin-induced paw oedema test in white rats.

Methods. Originally synthesised 1,4-dihydropyridine derivatives were preliminarily subjected to virtual screening using the SwissTargetPrediction toolkit. White laboratory rats (130 animals) were divided into a control (formalin oedema) and intact group, 4 comparison (meloxicam, sodium metamizole, sodium diclofenac and indomethacin) and 7 experiment groups by the number of 1,4-dihydropyridine derivatives studied. The samples anti-inflammatory efficacy was evaluated in acute formalin-induced paw oedema model simulated by right hind limb subplantar injection of 0.1 mL 2% formalin. The studied substances were administered intragastrically at 5 mg/kg 1.5 h prior to oedema induction. Oncometry was assessed quantitatively by limb circumference. Animals were managed in compliance with GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice” at all experiment steps. Experimental data were analysed statistically to describe quantitative variability with variance σ^2 , mean limb girth a and standard deviation σ . Data homogeneity and reliability were estimated by variation coefficient V and the Wilcoxon $T(W)$ criterion.

Results. As the most anti-inflammatory effective, partially hydrogenated *mar-040* pyridines (ethyl 4-({[5-cyano-6-([2-(diphenylamino)-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino) benzoate) were shown 33-fold superior to indomethacin, 26-fold — to sodium diclofenac, 25-fold — to meloxicam and 30-fold — to sodium metamizole; *mar-037* pyridines (ethyl 4-({[3-cyano-5-([4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino)carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino) benzoate) — 17–23-fold superior vs. reference drugs. We also show that *mar-014* (ethyl 4-({[5-cyano-6-([2-([3,5-dichlorophenyl] amino)-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate) and *mar-033* (ethyl 2-([3-cyano-5-([4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino)carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) compounds are 2.7-fold more effective vs. reference drugs.

Conclusion. The synthesised 1,4-dihydropyridine compounds reveal high efficacy in experimental assays. Selected novel 1,4-dihydropyridine derivatives exhibit a marked anti-inflammatory activity and offer value in future preclinical trials.

Keywords: anti-exudative action, inflammation, oedema, 1,4-dihydropyridine derivatives, anti-inflammatory activity.

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

For citation: Bibik, D.S., Krivokolysko E.Yu., Batishcheva G.A., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Myazina A.V., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies: a randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 77–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>

Submitted 19.10.2021

Revised 24.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных направлений экспериментальной фармакологии и современной медицинской науки в целом является поиск и исследование новых высокоэффективных и безопасных препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. Практикующему врачу следует всегда помнить о возможных побочных эффектах при длительном курсе лечения стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами [1, 2].

Воспалительный процесс сопровождается более половины всех патологий. Согласно мировой статистике нестероидные противовоспалительные средства в мире принимает более 30 млн человек каждый день, при этом лишь 10 млн пациентов по рецепту врача, а остальные — как безрецептурные препараты [3–5]. Наиболее распространенными лекарственными средствами нестероидного происхождения, обладающими максимально выраженной противовоспалительной активностью, являются индометацин и диклофенак натрия. Однако их длительное применение ограничивается возникновением в ряде случаев побочных эффектов, таких как НПВС-индуцированная гастропатия, а также нефро- и гепатотоксичность [6–9].

Поэтому в настоящее время актуальной проблемой является разработка, исследование и введение в клиническую практику более эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов.

Цианотиоацетамид считается перспективным исходным веществом для синтеза разнообразных гетероциклических соединений [10–15]. Особый интерес для клинической практики представляют их наиболее изученные свойства, а именно высокая активность в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан [16], противовоспалительная [17], болеутоляющая активность [18], адаптогенное воздействие [19], а также определенная анти-ВИЧ-активность [20, 21].

В работе [22] предложен способ получения новых функциональных производных пиридина, структурно близких к исследуемым образцам в нашей работе. Полученные на основе цианотиоацетамида производные никотинотрила обнаруживают ингибирующий эффект в отношении ацетилхолинэстеразы *in vitro* в наномолярных концентрациях, что делает такие соединения перспективными кандидатами для исследования в качестве новых препаратов для лечения и терапии болезни Альцгеймера.

Анализируя данные относительно особенностей синтеза и биологической активности про-

изводных цианотиоацетамида, можно сделать заключение о том, что в опытах *in vivo* малоизученными являются некоторые потенциальные свойства отдельных образцов. В особенности перспективными могут быть исследования их противовоспалительной, болеутоляющей и антипиретической активности с последующей оценкой степени безопасности таких соединений в отношении влияния как на различные системы и органы, так и на живой организм в целом.

В ранее проведенных исследованиях на базе лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ им. В. Даля») синтезированы 170 новых производных ди-, тетрагидропиридинов и цианотиоацетамида, содержащих 2-фурильный заместитель в четвертом положении, которые были подвергнуты виртуальному биоскринингу на основе программного обеспечения Swiss Target Prediction, разработанного учеными из Swiss Institute of Bioinformatics [<http://swisstargetprediction.ch/index.php>], on-line сервисов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>], OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>] согласно [23].

По результатам исследований на основе виртуального биоскрининга отобраны 7 образцов 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами *mar-014*, *mar-033*, *mar-035*, *mar-036*, *mar-037*, *mar-040*, *mar-075* как наиболее значимые для фармакокоррекции воспалительного процесса в доклинических исследованиях на лабораторных животных в различных тестах по изучению противовоспалительной активности. Структура данных образцов представлена на рисунке 1.

Данные виртуального биоскрининга продемонстрировали, что для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями являются: циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, аденозиновые рецепторы, фосфолипаза A2, а также гистаминовые и каннабиоидные H3-рецепторы.

Проведенные нами ранее экспериментальные исследования на моделях различных фармакологических тестов выявили выраженную максимально анальгетическую активность у 4 образцов.

Учитывая это, изучение антиэкссудативной активности вновь синтезированных производ-

ных 1,4-дигидропиридина является актуальным. По результатам исследований пероральной токсичности *in vivo* установлено, что эти соединения относятся к малотоксичным (класс токсичности 5, $L/D_{50} > 5000$) [24].

Цель исследования — выявление противовоспалительной активности новых соединений — производных 1,4-дигидропиридинов, в классическом тесте формалинового отека лапы на белых крысах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование.

Эксперимент выполнен на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в осенне-зимний период.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для проведения исследований на всех этапах были отобраны самцы конвенциональных и линейных крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». В исследовании участвовали животные, у которых была смоделирована асептическая рана со стандартными признаками воспаления.

Критерии не включения

В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г; кроме того, в эксперимент не включались особи женского пола.

Критерии исключения

В ходе исследования животные могли произвольно травмировать область воспаления, что явилось бы критерием исключения из эксперимента. Кроме того, нагноение области воспаления на любом этапе исследований не позволило бы животному далее участвовать в эксперименте.

Условия и период проведения исследования

Эксперимент реализован в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Исследование проводилось по всем правилам и стандартам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н), а также по правилам и международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.).

На протяжении всего эксперимента животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Животные всех экспериментальных групп находились в одинаковых условиях, температура в помещении — 22–24 °С, относительная влажность воздуха — 40–50% и естественное освещение. Продолжительность эксперимента составила 3 суток.

Рандомизация

Проводилась методом «конвертов». В эксперименте использовались группы из 10 животных, а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп.

Животные поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Алгоритм и методология эксперимента

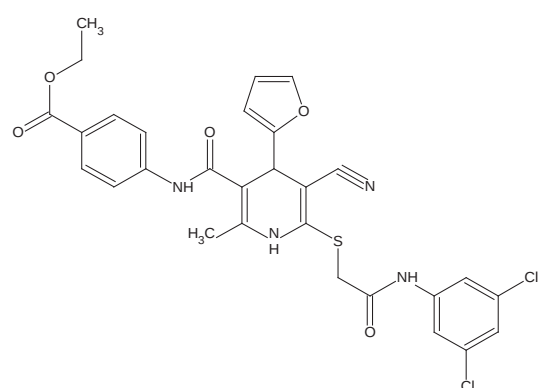
Эффективность противовоспалительной активности образцов оценивалась на модели острого «формалинового отека» лапы крыс, которую смоделировали субплантарным введением в правую заднюю конечность 0,1 мл 2% раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека.

Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9% раствор хлорида натрия. В качестве препаратов сравнения использованы индометацин, диклофенак натрия, мелоксикам и метамизол натрия внутривенно в дозах 10, 10, 10 и 7 мг/кг соответственно.

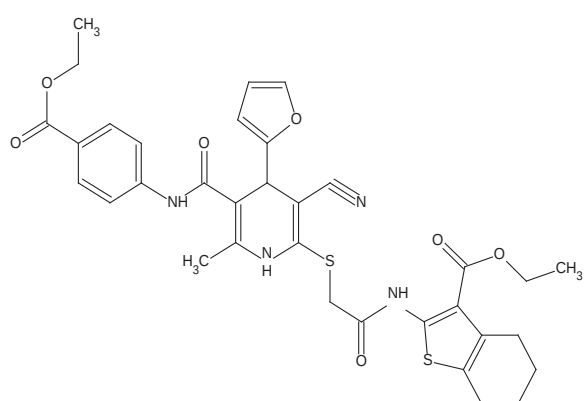
Исходы исследования

Основной исход исследования

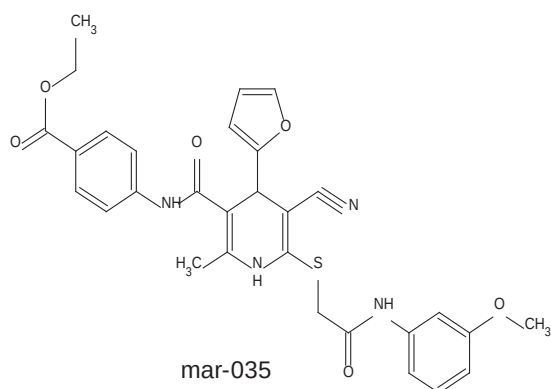
Установление наличия противовоспалительного эффекта в спектре фармакологической



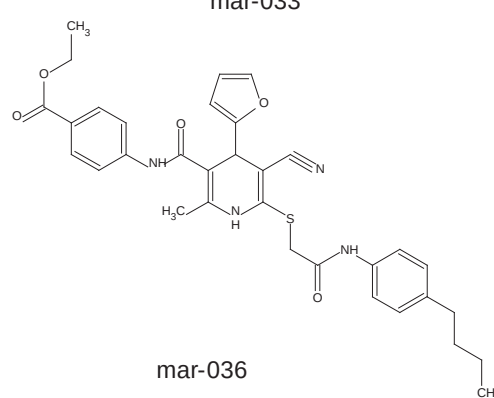
mar-014



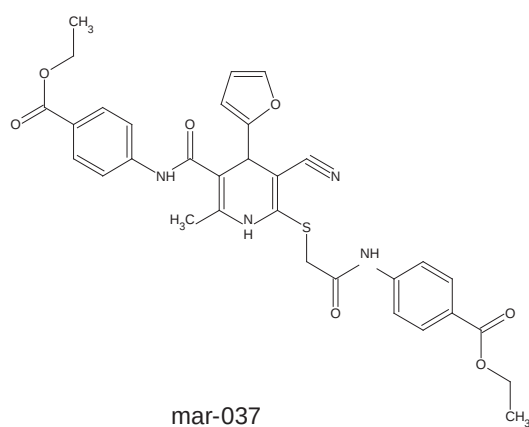
mar-033



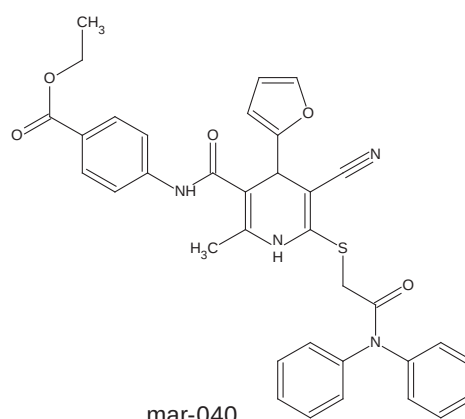
mar-035



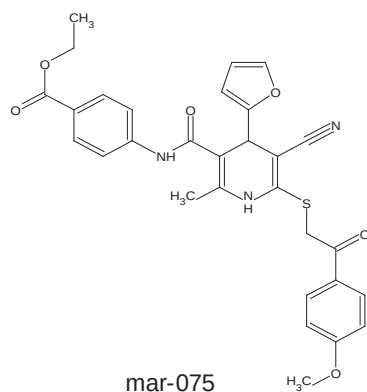
mar-036



mar-037



mar-040



mar-075

Рис. 1. Химические формулы исследуемых 1,4-дигидропиридинов, содержащих анестезиновый фрагмент.

Fig. 1. Chemical formulas of studied 1,4-dihydropyridines containing anaesthesin fragment.

активности избранных по результатам ранее проведенного виртуального биоскрининга производных 1,4-дигидропиридинов. Регистрация и измерение в количественном отношении отечности инъектированной конечности у крыс всех экспериментальных групп. Оценка результатов с показателями противоположной конечности и со значениями у животных интактной группы.

Дополнительные исходы исследования

Оценка возможности обнаружения психоседативной активности у исследуемых образцов производных 1,4-дигидропиридинов.

Методы регистрации исходов

Противовоспалительный эффект оценивался онкометрически по изменению обхвата инъектированной конечности через 24 и 48 часов после индукции воспаления. Нами делались отпечатки конечностей на соленом тесте. Слепки высушивались для последующего анализа и измерения линейных размеров правой и левой конечностей крыс экспериментальных групп. Оценка психоседативной активности проводилась визуально каждый час путем фиксации количества принятия животным бокового положения, закрывания глазных щелей и учета замедления передвижения по клетке и отсутствия реакции на звуковой и световой раздражитель.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Не проводилось.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась на основе [25] и по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость.

Обработка экспериментальных данных производилась на основе методов математической статистики, характеризующих количественную изменчивость. При обработке данных вычислялись: дисперсия σ^2 вокруг среднего арифметического, среднее арифметическое обхвата конечности $\bar{x}$, коэффициент вариации V , среднеквадратическое отклонение σ . Однородность и достоверность экспериментальных данных оценивались коэффициентом вариации V и T (W)-критерием Уилкоксона. Если коэффициент вариации менее 10%, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

С учетом критериев включения были оценены 130 белых беспородных крыс-самцов половозре-

лого возраста с массой 220–250 г. Животные рандомизировано поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Во всех группах каждое животное завершило программу выполнения протокола исследования в полном объеме (рис. 2).

Характеристика групп исследования

На момент включения в исследование животные во всех группах оказались сопоставимыми по возрасту, полу, породе, массе тела, отсутствию видимой патологии развития.

Основные физико-химические параметры изучаемых производных 1,4-дигидропиридинов были идентичны друг другу.

Основные результаты исследований

Для животных интактной группы характерно практически полное отсутствие разницы в размере правой и левой передних конечностей. Выраженный отек сформирован путем субплантарного введения формалина подопытным животным контрольной группы. Так, например, обхват правой лапы через 24 часа после введения раствора формалина был больше обхвата левой лапы на 144% (табл. 1). Результаты статистической обработки полученных данных для препаратов сравнения и исследуемых препаратов через 24 и 48 часов после индукции воспаления представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Спустя 48 часов после индукции воспаления обхват правой конечности крыс контрольной группы был больше, чем значения у левой конечности, на 136%. Картина воспаления сопровождалась ярко выраженным покраснением, отеком, болезненностью и дисфункцией (рис. 3, 4).

Для препаратов из групп сравнения также характерна противовоспалительная активность. Полученные данные продемонстрировали, что наименее эффективным в данном случае был индометацин, который через 24 часа после индукции воспаления привел к увеличению обхвата правой конечности на 123%. Обращает внимание при этом следующий факт: через двое суток после моделирования «формалинового отека» у крыс группы сравнения, однократно получавших индометацин, разница в обхвате увеличивается, составляя уже 25%, что указывает на снижение его противовоспалительной активности на поздних этапах наблюдения.

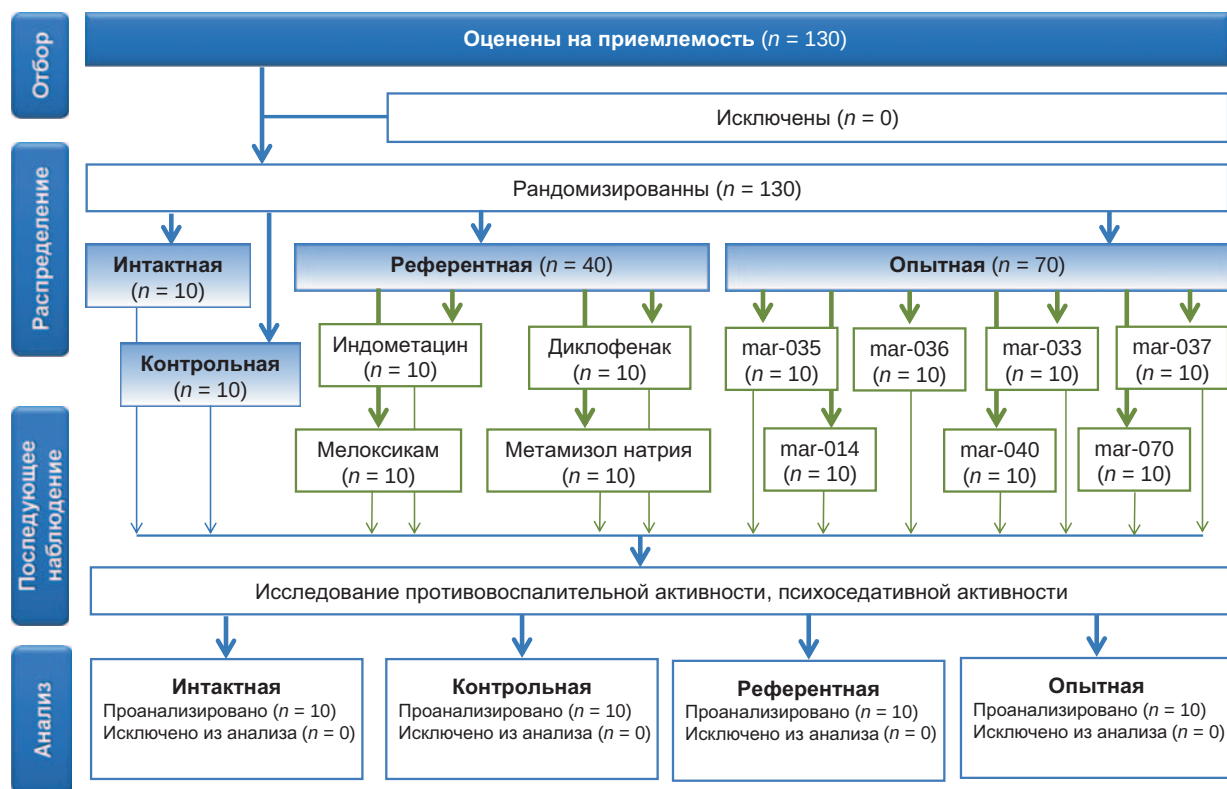


Рис. 2. Схема-дизайн исследования противовоспалительной активности исследуемых производных α -цианотиоацетамида.

Fig. 2. Flowchart of α -cyanothioacetamide derivatives anti-inflammatory activity trial.

Вводимый с целью профилактики крысам группы сравнения метамизол натрия показал умеренную противовоспалительную активность. Так, через сутки после индукции воспаления обхват правой конечности увеличился на 121%, в сравнении с левой. Однако через 48 часов отечность значительно уменьшается, на что указывает разность в обхвате лапок крыс данной группы, которая составляет 10,5% (табл. 2).

Практически аналогичную противовоспалительную активность проявляют мелоксикам и диклофенак натрия, что на раннем, что на более позднем сроке эксперимента. Через 24 часа разность в обхвате конечностей составляет 18,1 и 17,6%, а спустя 48 часов после их разового введения — 14,7 и 13,6%.

Семь новых гетероциклических соединений, производных 1,4-дигидропиридина, применяемых в ходе эксперимента, в условиях этого классического фармакологического теста, вводимых с профилактической целью внутригастрально, могут приводить в разной степени к уменьшению или предотвращению развития формалинового отека, проявляя противовоспалительные свойства. При этом все образцы были более эффективными на ранних сроках в сравнении с индометацином и метамизолом натрия, исходя из данных таблицы 1.

Наблюдалось уменьшение отечности инъекционной конечности в сравнении с крысами контрольной группы на 23,6–25,8% при применении 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами *mar-036* и *mar-035*, которые вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг веса за 1,5 часа до инъекции формалина под подошвенный апоневроз правой ступни животным соответствующих опытных групп. Другими словами, эти образцы производных частично гидрированных пиридинов проявляют подобную с мелоксикамом и диклофенаком натрия противовоспалительную активность на протяжении 24 часов. Однако их активность снижается на поздних сроках, согласно данным таблицы 2.

Более выраженными противовоспалительными свойствами обладает 1,4-дигидропиридин с шифром *mar-075*. На 24-часовой отметке эксперимента разность в обхвате дистальных отделов конечностей крыс этой группы составляет 13,8%, на 48-часовой отметке — 4,2%, что на 9,4% меньше показателя, полученного в группе сравнения с мелоксикамом.

Наиболее способными к предотвращению развития отека в классическом экспериментальном тесте являются образцы с лабораторными шифрами *mar-040*, *mar-014*, *mar-037* и *mar-033*.

Таблица 1. Изменение обхвата конечностей крыс после формирования формалинового отека через 24 часа после индукции воспаления

Table 1. Rat limb girth dynamics 24 h since inflammation induction in formalin

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,97; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,072; V = 2,54$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,48$	-	-
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,91; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,54$	$a = 4,20; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 1,94$	1,29	44,3
Препараты сравнения				
Индометацин	$a = 3,19; \sigma^2 = 0,021; \sigma = 0,145; V = 4,54$	$a = 3,93; \sigma^2 = 0,013; \sigma = 0,116; V = 2,95$	0,74	23,2
Диклофенак	$a = 3,2; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,55$	$a = 3,78; \sigma^2 = 0,062; \sigma = 0,249; V = 6,58$	0,58	18,1
Мелоксикам	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,015; \sigma = 0,087; V = 3,54$	$a = 3,54; \sigma^2 = 0,056; \sigma = 0,237; V = 6,68$	0,53	17,6
Метамизол натрия	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,053; V = 1,85$	$a = 3,46; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,49$	0,61	21,4
Среднее значение			0,62	20,1
Исследуемые синтезированные соединения				
mar-035	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,39; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,18$	0,53	18,5
mar-036	$a = 2,80; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,92$	$a = 3,38; \sigma^2 = 0,004; \sigma = 0,063; V = 1,87$	0,58	20,7
mar-075	$a = 2,82; \sigma^2 = 0,006; \sigma = 0,079; V = 2,80$	$a = 3,21; \sigma^2 = 0,008; \sigma = 0,088; V = 2,73$	0,39	13,8
mar-033	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,069; V = 2,46$	$a = 3,03; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,067; V = 2,23$	0,19	6,70
mar-014	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,06; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,69$	0,20	7,00
mar-037	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,070; V = 2,46$	$a = 2,87; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,068; V = 2,35$	0,03	1,00
mar-040	$a = 2,79; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,64$	$a = 2,81; \sigma^2 = 0,008; \sigma = 0,088; V = 3,12$	0,02	0,70
Среднее значение			0,28	4,20

У крыс этой опытной группы боль при надавливании корнцангом на поверхность инъекционной лапки отсутствует.

Так, введенные внутриастрально в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного 1,4-дигидропиридины с лабораторными шифрами *mar-014* и *mar-033* за 1,5 часа до субплантарного введения формалина показали антиэкссудативные свойства, меньшую разницу в обхвате конечностей крыс опытных групп до 6,7–7% через сутки после смоделированного воспаления. Через двое суток наблюдения эта разность уменьшается до 4,2–5,6%. При сравнении этих значений с зарегистрированными показателями в группах сравнения видно, что синтезированные образцы в 2,7 раза эффективнее диклофенака натрия и мелоксикама по противовоспалительной активности в течение первых 24 часов наблюдений.

Для животных из опытной группы, которые получали образец под лабораторным шифром

mar-037, производный 1,4-дигидропиридина, который содержит в своей структуре фрагмент анестезина, за 1,5 часа до введения раствора формалина, характерно практически полное отсутствие признаков отека на правой конечности. В таблице 1 указано, что через 24 часа после индукции воспаления в этой опытной группе разность в обхвате конечностей составила около процента. При сравнении полученных данных с показателями, зарегистрированными в референтных группах, выявлено, что *mar-037* эффективнее по противовоспалительной активности в сравнении с другими используемыми препаратами в 17–23 раза.

Образец с шифром *mar-040* показал наилучший результат в наших исследованиях. Его введение через желудочный зонд однократно привело к отсутствию проявлений формалинового отека, а разница в обхвате конечностей составила 0,7%. При сравнении результатов с данными,

Таблица 2. Изменение обхвата конечностей крыс после формирования формалинового отека через 48 часов после индукции воспаления

Table 2. Rat limb girth dynamics 24 h since inflammation induction in formalin-induced oedema

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,97; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,072; V = 2,54$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,074; V = 2,48$	-	-
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,91; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,074; V = 2,54$	$a = 3,96; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,30$	1,05	36,1
Препараты сравнения				
Индометацин	$a = 3,19; \sigma^2 = 0,021;$ $\sigma = 0,145; V = 4,54$	$a = 4,00; \sigma^2 = 0,007;$ $\sigma = 0,082; V = 2,04$	0,81	25,4
Диклофенак	$a = 3,2; \sigma^2 = 0,007;$ $\sigma = 0,082; V = 2,55$	$a = 3,67; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,067; V = 1,84$	0,47	14,7
Мелоксикам	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,015;$ $\sigma = 0,087; V = 3,54$	$a = 3,42; \sigma^2 = 0,004;$ $\sigma = 0,063; V = 1,84$	0,41	13,6
Метамизол натрия	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,053; V = 1,85$	$a = 3,15; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,053; V = 1,67$	0,30	10,5
Среднее значение			0,50	16,1
Исследуемые синтезированные соединения				
mar-035	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,44; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,50$	0,58	20,3
mar-036	$a = 2,80; \sigma^2 = 0,007;$ $\sigma = 0,082; V = 2,92$	$a = 3,34; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,55$	0,54	19,3
mar-075	$a = 2,82; \sigma^2 = 0,006;$ $\sigma = 0,079; V = 2,80$	$a = 2,94; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,76$	0,12	4,20
mar-033	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,069; V = 2,46$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,74$	0,12	4,20
mar-014	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003;$ $\sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,02; \sigma^2 = 0,006;$ $\sigma = 0,079; V = 2,61$	0,16	5,60
mar-037	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,070; V = 2,46$	$a = 2,93; \sigma^2 = 0,009;$ $\sigma = 0,095; V = 3,24$	0,09	3,10
mar-040	$a = 2,79; \sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,074; V = 2,64$	$a = 2,77; \sigma^2 = 0,002;$ $\sigma = 0,048; V = 1,74$	0,02	0,72
Среднее значение			0,23	8,20



Рис. 3. Правая конечность крысы контрольной группы через 24 часа после субплантарного введения раствора формалина.

Fig. 3. Right limb of control rat 24 h since subplantar formalin injection.



Рис. 4. Левая конечность крысы контрольной группы через 24 часа после субплантарного введения раствора формалина.

Fig. 4. Left limb of control rat 24 h since subplantar formalin injection.

полученными нами у лабораторных животных 4 референтных групп, видно, что 1,4-дигидропиридин с шифром *mar-040* превосходит по противовоспалительной активности индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз, а мелоксикам в 25 раз.

Дополнительные результаты исследований

Поведенческая активность крыс всех опытных групп в динамике визуально не отличалась от крыс контрольной и референтных групп на протяжении 3 дней после эксперимента.

Нежелательные явления

В ходе экспериментальных исследований нежелательные явления зафиксированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследований

Максимально выраженной противовоспалительной активностью в дозе 5 мг/кг обладают четыре образца с лабораторными шифрами: *mar-040* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-(diphenylamino)-2-oxoethyl]thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate), превосходящий индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз и мелоксикам в 25 раз; *mar-037* (ethyl 4-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino} carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino] benzoate), превосходящий по противовоспалительной активности в 17–23 раза препараты-референты; *mar-014* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino) benzoate и *mar-033* (ethyl 2-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino}carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothio-phen-3-carboxylate), которые в 2,7 раза эффективнее препаратов сравнения.

Исследуемые соединения (*mar-035* и *mar-036*) по показателям противовоспалительной активности аналогичны таким препаратам сравнения, как мелоксикам, диклофенак и метамизол натрия.

Ограничения исследований

К ограничениям проведенных исследований можно отнести отсутствие катамнестического наблюдения за животными свыше 21 суток, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения синтезиро-

ванных веществ. Поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Обсуждение основного результата исследований

В ходе исследований установлено, что основными для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями являются: циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, аденозиновые рецепторы, фосфолипаза A2, а также гистаминовые и каннабиоидные H3-рецепторы.

1,4-дигидропиридины с лабораторными шифрами *mar-040*, *mar-014*, *mar-075* и *mar-035*, сходные по химическому строению с анестезином, с высокой вероятностью воздействуют на арахидонат-5-липоксигеназу, κ -опиоидные рецепторы и циклооксигеназу-2. Кроме того, выявлена возможность их влияния на CB1-каннабиоидные рецепторы, что потенциально повысит вероятность устранения болевых ощущений. Также в спектре биомишеней рассматриваемых образцов есть коагуляционный фактор X и, как следствие, потенциальная антикоагулянтная активность. Всем этим соединениям также может быть присуща гипотензивная активность вследствие способности связываться с ангиотензин-2-рецепторами типов 1 A, 1 B и альфа1-адренорецепторами.

Соединение с лабораторным шифром *mar-033* по результатам проведенного виртуального биоскрининга может воздействовать на M-холинорецепторы, глутаматные NMDA рецепторы, арахидонат-5-липоксигеназу, фосфолипазу A2, а также на CB1-и CB2-каннабиоидные рецепторы.

Препарат с шифром *mar-036* способен воздействовать на δ -, μ - и κ -опиоидные рецепторы, а также на фосфолипазу A2.

Образец с лабораторным шифром *mar-037* с высокой степенью вероятности способен связываться с аденозиновыми рецепторами A2 и A1. Важными свойствами потенциального противовоспалительного средства этот образец может обладать вследствие воздействия на такие биомишени, как циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфолипаза A2 и CB2-каннабиоидные рецепторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе скрининговых исследований, проведенных *in vivo* для семи новых серосодержащих 1,4-дигидропиридинов, установлено наличие максимально выраженной противовоспалительной активности в дозе 5 мг/кг у четырех соединений: *mar-040* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-(diphenylamino)-2-oxoethyl]thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate), *mar-037* (ethyl 4-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino} carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino] benzoate), *mar-014* (ethyl 4-({[5-cyano-6-({[2-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino) benzoate и *mar-033* (ethyl 2-({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino}carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothio-phen-3-carboxylate), которые в 2,7 раза эффективнее препаратов сравнения.

in-3-yl]carbonyl]amino)benzoate), которое превосходит индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз и мелоксикам в 25 раз; *mar-037* (ethyl 4-([3-cyano-5-([4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino) carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl)amino] benzoate), превосходящее препараты-референты по противовоспалительной активности в 17–23 раза в динамике наблюдения; *mar-014* (ethyl 4-([5-cyano-6-([2-([3,5-dichlorophenyl]amino)-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl]amino) benzoate и *mar-033* (ethyl 2-([3-cyano-5-([4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino) carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiopepene-3-carboxylate) в 2,7 раза эффективнее препаратов сравнения.

Выявлено, что исследуемые образцы (*mar-035*, *mar-036*) по показателям противовоспалительной активности сходны с препаратами сравнения (мелоксикам, метамизол натрия и диклофенак). Для препаратов сравнения (мелоксикам, метамизол натрия и диклофенак) характерно относительно замедленное противовоспалительное действие в отношении темпоральной динамики воздействия. Препарат сравнения индометацин воздействует только в начальный период времени. Исследуемые частично гидрированные пиридины с шифрами *mar-040*, *mar-037*, *mar-033*

и *mar-014* отличаются хорошей динамикой воздействия в исследуемый промежуток времени. Определено, что исследуемый образец с лабораторным шифром *mar-075* по противовоспалительной активности аналогичен препаратам сравнения в первые сутки, однако в последующие 24 часа его действие интенсивнее, чем у препаратов сравнения.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комиссией по биоэтике государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1 г. Луганск, Украина), протокол № 5 от 10.12.2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Bioethics of St. Luke Lugansk State Medical University (50-letiya Oborony Luganska kv., 1 G, Lugansk, Ukraine), Minutes No. 5 of 10.12.2020.

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. Алексеева Л.И., Коваленко П.С. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. *Современная ревматология*. 2016; 10(2): 50–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(4): 70–82. DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82
3. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94–99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (нпвп) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(2): 45–48. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре Да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Трудный пациент*. 2019; 17(10): 31–34. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
6. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A.E. The Effect of a Combination of Diclofenac and Methadone Applied as Gel in a Human Experimental Pain Model — A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 123(2): 188–194. DOI: 10.1111/bcpt.12993
7. Schmidt M., Sørensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018; 362: k3426. DOI: 10.1136/bmj.k3426
8. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data. Brief.* 2016; 6: 668–673. DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.055
9. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(12): 1803–1809. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC
10. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J.*

- Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 1–52. DOI: 10.18433/j3q01v
11. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances. Royal Society of Chemistry (RSC)*. 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
 12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021; 21(2): 135–149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215
 13. Gouda M.A., Hussein B.H.M., Helal M.H., Salem M.A. A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018; 55(7): 1524–1553. DOI: 10.1002/jhet.3188
 14. Shamroukh A., Kotb E., Anwar M., Sharaf M. A Review on The Chemistry of Nicotinonitriles and Their applications. *Egyptian Journal of Chemistry*. 2021; 64(8) : 33. DOI: 10.21608/ejchem.2021.64971.3392
 15. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. Overview on the synthetic routes to nicotine nitriles. *Synthetic Communications*. 2018; 48(4); 345. DOI: 10.1080/00397911.2017.1394468
 16. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4(9): 869–874. DOI: 10.1021/ml400226s
 17. Биби́к Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколы́ско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(8): 16–19. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 18. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of anaesthetic activity of tetrahydropyrido [2,1-*B*] [1,3,5] thiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 19. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколы́ско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(3): 21–28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
 20. Li X.D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Org. Biomol. Chem.* 2018; 16(47): 9191–9196. DOI: 10.1039/c8ob02753f
 21. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; 21(17): 5548–5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
 22. Sanad S.M.H., Mekky A.E.M. Novel nicotinonitrile-coumarin hybrids as potential acetylcholinesterase inhibitors: design, synthesis, in vitro and in silico studies. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2020; 18(1): 213–224. DOI: 10.1007/s13738-020-02018-6
 23. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
 24. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 9(2): 154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
 25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65(6): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

REFERENCES

1. Alekseeva L.I., Kovalenko P.S. Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10(2): 50–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». Part I. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015; 115(4): 70–82 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82
3. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Kostina I.N., Ognev M. Yu. The use of nsais of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. *The Actual Problems in Dentistry*. 2017; 13(2): 45–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire Da Silva T. Rational use of NSAIDS according to clinical guidelines and data from recent studies. *Trudnyi Patsient*. 2019; 17(10): 31–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
6. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A.E. The Effect of a Combination of Diclofenac and Methadone Applied as Gel in a Human Experimental Pain Model — A Random-

- ized, Placebo-controlled Trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 123(2): 188–194. DOI: 10.1111/bcpt.12993
7. Schmidt M., Sørensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ.* 2018; 362: k3426. DOI: 10.1136/bmj.k3426
 8. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data. Brief.* 2016; 6: 668–673. DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.055
 9. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(12): 1803–1809. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC
 10. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 1–52. DOI: 10.18433/j3q01v
 11. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. RSC Advances [Internet]. *Royal Society of Chemistry (RSC).* 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
 12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021; 21(2): 135–149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215
 13. Gouda M.A., Hussein B.H.M., Helal M.H., Salem M.A. A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2018; 55(7): 1524–1553. DOI: 10.1002/jhet.3188
 14. Shamroukh A., Kotb E., Anwar M., Sharaf M. A Review on The Chemistry of Nicotinonitriles and Their applications. *Egyptian Journal of Chemistry.* 2021; 64(8): 33. DOI: 10.21608/ejchem.2021.64971.3392
 15. Salem M.A., Helal M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. Overview on the synthetic routes to nicotine nitriles. *Synthetic Communications.* 2018; 48(4): 345. DOI: 10.1080/00397911.2017.1394468
 16. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Pal'yulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4(9): 869–874. DOI: 10.1021/ml400226s
 17. Bibik E.Y., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-B][1,3,5]-thiadiazine series. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017; 51(8): 648–651. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 18. Bibik E.Yu.1, Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-B] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(3): 21–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
 20. Li X.D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Org. Biomol. Chem.* 2018; 16(47): 9191–9196. DOI: 10.1039/c8ob02753f
 21. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; 21(17): 5548–5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
 22. Sanad S.M.H., Mekky A.E.M. Novel nicotinonitrile-coumarin hybrids as potential acetylcholinesterase inhibitors: design, synthesis, in vitro and in silico studies. *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2020; 18(1): 213–224. DOI: 10.1007/s13738-020-02018-6
 23. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics.* 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
 24. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021; 9(2): 154–166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
 25. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of population health.* 2019; 65(6): 10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

ВКЛАД АВТОРОВ

Бибик Е.Ю.

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

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление биоматериала, лабораторных образцов для анализа.

Кривоколыско Д.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Батищева Г.А.

Разработка концепции — планирование исследований; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — дополнение и представление данных.

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

Самокиш А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Венидиктова Ю.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Мязина А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Панков А.А.

Разработка концепции — структурирование экспериментов; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — обработка, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

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

Фролов К.А.

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

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

Доценко В.В.

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

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

Кривоколыско С.Г.

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

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

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

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bibik E.Yu.

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

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Resource support of research — provision of biomaterial, laboratory samples for analyses.

Krivokolysko D.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Batishcheva G.A.

Conceptualisation — research planning; development of key goals and objectives.

Conducting research — data and evidence analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — supplementation and presentation of data.

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

Samokish A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Venidiktova Yu.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Myazina A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Pankov A.A.

Conceptualisation — experimental layout; development of key goals and objectives.

Conducting research — data and evidence processing, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

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

Frolov K.A.

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

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

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

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

Dotsenko V.V.

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

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

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

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

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

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

Krivokolysko S.G.

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

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and design of the manuscript, its critical analysis and revision with a val-

uable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

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

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бибик Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич — соискатель кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Батищева Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Самокиш Анна Александровна — студентка 5-го курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-9285-3681>

Венидиктова Юлия Сергеевна — студентка 5-го курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-6649-511X>

Мязина Анна Вадимовна — соискатель кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Elena Yu. Bibik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Dmitrij S. Krivokolysko — Degree Candidate, Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Galina A. Batishcheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Clinical Pharmacology, Burdenko Voronezh State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Anna A. Samokish — Graduate Student (5th year, general medicine), Faculty of Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9285-3681>

Yuliya S. Venidiktova — Graduate Student (5th year, general medicine), Faculty of Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6649-511X>

Anna V. Myazina — Degree Candidate, Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Панков Андрей Александрович* — доктор технических наук, профессор кафедры транспортных технологий государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Контактная информация: e-mail: app.post@rambler.ru; тел.: +38-072-186-74-60;

кв. Молодежный, д. 20а, г. Луганск, 91034, Украина.

Фролов Константин Александрович — доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; главный инженер научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Andrej A. Pankov* — Dr. Sci. (Tech.), Prof., Chair of Transport Technologies, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Contact information: e-mail: app.post@rambler.ru; tel: +38-072-186-74-60;

Molodezhnyy kv., 20-a, Lugansk, 91034, Ukraine.

Konstantin A. Frolov — Assoc. Prof., Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luke Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Chair of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University; Leading Researcher, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergej G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Senior Researcher, Head of the Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luke Lugansk State Medical University; Scientific Advisor, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. А. Барабанова^{1,2}, Ю. А. Цымбал², Е. Ю. Ефименко^{1,2,*}, Т. А. Петропавловская¹, И. А. Величко¹

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 «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Порфирии — группа генетически обусловленных патологий, проявляющихся на фоне нарушения синтеза гема (промежуточного продукта метаболизма гемоглобина) и накопления его токсичных соединений в организме человека. Симптоматика заболеваний разнообразна: пациенты могут сталкиваться со светочувствительностью, высыпаниями на коже, хроническими болями в животе, частичным или полным параличом, острыми психозами. Диагностика метаболического расстройства осуществляется посредством молекулярно-генетических тестов и лабораторных анализов биоматериалов. Медикаментозная терапия направлена на снижение концентрации токсических метаболитов в крови пациента.

Описание клинического случая. У пациентки 28 лет имела место атака острой порфирии в атипичной форме с довольно поздним дебютом: нейровисцеральные проявления (острые боли в животе, тахикардия) с последующим (после лекарственного воздействия) развитием острой моторно-сенсорной полиневропатии с развитием вялого, преимущественно проксимального, тетрапареза, превалирующего в руках. Были получены результаты биохимического исследования мочи в лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) от 30.06.2020 г. (порфобилиноген 55,3 мг/л при норме <3). Пациентка по жизненным показаниям нуждалась в срочном проведении курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки в/в капельно курсом 4 дня. Рекомендованный курс терапии перенесла удовлетворительно. На фоне проведенного медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий у пациентки была отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в руках и ногах, стала практически без затруднений подниматься со стула и постели, цвет кожи стал более светлый. Выписана на 20-й день госпитализации с диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный преимущественно проксимальный тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение, фаза стабилизации. Состояние после 1 курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки». Рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства, а также направить пациентку на плановое стационарное обследование и лечение в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Заключение. Порфириновая болезнь диагностируется сравнительно редко: около 12 случаев на 100 тысяч человек. Многообразие и неспецифичность симптомов приво-

дятся к низкой выявляемости, а несвоевременная диагностика заболевания может стать причиной тяжелых клинических проявлений и даже летального исхода.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия, гем, порфирины, полиневропатия, аргинат гема

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барабанова М.А., Цымбал Ю.А., Ефименко Е.Ю., Петропавловская Т.А. Величко И.А. Острая перемежающаяся порфирия во взрослой практике: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 96–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-96-107>

Поступила 25.10.2021

Принята после доработки 27.12.2021

Опубликована 25.02.2022

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA IN ADULTS: A CLINICAL CASE

Marianna A. Barabanova^{1,2}, Yuliya A. Tsymbal², Ekaterina Yu. Efimenko^{1,2 *},
Tatiana A. Petropavlovskaya¹, Ivan A. Velichko¹

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

² *Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute,
Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia*

ABSTRACT

Background. Porphyria unites genetic pathologies related to abnormal haem (an intermediate product of haemoglobin metabolism) synthesis and its toxic products accumulation in human body. Symptoms can vary, from photosensitivity, skin rashes and chronic abdominal pain towards partial or complete paralysis and acute psychosis. This metabolic disorder is diagnosed with molecular genetic and laboratory biosample tests. Drug therapy aims at reducing toxic metabolites concentration in patient's blood.

Clinical Case Description. A 28-yo female patient had an acute atypical porphyria attack with a later onset of neurovisceral manifestations (acute abdominal pain, tachycardia) progressing post-drug-treatment into acute sensorimotor polyneuropathy with flaccid, predominantly proximal, hands-prevalent tetraparesis. Biochemical urine tests at the National Research Center for Hematology (by 30.06.2020) revealed porphobilinogen 55.3 mg/L at norm <3. Vital indications required an urgent haem arginate pathogenetic therapy (Normosang) in a 4-day course of 3 mg/kg/day drop infusion. The recommended course was well tolerated. Drug therapy and rehabilitation entailed a positive dynamics of restoring limb muscle strength towards an almost easy getting-up from chair and bed, and skin lightening. The patient was discharged on day 20 with diagnosis: "Acute intermittent porphyria. Axonal-demyelinating sensorimotor polyneuropathy. Severe flaccid asymmetric predominantly proximal hands-prevalent tetraparesis. Sub-acute course, stabilisation phase. Condition after one course of haem arginate pathogenetic therapy (Normosang) at 3 mg/kg/day". A resident haematologist surveillance was recommended, with a routine referral for inpatient examination and treatment at the Department of Orphan Diseases of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

Conclusion. Porphyria is relatively rarely diagnosed, about 12 cases per 100,000 people. The symptoms variety and nonspecificity conduce to a low detection rate, and untimely diagnoses can entail severe clinical manifestations, including lethal outcomes.

Keywords: acute intermittent porphyria, haem, porphyrins, polyneuropathy, haem arginate.

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

For citation: Barabanova M.A., Tsymbal Yu.A., Efimenko E.Yu., Petropavlovskaya T.A., Velichko I.A. Acute intermittent porphyria in adults: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 96–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-96-107>

Submitted 25.10.2021

Revised 27.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Порфирии — группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема, являющихся аутосомно-доминантными заболеваниями с вариациями пенетрантности и фенотипа. Порфирины — ключевые строительные блоки органической жизни, являющиеся предшественниками гема. Связанное с гемом железо гемоглобина и миоглобина транспортирует кислород, а гемовые ферменты (цитохромы, синтазы оксида азота, циклооксигеназы, пероксидазы, каталазы и триптофан пирролаза) катализируют ключевые биохимические реакции в клетках организма [1]. Развитие любой нозологической формы порфирии является следствием снижения активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема в результате мутации в патогномном гене.

По месту нарушения метаболизма порфирии подразделяются на эритропоэтические (врожденная эритропоэтическая, эритропоэтическая протопорфирия) и печеночные (X-сцепленная доминантная протопорфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-АЛК, острая перемежающаяся порфирия (ОПП)). По клиническим проявлениям: на острые формы, протекающие с преимущественным поражением нервной системы (X-сцепленная доминантная протопорфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-АЛК, острая перемежающаяся порфирия, врожденная копропорфирия, varieгатная порфирия), и формы, протекающие с поражением кожных покровов (X-сцепленная доминантная протопорфирия, поздняя кожная порфирия, врожденная копропорфирия, врожденная эритропоэтическая протопорфирия).

Для клинической манифестации любой формы необходимо избыточное накопление порфиринов. Уровень «поломки» цикла биосинтеза гема определяет, какая именно фракция будет преобладать в избытке метаболитов, что является ведущим фактором в особенностях клинических проявлений заболевания.

Распространенность острых порфирий в странах Западной Европы составляет 1–10:100 тыс. населения, тогда как частота бессимптомного носительства генетических дефектов составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения. Наи-

большая частота встречаемости у острой перемежающейся порфирии (ОПП): более 85% всех случаев, распространенность varieгатной порфирии 1,3:100 тыс. населения, наследственной копропорфирии — менее 400 случаев [2, 3].

Одно из самых характерных проявлений дебюта заболевания — нейровисцеральный криз, являющийся жизнеугрожающим состоянием. Абдоминальный болевой синдром сочетается с тошнотой, рвотой, артериальной гипертензией и тахикардией, обусловленными дисфункцией вегетативной нервной системы. Поражение центральной нервной системы в период атаки может проявляться широким спектром психических и неврологических расстройств, включая нарушения сна, депрессию, галлюцинации, явления острого психотического расстройства, гиперкинетический синдром, симптоматические эпилептические приступы. В литературном источнике упоминается и уникальный случай острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) с типичными рентгенологическими МР-изменениями на фоне приступа ОПП (о котором не сообщалось ранее в связке с острым демиелинизирующим процессом) [4–7]. Во время атаки отмечаются и электролитные нарушения (гипонатриемия), вызываемые неадекватной секрецией антидиуретического гормона, патологическими потерями с рвотой и нарушениями функции почек [7, 8]. Острая периферическая полиневропатия может возникать и прогрессировать крайне стремительно, приводя к острой дыхательной недостаточности в связи с парезом дыхательной мускулатуры, сочетаться с грубыми дизавтономными нарушениями со стороны вегетативной нервной системы [8–10].

Явления нейротоксичности, согласно одной из версий, связаны с прямым воздействием избытка δ-АЛК и порфобилиногенов, согласно другой концепции — с дефицитом в нервной ткани цитохрома P450 и NO-синтазы. Эффективность дериватов гема является косвенным подтверждением обеих теорий [9–12].

В качестве провоцирующих факторов развития симптоматики могут выступать: лекарственные препараты, низкоуглеводная диета, алкоголь, воздействие органических растворителей, инфекции, гормональные изменения у женщин (менструация, беременность: по сравнению

с другими половыми гормонами прогестерон обладает более выраженным влиянием в провокации атак ОПП), оперативные вмешательства, использование порфириногенных препаратов (на сайте Гематологического научного центра Минздрава России размещен реестр опасных и безопасных лекарственных препаратов для пациентов с порфирией) [13, 14].

Во время атаки ОПП экскреция порфиринов и их предшественников (ПБГ, δ -АЛК) с мочой очень высока и диагноз легко может быть установлен на основании качественного подтверждения их содержания в моче. Однако вне атаки эти показатели снижаются до нормальных значений, и тогда методом возможного выявления заболевания становится лишь молекулярно-генетическое исследование.

Порфирии относятся к орфанным заболеваниям, «точкой приложения» смежных нозологий, на территории РФ зарегистрировано лишь несколько сотен пациентов (общероссийский регистр пациентов с порфирией), что отражает низкую информированность медицинского персонала о возможности встречи с данной патологией и, как следствие, отсутствие адекватной клинической и лабораторной диагностики [15].

Многообразие и неспецифичность симптомов приводят к низкой выявляемости, а несвоевременная диагностика заболевания может стать причиной тяжелых фатальных клинических проявлений вплоть до летального исхода. Поэтому мы сочли крайне важным подробно описать редкий клинический случай острой перемежающейся порфирии во взрослой практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка Ю., 28 лет, поступила планово 22.06.2020 г. по направлению терапевта поликлиники Крымского района Краснодарского края, станицы Троицкая, в неврологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1») с жалобами на слабость в руках и ногах, преимущественно в проксимальных отделах. Слабость была более выражена в руках, что значительно затрудняло самообслуживание (не могла самостоятельно принять пищу, почистить зубы, одеться), нарушило походку, вызвало затруднения при подъеме со стула и с постели. Также беспокоила дрожь во всем теле, учащенное сердцебиение.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, впервые проявления заболевания отметила у себя около 3-х лет назад, когда впервые возник приступ интенсивных болей в области живота с сердцебиением и ознобом. Также периодически отмечала изменения окраски мочи в «красный цвет». За месяц до поступления в стационар по месту жительства подобное состояние повторилось: возникла резкая боль в животе, учащение сердцебиения до 180 в мин. Находилась на лечении в стационаре с диагнозом: «Хронический панкреатит, стадия обострения». Спустя 1 месяц стала отмечать появление боли в ногах, затем присоединилась слабость восходящего характера, нарастающая по своей интенсивности в течение последующих 2 недель. Далее присоединилась слабость в руках, стало сложно вставать с постели. Лечилась у невролога по месту жительства с диагнозом: «Поясно-конечностная амиотрофия. Синдром панических атак». Проводилось лечение октолипином, комбилипеном, пароксетином, мельдонием — без значимого эффекта. Была выполнена МРТ головного мозга: признаков очаговой патологии головного мозга и ликвородинамических нарушений не выявлено, МР-ангиографических признаков гемодинамически значимой патологии церебральных артерий не обнаружено; МРТ шейного отдела позвоночника: начальные признаки дегенеративных изменений дисков, левостороннего сколиоза. Была направлена терапевтом поликлиники по месту жительства на консультацию к неврологу ККДП. Госпитализирована для обследования, уточнения диагноза, определения дальнейшей тактики ведения.

Анамнез жизни. Уроженка Крымского района, станицы Троицкая Краснодарского края. Росла и развивалась нормально. На момент госпитализации работала почтальоном. Не замужем, беременности и роды отрицала. Проживала с мамой в благоустроенном частном доме.

Наследственный анамнез: со слов пациентки, не отягощен.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки, не отягощен.

Физикальная диагностика

На момент осмотра в общем статусе: кожные покровы бледные, несколько иктеричные, сухие, дефицит массы тела 1-й степени. АД 100/75 мм рт. ст., ЧСС 115 уд. в минуту, температура тела 36,5 °C.

В неврологическом статусе при поступлении: в сознании, ориентирована во всех сферах правильно. Менингеальные знаки отрицательные.

Глазные щели симметричные, зрачки круглые, симметричные, фотореакция зрачков и корневые рефлексы живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметрично. Девиации языка нет. Глотание и фонация не нарушены. Мягкое небо при фонации подвижно. Глоточные и небные рефлексы сохранены, симметричны. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Мышечный тонус диффузно снижен. Мышечная сила снижена в проксимальной группе мышц рук: в сгибателях до 4-х баллов, в разгибателях до 3-х баллов, в дистальной группе мышц рук снижена: в сгибателях и разгибателях до 3-х баллов. Мышечная сила в ногах снижена в проксимальной мышечной группе до уступчивости, в дистальной мышечной группе до 4-х баллов. Выявлены легкие нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу. Координаторные динамические пробы руками выполняет с миоподпаданием и промахиванием ввиду пареза, в ногах выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. Функция тазовых органов не нарушена.

Предварительный диагноз

Принимая во внимание клинико-анамнестические данные, было высказано предположение о диагнозе: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение».

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациентки Ю. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациентки в условиях неврологического отделения «ГБУЗ НИИ — ККБ № 1»).

Референсные значения указаны в скобках.

Общий анализ крови: Лейкоциты (WBC) $6,44 \times 10^9/\text{л}$ ($4,00-9,00 \times 10^9/\text{л}$); эритроциты (RBC) $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$ ($3,90-4,70 \times 10^{12}/\text{л}$); гемоглобин (HGB) 105 г/л (120–140 г/л); гематокрит (HCT) 31,60% (34,00–46,00%); средний объем эритроцита (MCV) 84,00 фл (80,00–100,00 фл); среднее сод. гемоглобина (MCH) 27,90 пг (27,00–31,00 пг); средняя конц. гемоглобина (MCHC) 332 г/л (322–358 г/л); тромбоциты (PLT) $212 \times 10^9/\text{л}$ ($150-400 \times 10^9/\text{л}$); индекс распр. эритроцитов (RDW-CV) 13,40% (11,50–14,50%); средний объем тромбоцита (MPV) 11,00 фл (7,40–10,40 фл).

Общий анализ мочи: относительная плотность 1,016 (1,010–1,020); pH 6,5 (5,0–7,0); лейкоциты 70 кл/мкл (3–6 кл/мкл); нитриты отр. (отрицательно); белок отр. (отрицательно); глюкоза отр. (отрицательно); кетоны отр. (отсутствуют); уробилиноген 16,0 мкмоль/л (0,0–3,2 мкмоль/л); билирубин пол. (отсутствует); эритроциты отр. (отсутствуют).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 0,40 мг/л ($<8,00$ мг/л); холестерин общий 6,95 ммоль/л (2,50–5,14 ммоль/л); АлАТ 109,0 ед/л (5,0–55,0 ед/л); АсАТ 81,0 ед/л (0,0–35,0 ед/л); общий белок 70,54 г/л (64,00–83,00 г/л); билирубин общий 12,50 мкмоль/л (3,40–20,50 мкмоль/л); хлориды 100 ммоль/л (101–110 ммоль/л); калий 4,30 ммоль/л (3,50–5,10 ммоль/л); натрий 140 ммоль/л (136–145 ммоль/л); креатинин 112,40 мкмоль/л (44,20–97,00 мкмоль/л); мочевина 14,10 ммоль/л (2,50–8,30 ммоль/л); глюкоза



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки Ю.: ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Sequence of disease in patient Yu.: key events and prognosis.

5,35 ммоль/л (3,50–6,38 ммоль/л); альфа-амилаза 145,00 ед/л (25,00–125,00 ед/л).

Коагулология: фибриноген 3,72 г/л (1,74–4,04 г/л); АЧТВ-отношение 1,35 (0,82–1,81); АЧТВ 39,50 сек (24,00–38,00 сек); МНО 1,09 (0,80–1,14); протромбиновое время 12,30 сек (9,40–12,50 сек).

Гормоны, маркеры: тиреотропный гормон 2,27 мкМЕ/мл (0,35–4,50 мкМЕ/мл); Т4 свободный 21,04 пмоль/л (11,50–22,70 пмоль/л); Ат к тиреопероксидазе 56,60 МЕ/мл (<60,00 МЕ/мл); креатинкиназа 34,0 ед/л (<200,0 ед/л); креатинкиназа-МВ 3,50 ед/л (<24,00 ед/л); ХГЧ 1,60 мМЕ/мл (нормы у беременных женщин, мМЕ/мл: 0,2–1 неделя (5–50); 1–2 недели (50–500); 2–3 недели (100–5000); 3–4 недели (500–10 000); 4–5 недель (1000–50 000); 5–6 недель (10 000–100 000); 6–8 недель (15 000–200 000); 8–11 недель (20 000–250 000); 2–3 месяца (10 000–100 000)).

ИФА-инфекции ККБ: HBsAg не обнаружено (не обнаружено); Anti-HCV не обнаружено (не обнаружено), маркеры ВИЧ не обнаружены (не обнаружено).

Исследование крови на КСР: ИФА, МР отрицательно (не обнаружено).

ИФА, ПЦР на инфекции: Cytomegalovirus не обнаружено; Herpes simplex virus 1, 2 типов не обнаружено; IgM к VCA Epstein-Barr Virus не обнаружено; IgG к NA Epstein-Barr Virus ОБНАРУЖЕНО; IgG к EA Epstein-Barr Virus 23,28 индекс (0,00–0,99 индекс); IgG к EA Epstein-Barr Virus не обнаружено; IgM к Toxoplasma gondii не обнаружено; IgG к Toxoplasma gondii не обнаружено; IgM к Cytomegalovirus не обнаружено; IgG к Cytomegalovirus 6,55 индекс (0,00–0,99 индекс); IgM к Herpes simplex virus 1, 2 типов не обнаружено; IgG к Herpes simplex virus 1, 2 типов 29,20 индекс (0,00–0,99 индекс); Ат к Mycobacterium tuberculosis не обнаружено.

Проведена «подоконниковая» проба мочи: получен положительный результат в виде изменения окраски свежевыделенной мочи в светлой посуде под действием УФ-излучения до вишневого цвета (выявлены продукты распада порфиринов в моче за счет постепенного окисления порфобилиногена в порфобилин) (рис. 2).

Инструментальные исследования (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации в условиях неврологического отделения «ГБУЗ НИИ — ККБ № 1», приведены в порядке их выполнения в стационаре).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: диффузные изменения печени, признаки двустороннего нефроптоза.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: признаков патологии не выявлено.

Триплексное сканирование вен нижних конечностей: признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не выявлено.

Электронейромиография: выявляется поражение моторных волокон исследованных нервов верхних конечностей по аксональному типу, С-ответы с малоберцовых нервов не получены.

Эхокардиография: ЭХО-признаки ПМК без гемодинамически значимой регургитации. Диастолическая дисфункция левого желудочка. УЗИ плевральных полостей: плевральные синусы свободны с обеих сторон.

Исследование функции внешнего дыхания: не снижена.

ЭКГ: синусовая тахикардия, 105 в мин.

Консультации специалистов (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре).

Гастроэнтеролог: реактивный гепатит.

Гинеколог: без патологии.

Офтальмолог: без патологии.

Гематолог: рекомендовано проведение телемедицинской консультации с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Выписка из истории болезни была направлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В соответствии с телемедицинским запросом, поступившим 23.06.2020 г. в федеральную сис-

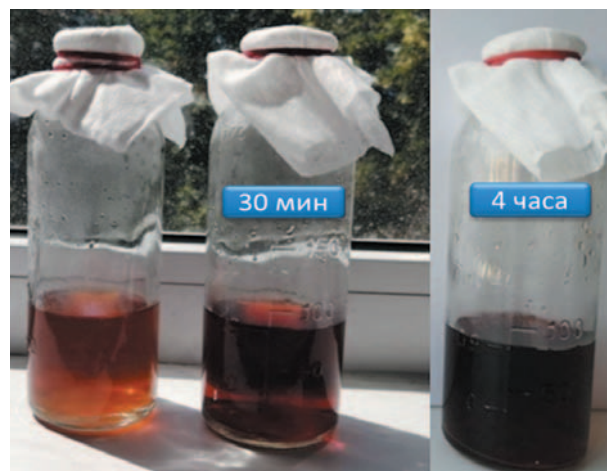


Рис. 2. «Подоконниковая» проба (оценка через 30 минут и через 4 часа).

Fig. 2. Ambient-light test (past 30 min and 4 h).

тему телемедицинской консультативной помощи уровень «врач—врач», сотрудниками ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была проведена телемедицинская консультация по данным медицинской документации (выписка из истории болезни) пациентки с правильным диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия, аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия, выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках, подострое течение».

Получено медицинское заключение консилиума сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: по данным представленной документации у пациентки Ю., 28 лет, имеет место типичная для атаки острой порфирии клиническая картина. Нейровисцеральные проявления (острые боли в животе, тахикардия) с последующим (после лекарственного воздействия) развитием острой моторно-сенсорной полиневропатии в виде вялого, преимущественно проксимального, тетрапареза, превалирующего в руках. Для верификации диагноза рекомендовано исследование мочи на содержание порфобилиногена (с доставкой биоматериала для выполнения исследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, так как выполнение специфических лабораторных анализов согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии на территории Краснодарского края, включая частные лаборатории, технически не представляется возможным). После получения результатов исследования рекомендована повторная консультация для определения дальнейшей тактики ведения. До повторной консультации показано проведение симптоматического лечения, введение растворов глюкозы, усиленное питание, высокоуглеводная диета; при необходимости приема лекарственных препаратов уточнять в регистре безопасность их применения при порфирии (<http://www.drugs-porphyrin.org>).

Была произведена транспортировка биологического материала, получены результаты биохимического исследования мочи в лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 30.06.2020 г.: порфобилиноген 55,3 мг/л (при норме <3 мг/л).

Клинический диагноз

В соответствии с повторным телемедицинским запросом, поступившим 02.07.2020 г., получен ответ: у пациентки имеет место диагноз «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный

преимущественно проксимальный тетрапарез, превалирующий в руках, подострое течение».

Дифференциальная диагностика

Принимая во внимание периодичность, остроту развития периферических парезов и сопровождающий их темный цвет мочи, при проведении дифференциальной диагностики в качестве возможных диагнозов должны рассматриваться острая демиелинизирующая полинейропатия (в том числе типичные и атипичные варианты синдрома Гийена — Барре), острая токсическая миопатия, пароксизмальная миоглобинурия Мейера — Бетца, интоксикация свинцом, провоцирующая нарушения обмена порфиринов с разрушением мышечной ткани. Также необходимо исключить иные альтернативные причины окрашивания мочи в темно-красный цвет: гематурию, гемоглобинурию, миоглобинурию при рабдомиолизе, вследствие метаболизма лекарственных препаратов (витамина В₁₂, рифампицина, фенитоина, пропофола), употребление в пищу красной свеклы [11].

Медицинские вмешательства

Согласно заключению консилиума, по жизненным показаниям нуждалась в срочном проведении курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки в/в капельно курсом 4 дня, также было рекомендовано принять во внимание перечень препаратов, противопоказанных при данной патологии; продолжить введение раствора 10% 250 мл глюкозы 2 раза в сутки. Рекомендованный курс патогенетической терапии перенесла удовлетворительно.

Динамика и исходы

На фоне проведенного медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий у пациентки была отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в руках и ногах, стала практически без затруднений подниматься со стула и постели, цвет кожных покровов стал светлее. Выписана на 20-й день госпитализации с диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение, фаза стабилизации. Состояние после 1 курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки». Рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства, а также направить пациентку на плановое стационарное обследование и лечение в отделение орфанных заболеваний НМИЦ гематологии.

Прогноз

Полное излечение порфирий невозможно, однако грамотная профилактика приступов может позволить добиться многолетнего латентного течения заболевания. В случае развития приступа ОПП своевременная патогенетическая терапия позволяет купировать приступ и предупредить развитие тяжелых осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный этап диагностики является сложным и ответственным. Вариативность симптоматики и течения заболевания создают значительные трудности в своевременной постановке диагноза. Национальным гематологическим обществом была разработана шкала, содержащая данные анамнеза и симптомы, характерные для клинического течения острых порфирий. Скрининг таковых по суммарному баллу позволяет судить о степени вероятности наличия порфирии у пациента.

Контроль за эффективностью лечения, оценка стабильности состояния включает мониторинг содержания порфобилиногенов в моче, что технически не всегда возможно в условиях лабораторий регионов. При осмотре оценивается состояние кожных покровов и слизистых, наличие тахикардии, артериальной гипертензии, болей в животе и конечностях, производится оценка психо-эмоционального и неврологического статусов. Важна и оценка лабораторных показателей функции печени (билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, УЗИ), выраженности анемического синдрома (гемоглобин, УЗИ селезенки), явлений гемолиза (ретикулоцитоз)¹ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом низкой встречаемости и выявляемости данной патологии пациенты зачастую изначально попадают в непрофильные отделения, подвергаются необоснованным инвазивным методам диагностики, лечению противопоказанными при данной нозологии медикаментами (порфириногенными лекарственными препаратами).

Все это повышает риск молниеносного ухудшения состояния с развитием тяжелой очаговой, общемозговой неврологической симптоматики, метаболическими нарушениями вплоть до летального исхода. Выполнение анализов согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии на территории Краснодарского края (включая частные лаборатории) не представляется возможным, а единственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, для назначения которых требуется подтверждение диагноза лабораторными тестами.

Все это приводит к необходимости формирования настороженности у врачей общей практики как амбулаторно-поликлинического звена, так и стационара в отношении ОПП, включения ее в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов, сочетающих в себе необъяснимый абдоминальный болевой синдром, психоневрологическую симптоматику с изменением окраски мочи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 07.08.21 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed 07.08.21).

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. Stölzel U., Doss M.O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 365–381.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050
2. García-Diz L., Murcia M.A., Gris J.L., Pons A., Monteagudo C., Martínez-Tomé M., Jiménez-Monreal A.M. Assessing nutritional status of acute intermittent porphyria patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42(9): 943–952. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02673.x
3. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 128(3): 320–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012
4. Sheikh A.A.E., Sheikh A.B., Sagheer S., Tariq U., Bukhari M.M., Fatima Z., Afzal R.M. Acute Intermittent Porphyria: A Rare Cause of Acute Disseminated

¹ Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шамаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации. *Национальное гематологическое общество*. 2018: 9–13.

- Encephalomyelitis. *Cureus*. 2018; 10(7): e2989. DOI: 10.7759/cureus.2989
5. Stölzel U., Stauch T., Kubisch I. Porphyrinen [Porphyria]. *Internist (Berl)*. 2021; 62(9): 937–951. German. DOI: 10.1007/s00108-021-01066-1
 6. Stein P., Badminton M., Barth J., Rees D., Stewart M.F.; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann. Clin. Biochem.* 2013; 50(Pt 3): 217–223. DOI: 10.1177/0004563212474555
 7. Ricci A., Di Pierro E., Marcacci M., Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(12): 2205. DOI: 10.3390/diagnostics11122205
 8. Anyaegbu E., Goodman M., Ahn S.Y., Thangarajh M., Wong M., Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J. Child. Neurol.* 2012; 27(7): 917–921. DOI: 10.1177/0883073811427603
 9. Lin C.S., Lee M.J., Park S.B., Kiernan M.C. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2011; 122(12): 2336–2344. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036
 10. de Souza P.V.S., Badia B.M.L., Farias I.B., Pinto W.B.V.R., Oliveira A.S.B. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 715523. DOI: 10.3389/fnins.2021.715523
 11. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Некрутенко Л.А., Соснин Д.Ю., Сексяев Н.Е., Чалова Е.А. Редкий случай неврологических проявлений острой перемежающейся порфирии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(1): 72–75. DOI: 10.17116/jnevro201911901172
 12. Tchaikovskii V., Desnick R.J., Bishop D.F. Molecular expression, characterization and mechanism of ALAS2 gain-of-function mutants. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 4. DOI: 10.1186/s10020-019-0070-9
 13. Корнилова Т.Ю., Таджиева В.Д., Иглина М.А., Семенова Н.Л., Васильчев А.В., Савина И.Е. Острая перемежающаяся порфирия как причина материнской смертности (разбор клинического случая). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 4: 83–90. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8744
 14. Смагина И.В., Юрченко Ю.Н., Мерсиянова Л.В., Ельчанинова С.А., Ельчанинов Д.В. Трудности диагностики поражения нервной системы при порфирии. *Неврологический журнал*. 2016; 21(5): 299–304. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-299-304
 15. Загидуллина К.Л., Попова Н.А., Асташина Е.Е. Сложности диагностики острой перемежающейся порфирии в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(6): 975–978. DOI: 10.17750/KMJ2016-975
 16. Попов А.А., Миронов В.А., Волкова Л.И., Трегубов К.А., Белов С.С., Мокрецов С.И., Габидуллин Т.И. Острая перемежающаяся порфирия. *Трудный пациент*. 2021; 19(5): 43–44. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-5-43-47

REFERENCES

1. Stölzel U., Doss M.O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 365–381.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050
2. García-Diz L., Murcia M.A., Gris J.L., Pons A., Monteagudo C., Martínez-Tomé M., Jiménez-Monreal A.M. Assessing nutritional status of acute intermittent porphyria patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42(9): 943–952. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02673.x
3. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 128(3): 320–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012
4. Sheikh A.A.E., Sheikh A.B., Sagheer S., Tariq U., Bukhari M.M., Fatima Z., Afzal R.M. Acute Intermittent Porphyria: A Rare Cause of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Cureus*. 2018; 10(7): e2989. DOI: 10.7759/cureus.2989
5. Stölzel U., Stauch T., Kubisch I. Porphyrinen [Porphyria]. *Internist (Berl)*. 2021; 62(9): 937–951. German. DOI: 10.1007/s00108-021-01066-1
6. Stein P., Badminton M., Barth J., Rees D., Stewart M.F.; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann. Clin. Biochem.* 2013; 50(Pt 3): 217–223. DOI: 10.1177/0004563212474555
7. Ricci A., Di Pierro E., Marcacci M., Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(12): 2205. DOI: 10.3390/diagnostics11122205
8. Anyaegbu E., Goodman M., Ahn S.Y., Thangarajh M., Wong M., Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J. Child. Neurol.* 2012; 27(7): 917–921. DOI: 10.1177/0883073811427603
9. Lin C.S., Lee M.J., Park S.B., Kiernan M.C. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2011; 122(12): 2336–2344. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036
10. de Souza P.V.S., Badia B.M.L., Farias I.B., Pinto W.B.V.R., Oliveira A.S.B. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 715523. DOI: 10.3389/fnins.2021.715523
11. Karakulova I.V., Selianina N.V., Zhelnin A.V., Nekrutenko L.A., Sosnin D. Yu., Seksyayev N.E., Chalova E.A. A rare case of neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;

- 119(1): 72–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro201911901172
12. Tchaikovskii V., Desnick R.J., Bishop D.F. Molecular expression, characterization and mechanism of ALAS2 gain-of-function mutants. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 4. DOI: 10.1186/s10020-019-0070-9
13. Kornilova T.Yu., Tadzhiyeva V.D., Iglina M.A., Semanova N.L., Vasilchev A.V., Savina I.E. Acute intermittent porphyria as a cause of maternal mortality (case report). *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017; 4: 83–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8744
14. Smagina I.V., Yurchenko Yu.N., Mersyanova L.V., Elchaninova S.A., Elchaninov D.V. Challenges in diagnosis of nervous system impairment in porphyria. *Neurological Journal.* 2016; 21(5): 299–304 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-299-304
15. Zagidullina K.L., Popova N.A., Astashina E.E. Difficulties of diagnosing acute intermittent porphyria in clinical practice. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2016; 97(6): 975–978 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17750/KMJ2016-975
16. Popov A.A., Mironov V.A., Volkova L.I., Tregubov K.A., Belov S.S., Mokretsov S.I., Gabidullin T.I. Acute intermittent porphyria. *Trudnyi patsient.* 2021; 19(5): 43–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.224412/2074-1005-2021-5-43-47

ВКЛАД АВТОРОВ

Барабанова М.А.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Цымбал Ю.А.

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

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, ведение пациента.

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

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

Ефименко Е.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, ведение пациента.

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

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

Петропавловская Т.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, 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 и ее окончательный вариант.

Величко И.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, 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 и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Barabanova M.A.

Conceptualisation — concept statement, 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.

Tsymbal Yu.A.

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data; patient management.

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.

Efimenko E.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data; patient management.

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.

Petrovskaya T.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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 and its final version.

Velichko I.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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 and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Барabanова Марианна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая неврологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>

Цымбал Юлия Анатольевна — врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-7870-7223>

Marianna A. Barabanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of the Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>

Yuliya A. Tsybal — Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-7870-7223>

Ефименко Екатерина Юрьевна* — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6939-3899>

Контактная информация: e-mail: katiefimenko92@gmail.com; тел.: +7 (918) 197-16-32;

ул. 1 мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия.

Петропавловская Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3654-2499>

Величко Иван Александрович — ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6013-6634>

Ekaterina Yu. Efimenko* — Postgraduate Student, Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-6939-3899>

Contact information: e-mail: katiefimenko92@gmail.com; tel.: +7 (918) 197-16-32;

Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia.

Tatiana A. Petropavlovskaja — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3654-2499>

Ivan A. Velichko — Research Assistant, Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-6013-6634>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОПАТИИ ПОСЛЕ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

И. Н. Бондаренко

Общество с ограниченной ответственностью

«Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»

ул. Авиаконструктора Миля, д. 15, корп. 1, г. Москва, 109431, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди причин возникновения нейропатии после инъекционных косметологических процедур выделяют травматизацию нервов в области лица, компрессию филлерами или инфильтративными изменениями мягких тканей. Не изучены возможности ультразвуковой визуализации в диагностике нейропатии. В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные об ультразвуковой картине мягких тканей лица у пациентов с клиникой нейропатии, возникшей после косметологических инъекционных процедур.

Описание клинических случаев. Представлено описание двух клинических случаев верификации причины нейропатии, возникшей после инъекционных косметологических процедур, при помощи ультразвукового исследования высокого разрешения (УЗИ). Показано, что для проведения дифференциальной диагностики причин нейропатии необходимо оценивать клинические данные с ультразвуковой визуализацией мягких тканей лица, определением глубины расположения филлеров и нитей, их топографии относительно сосудов и нервов. В первом случае нити определялись на глубине 4,6 и 5,8 мм от поверхности эпидермиса, что может соответствовать расположению крупных ветвей лицевых нервов, которые, как правило, расположены параллельно с сосудами в глубоких отделах подкожной жировой клетчатки. В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) сосуды не визуализировались в непосредственной близости к нитям на всем протяжении траектории их расположения от места введения до точки фиксации. При этом ультразвуковая картина соответствовала инфильтрации дермы и мягких тканей. Во втором случае, с учетом анамнеза, инъекции филлеров в проекцию височной мышцы 3 года назад, ультразвуковое исследование проводилось для дифференциальной диагностики ятрогенного генеза нейропатии с иными причинами. В ходе обследования обнаружен болюс филлера в подапоневротической жировой клетчатке правой височной области, контактирующий с сосудом, с признаками инфильтративных изменений в виде зоны перифокального отека вокруг фрагмента гиалуроновой кислоты. На противоположной половине лица мягкие ткани височной области не изменены. По результатам УЗИ причиной нейропатии явилась компрессия нервов за счет инфильтративных изменений мягких тканей лица в первом случае после имплантации нитей и непосредственно филлером во втором. Полученные в результате УЗИ данные помогают установить правильный диагноз и определить тактику ведения пациентов.

Заключение. Ультразвуковое исследование показано пациентам с нейропатией после косметологических процедур, для дифференциальной диагностики причин осложнений и мониторинга проводимой терапии.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, осложнения в косметологии, косметологические нити, нитевой лифтинг, осложнения контурной пластики

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бондаренко И.Н. Ультразвуковая диагностика нейропатии после косметологических инъекционных процедур: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 108–118. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-108-118>

Поступила 06.06.2021

Принята после доработки 17.10.2021

Опубликована 25.02.2022

ULTRASONIC DIAGNOSIS OF COSMETIC INJECTABLE-INDUCED NEUROPATHY: CLINICAL CASES

Igor N. Bondarenko

Central Research Institute for Diagnostic Radiology LLC, Aviakonstruktora Milya str., 15, korp. 1, Moscow, 109431, Russia

ABSTRACT

Background. Facial nerve injury, filler-induced compression or soft tissue infiltrations are among the neuropathic complications of aesthetic injection procedures. The prospects of ultrasound imaging in neuropathy diagnosis are understudied. National and foreign literature does not describe facial soft tissues ultrasound in patients with cosmetic injectable-induced clinical neuropathy.

Clinical Cases Description. Two clinical cases are presented of high resolution ultrasound (HRU)-empowered verification of injectable cosmetic procedures-induced neuropathy. Ultrasound imaging was proved necessary for differential neuropathic causes diagnosis via the clinical assessment of facial soft tissues, filler and thread depth, as well as topography relative to blood vessels and nerves. In the first case, threads were visualised at a 4.6 and 5.8 mm depth from epidermis, which can coincide in location with large facial nerve branches usually running along vessels in deeper subcutaneous fat. Vessels were not detected in immediate proximity to threads along the entire trajectory from implantation to fixation sites by colour Doppler imaging (CDI). The ultrasound pattern corresponded to dermal and soft tissue infiltration. In the second case, ultrasound was applied to differentially diagnose a iatrogenic cause of neuropathy, considering a 3-year-past history of filler injection at temporal muscle projection. A filler bolus was revealed adjacent to a vessel in subaponeurotic fat of right temporal region, with infiltrative signs of perifocal oedema around a piece of hyaluronic acid. Temporal soft tissue of the opposite facial half remained unchanged. According to HRU evidence, neuropathy developed due to nerve compression by facial soft tissue infiltrative distortions after thread implantation in the first case and by filler directly in the second. The HRU examination facilitated a correct diagnosis and choice of patient management.

Conclusion. Ultrasonography is indicated in patients with cosmetic procedures-induced neuropathy for differential diagnosis of complication causes and current therapy monitoring.

Keywords: ultrasonography, aesthetic complications, cosmetic threads, thread lift, contouring complications.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Bondarenko I.N. Ultrasonic diagnosis of cosmetic injectable-induced neuropathy: Clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 108–118. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-108-118>

Submitted 06.06.2021

Revised 17.10.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

В структуре осложнений после инъекционных процедур по эстетическим показаниям наиболее частым является развитие воспаления в месте интервенции, отека, компрессионно-ишемического синдрома, реже встречаются нейропатии¹ [1–3]. Среди причин возникновения нейропатии выделяют травматизацию нервов в области лица, компрессию филлерами или инфильтративными изменениями мягких тканей² [4–6]. В литературе описан единичный случай введения нитей в просвет сонной артерии, верификацию диагноза проводили с использованием ультразвукового исследования³. Ультразвуковое исследование активно применяется для диагностики осложнений после контурной пластики лица. Отечественными и зарубежными учеными представлены работы, посвященные семиотике разных групп филлеров [6–14]. Относительно визуализации косметологических нитей с использованием ультразвукового исследования высокого разрешения опубликованы единичные работы, при этом в инструкции по их применению предусмотрена диагностика с помощью ультразвука⁴ [15, 16]. Представляет научный и практический интерес визуализация мягких тканей лица у пациентов с осложнениями после имплантации косметологических нитей и инъекции филлеров на разных этапах. Представлен случай диагностики с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения причин нейропатии, возникшей после косметологических инъекционных процедур.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Информация о пациенте

Пациентка К., 50 лет, обратилась в ООО «Центр Лазерной Медицины» г. Краснодара в марте 2021 г. для проведения ультразвукового исследования мягких тканей лица после имплантации косметологических нитей. Жалобы при обращении на асимметрию лица, отек левой половины средней трети лица в проекции скуловой кости, пульсирующие боли с иррадиацией верхнюю челюсть.

Анамнез заболевания. За две недели до обращения имплантированы лифтинговые рассасывающиеся нити из полидиаксонона в среднюю треть лица по направлению от скуловой кости

к носогубной складке, две нити с каждой стороны. Ранний период после манипуляции протекал без особенностей, с умеренным посттравматическим отеком, незначительными экхимозами. Пациентка соблюдала рекомендации, носила компрессионную повязку, принимала три дня нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (нимесулид) и цефиксим тригидрат 400 мг в сутки. На третий-четвертый день для уменьшения отека были выполнены физиотерапевтические процедуры на область лица, использовали магнитотерапию и холодную плазму. На пятый день появилась асимметрия за счет отека левой половины лица, ноющая боль в проекции альвеолярного отростка верхней челюсти. После дистанционной консультации с челюстно-лицевым хирургом назначены НПВС (нимесулид), антибактериальная терапия системно (азитромицин 500 мг сутки), наружно примочки с диметилсульфоксидом, гель на основе гепарина натрия перед сном. На фоне проводимой терапии на десятый день сохранялся отек и боль в области скуловой дуги с иррадиацией в верхнюю челюсть, усиливающейся при жевании. На четырнадцатый день после имплантации пациентка обратилась в клинику для ультразвукового исследования мягких тканей лица с целью определения глубины расположения нитей, топографии относительно сосудов и нервов, последующего решения вопроса выбора тактики лечения — удаления хирургическим путем или продолжения консервативной терапии.

Анамнез жизни. Жительница Калининского района Краснодарского края, проживает в благополучных условиях. Замужем, имеет 1 ребенка. Травм и операций не было.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки аллергологический анамнез не отягощен.

Наследственный анамнез: наследственные заболевания отрицает.

Физикальная диагностика

При осмотре лицо симметрично, глазные щели D=S, нистагма нет, движение глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Пальпация точек выхода III пары черепных нервов слева чувствительна. Чувствительность лица не нарушена,

¹ Карпова Е.И. Компрессионно-ишемический синдром в практике косметолога. *Метаморфозы*. 2014; 5: 54–58.

² Карпова Е.И., Картелишев А.В. *Контурная инъекционная пластика мягких тканей лица. Система оптимизации*. М.: БИНОМ; 2016. 216 с.

³ Луценко В.А., Павленко О.Ю. Обнаружение нити PDO в просвете сосуда. *Инъекционные методы в косметологии*. 2017; 3: 82–86.

⁴ Инструкция по применению медицинского изделия: *Нить рассасывающаяся АПТОС из сополимера L-лактида с ε-капролактоном с иглами и канюлями для пластической хирургии и косметологии, стерильная по ТУ 9398-002-53730750-2015*. 2018.



Рис. 1. Пациентка К. Хронология развития болезни: ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Sequence of disease in patient K.: key events and prognosis.

речь сохранена. В области левой скуловой кости мягкие ткани отечны, кожные покровы обычной окраски, не гиперемированы.

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациентки анамнеза и данных осмотра выставлен диагноз — поражение тройничного нерва неуточненное.

Временная шкала

Хронология течения болезни представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры (проведены в ИП Матишев А. А. на базе ООО «Центр Лазерной Медицины», г. Краснодар).

Инструментальное исследование

УЗИ проведено при обращении на аппарате экспертного класса MyLabTwice (Esaote, Италия), использовали линейный датчик LA435 с частотой 6–18 МГц в В-режиме, режиме цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК).

При ультразвуковом сканировании мягких тканей в проекции скуловой дуги и щеки левой половины лица дерма не дифференцирована на сосочковый и сетчатые слои, отсутствует четкая граница между дермой и гиподермой, выраженная васкуляризация сосочкового слоя дермы (рис. 2 А, В). Подкожная жировая клетчатка умеренно повышенной эхогенности, плохо дифференцирована на структуры, неоднородная за счет гиперэхогенных линейных включений на глубине 4,6 и 5,8 мм от поверхности эпидермиса, с анэхогенной зоной вокруг (рис. 2 А).

Заключение: ультразвуковые признаки инфильтративных изменений дермы, гиподермы на фоне повышенной васкуляризации дермы.

УЗ-признаки ятрогенных включений с учетом анамнеза нитей из полидиаксонона, с признаками перифокального отека.

Консультация специалистов

После ультразвукового исследования пациентка проконсультирована неврологом в частном медицинском центре г. Краснодара, с учетом клинической и ультразвуковой картины поставлен диагноз.

Клинический диагноз

Компрессионно-ишемическая нейропатия II ветви тройничного нерва слева.

Дифференциальная диагностика

При ультразвуковом исследовании проводилась дифференциальная диагностика между травматическим и компрессионно-ишемическим характером поражения нервов. Осуществлялся поиск нитей в непосредственной близости к сосудам, проводили ультразвуковое исследование проекции точек выхода лицевого и тройничного нервов. Учитывалась глубина расположения нити в мягких тканях от поверхности эпидермиса в подкожной жировой клетчатке, наличие сосудов в непосредственной близости и инфильтративные изменения мягких тканей. Нити определялись на глубине 4,6 и 5,8 мм от поверхности эпидермиса, что может соответствовать расположению крупных ветвей лицевых нервов, которые, как правило, расположены параллельно с сосудами в глубоких отделах подкожной жировой клетчатки. В режиме ЦДК сосуды не визуализировались в непосредственной близости к нитям на всем протяжении траектории их расположения от места введения до точки фиксации. При этом ультразвуковая картина соответствовала инфильтрации дермы и мягких тканей.

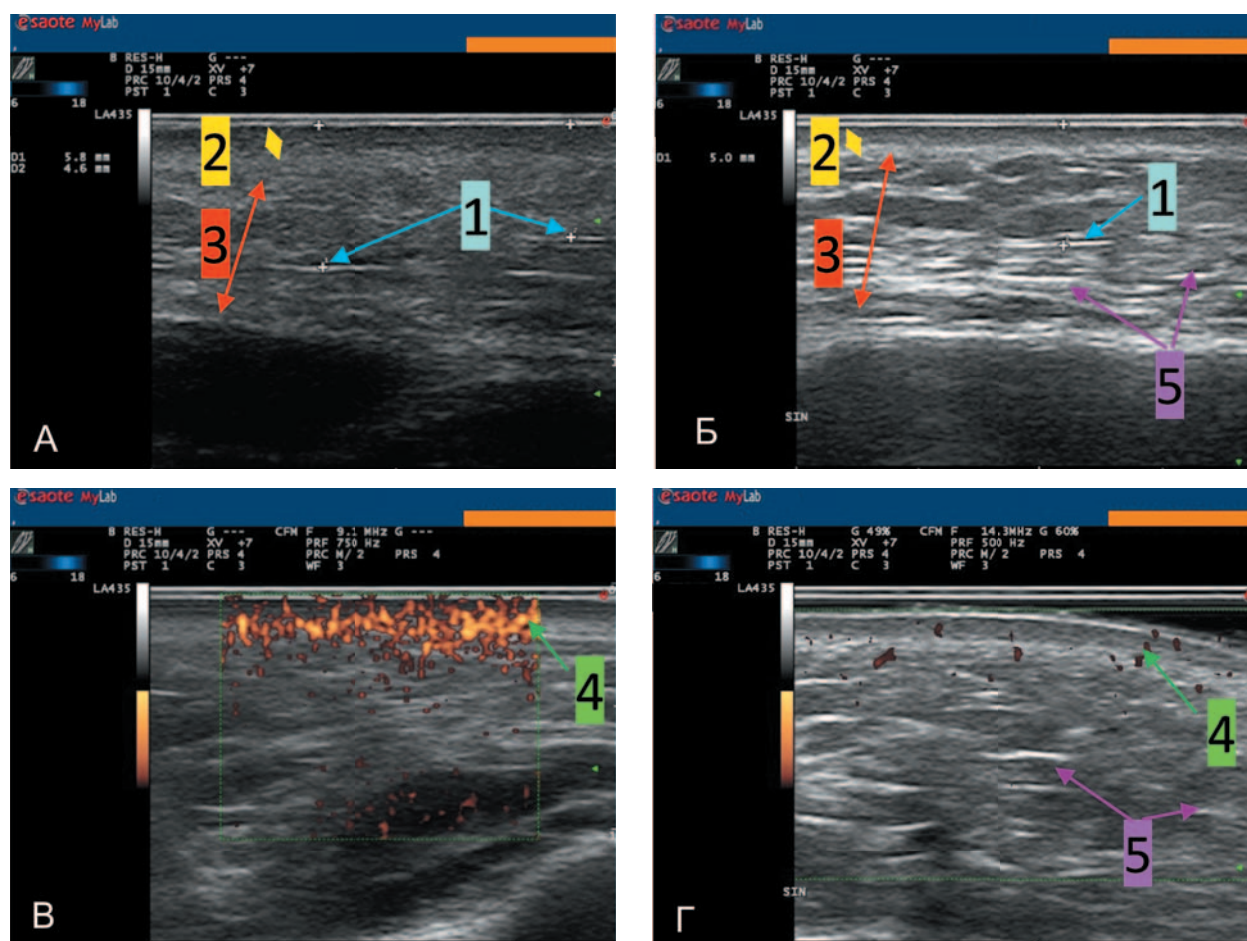


Рис. 2. Ультразвуковое исследование средней трети лица слева датчиком 6–18 МГц в В-режиме (рис. А, Б) и режиме ЦДК (рис. В, Г). Глубина сканирования 15 мм, продольный срез рассасывающихся нитей из полидиаксана (стрелка 1 — нить) через 2 недели после имплантации на фоне инфильтративных изменений мягких тканей (рис. А, Б) и через 5 недель (рис. Б, Г). Стрелка 2 — дерма, стрелка 3 — ПЖК, стрелка 4 — сосуды дермы, стрелка 5 — септы.

Fig. 2. Ultrasound of left facial middle third, 6–18 MHz B- (Figs. А, Б) and CDI mode (Figs. В, Г), scan depth 15 mm, longitudinal section of resorbable polydioxanone threads (arrow 1) two weeks since implantation at background of infiltrative soft tissue (Figs. А, Б) and past five weeks (Figs. Б, Г). Arrow 2 — dermis, arrow 3 — subcutaneous fat, arrow 4 — dermal vessels, arrow 5 — septa. Scar tissue (arrow 2) visualised as midhigh-echoic unstratified homogeneous structure.

Медицинские вмешательства

Рекомендовано лечение: витамины группы В внутримышечно 2,0 мл ежедневно № 10, тиоктовая кислота 600 мг/сутки внутривенно капельно № 10; перорально 14 дней: этилметилгидроксипиридин сукцинат 0,5 г/сутки, янтарная кислота 300 мг/сутки, пентоксифиллин 600 мг/сутки.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, боли и отек уменьшились. Проведено повторное ультразвуковое исследование через 5 недель после имплантации нитей и 3 недели терапии. При ультразвуковом исследовании также видна положительная динамика. Дерма дифференцирована на сосочковый и сетчатые слои, без признаков повышенной ва-

скуляризации (рис. 2 Б–Г). Границы между дермой и гиподермой четкие, гиподерма неоднородная за счет гиперэхогенных септ и изоэхогенной подкожной жировой клетчатки. На глубине 5 мм от поверхности эпидермиса визуализируется гиперэхогенное линейное включение без признаков перифокального отека. При поперечном срезе нитей в левой и правой половинах лица они визуализируются в виде гиперэхогенных включений в ПЖК без акустической тени. Мягкие ткани без признаков инфильтративных изменений (рис. 3 А). Через 2 месяца после имплантации мягкие ткани соответствуют индивидуальному варианту нормы, на границе дермы и гиподермы визуализируется кончик нити как гиперэхогенное включение диаметром 0,62 мм, который определяется при пальпации как уплотнение (рис. 3 Б).

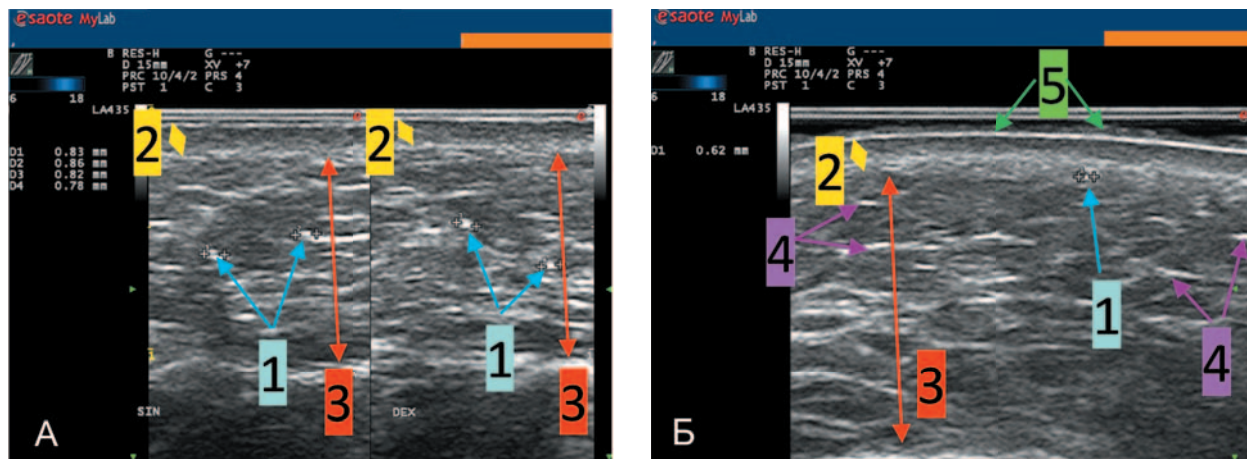


Рис. 3. А — ультразвуковое исследование мягких тканей средней трети лица слева и справа датчиком 6–18 МГц в В-режиме, глубина сканирования 15 мм. Представлен поперечный срез лифтинговых рассасывающихся нитей из PDO (стрелка 1 — нить) через 5 недель после имплантации, расположенных в ПЖК (стрелка 2 — дерма, стрелка 3 — ПЖК, стрелка 4 — септы). Нити визуализируются как гиперэхогенные включения в ПЖК без признаков перифокального отека и акустической тени, диаметром 0,83, 0,86, 0,82, 0,78 мм; Б — ультразвуковое исследование мягких тканей средней трети лица слева датчиком 6–18 МГц в В-режиме, глубина сканирования 15 мм. Представлен поперечный срез периферического отдела лифтинговых рассасывающихся нитей из PDO (стрелка 1 — нить) через 8 недель после имплантации, расположенных на границе дермы и ПЖК (стрелка 2 — дерма, стрелка 3 — ПЖК, стрелка 4 — септы). Эпидермис (стрелка 5) определяется гиперэхогенной однородной линией, дерма — неоднородная структура с гипозоногенным сосочковым и гиперэхогенным сетчатым слоями, ПЖК — изозоногенная неоднородная структура за счет гиперэхогенных септ. Нить визуализируется как гиперэхогенное субдермальное включение в ПЖК без признаков перифокального отека и акустической тени, диаметром 0,62 мм.

Примечание: PDO — полидиаксанон.

Fig. 3. A — ultrasound of left and right facial middle third soft tissues, 6–18 MHz B-mode, scan depth 15 mm. Cross-section imaging of resorbable PDO lift threads (arrow 1) in subcutaneous fat, five weeks since implantation (arrow 2 — dermis, arrow 3 — subcutaneous fat, arrow 4 — septa). Threads visualised as hyperechoic inclusions in subcutaneous fat, without perifocal oedema and acoustic shadow, diameters 0.83, 0.86, 0.82 and 0.78 mm; B — Ultrasound of left facial middle third soft tissues, 6–18 MHz B-mode, scan depth 15 mm. Cross-section imaging of peripheral resorbable PDO lift threads at dermis — subcutaneous fat boundary (arrow 1), eight weeks since implantation (arrow 2 — dermis, arrow 3 — subcutaneous fat, arrow 4 — septa). Epidermis (arrow 5) visualised as hyperechoic homogeneous line, dermis heterogeneous with hypoechoic papillary and hyperechoic reticular layers, subcutaneous fat isoechoic and heterogeneous due to hyperechoic septa. Thread visualised as hyperechoic subdermal inclusion in subcutaneous fat, without perifocal oedema and acoustic shadow, diameter 0.62 mm.

Note: PDO — polydioxanone.

Прогноз

Прогноз для жизни, проведения в последующем повторных косметологических процедур благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Информация о пациенте

Пациентка Ф., 48 лет, обратилась в ООО «Центр Лазерной Медицины» г. Краснодара в феврале 2019 г. с целью ультразвуковой диагностики наличия филлера в височной области, с жалобами на появившиеся иррадиирующие в область уха боли.

Анамнез заболевания. За 3 года до обращения в область обоих висков в проекцию височной мышцы с целью коррекции дефицита объема

был инъецирован филлер на основе гиалуроновой кислоты средней плотности в объеме 1 мл с каждой стороны. Накануне появления жалоб проведен курс миофасциального массажа лица, после которого появились ноющие боли в области правого виска, иррадиирующие в ухо и нижнюю челюсть, усиливающиеся при физической нагрузке, после термических процедур (посещение сауны), при наклоне головы вперед.

Анамнез жизни. Жительница г. Краснодара, проживает в благополучных условиях. Замужем, двое детей. Травм и операций не было.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки аллергологический анамнез неотягощен.

Наследственный анамнез: наследственные заболевания отрицает.



Рис. 4. Пациентка Ф. Хронология развития болезни: ключевые события и прогноз.

Fig. 4. Sequence of disease in patient F.: key events and prognosis.

Физикальная диагностика

При осмотре глазные щели $D=S$, нистагма нет, движение глазных яблок в полном объеме, лицо симметричное, язык по средней линии. При пальпации жевательных мышц легкая болезненность в проекции правой височной мышцы, гипертонуса жевательных мышц с обеих сторон нет. Пальпация остистых отростков шейного отдела позвоночника безболезненна, напряжения мышц нет. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Чувствительность сохранена.

Предварительный диагноз

На основании предъявляемых жалоб, анамнеза и данных осмотра выставлен диагноз — невралгия тройничного нерва.

Временная шкала

Хронология течения болезни представлена на рисунке 4.

Диагностические процедуры (проведены в ИП Матишев А.А. на базе ООО «Центр Лазерной Медицины», г. Краснодар).

Инструментальное исследование

Проведено при обращении ультразвуковое исследование линейным датчиком LA435 с частотой 6–18 МГц в В-режиме, режиме цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК).

Ультразвуковое сканирование мягких тканей правой (рис. 5 А, В, Г) и левой (рис. 5 Б) височной области. Мягкие ткани структурны, визуализируется дерма, невыраженная подкожная жировая клетчатка с поверхностной фасцией, височный апоневроз, его поверхностный и глубокий листки. Справа, под глубоким листком височного апоневроза, между ним и височной мышцей в подапоневротической изохогенной, неоднородной

за счет септ жировой клетчатке определяются анэхогенные болюсы филлера округлой и овальной формы с четкими неровными контурами гиперэхогенной капсулы по периферии. При перемещении датчика в проекцию сосуда, по спектру кровотока артерии, болюс прилегает к нему, границы болюса становятся размытыми, окружающие ткани умеренно повышенной эхогенности относительно соседнего участка и контрлатеральной стороны, визуализация септ затруднена (рис. 5 В, Г).

Заключение: Ультразвуковые признаки измененных мягких тканей правой височной области после контурной пластики гелем на основе гиалуроновой кислоты (с учетом анамнеза) в подапоневротической жировой клетчатке, инкапсулированный филлер без признаков биодegradации, прилежающих к глубоким сосудам височной области. Ультразвуковые признаки инфильтративных изменения мягких тканей подапоневротической жировой клетчатки в проекции глубокой височной артерии.

Консультация специалистов

После УЗИ пациент проконсультирован неврологом в частном медицинском центре г. Краснодара, с учетом клинической и ультразвуковой картины поставлен диагноз.

Клинический диагноз

Компрессионно-ишемическая нейропатия мандибулярной ветви тройничного нерва справа.

Дифференциальная диагностика

С учетом анамнеза, инъекции филлеров в проекцию височной мышцы, ультразвуковое исследование проводилось для дифференциальной диагностики ятрогенного генеза нейропатии с иными причинами. В ходе обследования обнаружен болюс филлера в подапоневротической

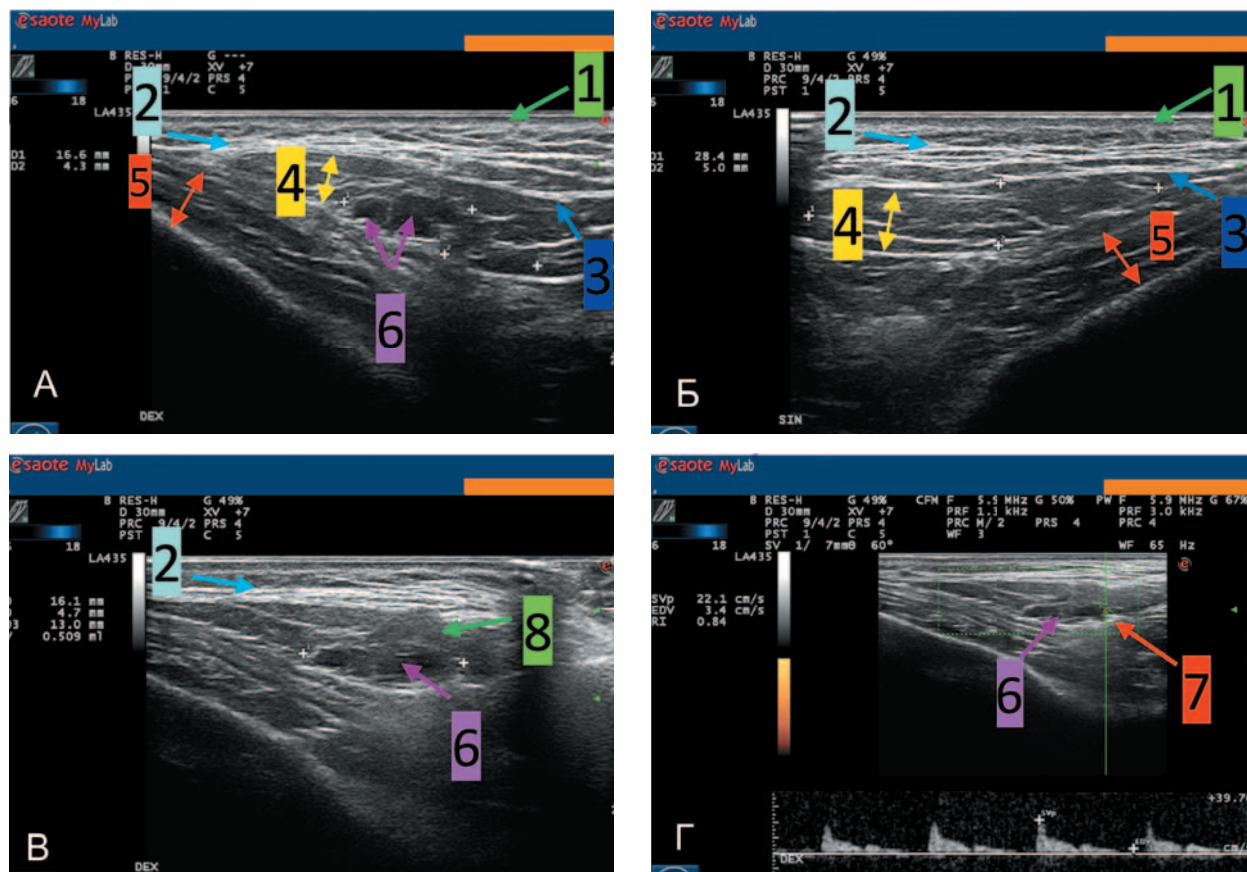


Рис. 5. Ультразвуковое исследование мягких тканей височной области справа (А, В, Г) и слева (Б) датчиком 6–18 МГц в В-режиме и режиме энергетического доплеровского картирования, глубина сканирования 30 мм. Стрелка 1 — дерма, стрелка 2 — височный апоневроз, стрелка 3 — глубокий листок височного апоневроза, стрелка 4 — подапоневротическая жировая клетчатка, стрелка 5 — височная мышца, стрелка 6 — болюсы филлера, стрелка 7 — артерия, стрелка 8 — перифокальный отек.

Fig. 5. Ultrasound of right (А, В, Г) and left (Б) temporal soft tissues, 6–18 MHz B- and power Doppler mode, scan depth 30 mm. Arrow 1 — dermis, arrow 2 — temporal aponeurosis, arrow 3 — deep leaflet of temporal aponeurosis, arrow 4 — subaponeurotic fat, arrow 5 — temporal muscle, arrow 6 — filler boluses, arrow 7 — artery, arrow 8 — perifocal oedema.

жировой клетчатке правой височной области, контактирующий с сосудом, с признаками инфильтративных изменений в виде зоны перифокального отека вокруг фрагмента гиалуроновой кислоты. На противоположной половине лица мягкие ткани височной области не изменены.

Медицинские вмешательства

Назначена симптоматическая терапия: витамины группы В внутримышечно 2,0 мл ежедневно № 10, тиоктовая кислота 600 мг/сутки внутривенно капельно № 10; перорально толперизон гидрохлорид 100 мг/сутки в течение 14 дней. Рекомендована консультация челюстно-лицевого хирурга для решения вопроса выбора способа удаления филлера.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии пациентка отмечала волнообразное течение. Доступ к подапо-

невротической жировой клетчатке для введения препаратов гиалуронидазы в проекцию болюса филлера ограничен фасциями. Повышен риск развития сосудистых осложнений из-за непосредственной близости гиалуроновой кислоты к артерии. Отсутствуют клинические рекомендации по лечению ятрогенных осложнений после косметологических процедур.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, для назначения повторных косметологических процедур существуют ограничения, связанные с риском развития рецидива, провокации обострения вследствие стимуляции кровоснабжения в области лица физическими и механическими факторами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие нитей в мягких тканях через 2 месяца при УЗИ связано с биорезорбцией

и особенностями ультразвуковой визуализации на разных этапах после имплантации, в норме диаметр нити уменьшается [16, 17]. По результатам ультразвукового исследования не выявлено признаков локализации нитей в непосредственной близости к сосудам, в проекции которых могут располагаться ветви лицевого и тройничного нервов. Причиной нейропатии явилась компрессия, а не травматизация нервов при выполнении процедуры. УЗИ позволило провести дифференциальную диагностику между травматическим и компрессионным генезом нейропатии. Верификация диагноза определила последующую тактику, была назначена адекватная терапия согласно рекомендациям по лечению нозологии. Прогноз для пациента благоприятный.

Второй клинический пример демонстрирует целесообразность назначения ультразвуковой диагностики пациентам после контурной пластики на разных этапах после процедуры. Согласно инструкции к препарату, срок его биодegradации соответствует 6–12 месяцам. При ультразвуковом исследовании филлер без признаков биодegradации, инкапсулирован, контактирует с сосудисто-нервным пучком, вызывая компрессию и клинику нейропатии. Превышение сроков биодegradации филлеров и особенности их семиотики описаны в литературе, инкапсуляция ограничивает биодegradацию⁵. Если в первом случае возможно консервативное лечение, то во втором, с учетом локализации филлера в подапоневротическом жировом пространстве, контакт геля с сосудами, которые расположены в ана-

томической близости с нервами⁶, показана консультация челюстно-лицевого хирурга для выбора способа хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование показано пациентам с осложнениями после имплантации нитей и инъекций филлеров как на ранних этапах, так и в динамике, для дифференциальной диагностики причин осложнений и мониторинга проводимой терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом в случае № 1 — 11.03.2021 г., дата подписания пациентом в случае № 2 — 09.02.2019 г.).

INFORMED CONSENT

Patients provided free written informed consents for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed 11.03.2021 in case 1, 09.02.2019 in case 2).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The author declares that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова Е.И., Потеев Н.Н., Мураков С.В., Данищук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 4: 54–75. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904154
2. Мингазова Л.Р., Карпова Е.И., Орлова О.Р. и др. Осложнения в виде нейропатических расстройств в области лица после контурной инъекционной пластики. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(3): 52–55. DOI: 10.17816/dv36901
3. Chou C.C., Chen H.H., Tsai Y.Y., Li Y.L., Lin H.J. Chord vascular occlusion and ischemic optic neuropathy after facial calcium hydroxyapatite injection: a case report. *BMC Surg*. 2015; 15: 21. DOI: 10.1186/s12893-015-0007-3
4. Yeo S.H., Lee Y.B., Han D.G. Early Complications from Absorbable Anchoring Suture Following Thread-Lift for Facial Rejuvenation. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*. 2017; 23(1): 11–16. DOI: 10.14730/aaps.2017.23.1.11
5. Ahn S.K., Choi H.J. Complication After PDO Threads Lift. *J. Craniofac. Surg*. 2019; 30(5): e467–e469. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005644
6. Hau K. Early Surgical Adverse Events and Incidence Rates in Bidirectional Barb Suspension Thread Surgery. *Dermatology Research*. 2019; 1(2). DOI: 10.33425/2690-537x.1006
7. Привалова Е.Г. Возможности ультразвукового исследования в инъекционной косметологии. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии (рентгенология, КТ, МРТ). *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; 1S: 30–38. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-S-1-30-38
8. Шумина Я.А. Ультразвуковая диагностика инородных тел мягких тканей челюстно-лицевой об-

⁵ Васильев А.Ю., Привалова Е.Г., Бондаренко И.Н. *Ультразвуковое исследование в косметологии*. М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2020. 112 с.

⁶ *Anatomy. Gray's anatomy*. Joseph Ch. editor. Brighton: Ivy Press; 2017. 320 p.

- ласти, используемых в косметологии. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 1S: 43–55. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
9. Привалова Е.Г. Применение УЗИ высокого разрешения в дифференциальной диагностике осложнений после контурной пластики лица. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 1S: 43–55. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
 10. Wortsman X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers: Sonography First. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34(7): 1163–1172. DOI: 10.7863/ultra.34.7.1163
 11. Wortsman X. Sonography of Dermatologic Emergencies. *J. Ultrasound Med.* 2017; 36(9): 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211
 12. Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
 13. Beleznyay K., Carruthers J.D., Humphrey S., Jones D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature. *Dermatol. Surg.* 2015; 41(10): 1097–1117. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000486
 14. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Зубарев А.В., Поткин С.Б., Гаранкин Н.А. Применение ультразвука для дифференциальной диагностики осложнений после контурной инъекционной пластики: клинический случай. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 3: 70–74. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201903170
 15. Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Ультразвуковые особенности строения кожи лица. Ультразвуковая диагностика. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 1S: 208–229. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-208-229
 16. Lee W., Moon H.J., Kim J.S., Chan B.L., Yang E.J. Doppler ultrasound-guided thread lifting. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19(8): 1921–1927. DOI: 10.1111/jocd.13240
 17. Бондаренко И.Н. Ультразвуковое исследование высокого разрешения косметологических нитей после их имплантации в мягкие ткани лица и шеи. *Инновационная медицина Кубани*. 2021; 1: 28–33. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-28-33

REFERENCES

1. Karpova E.I., Potekaev N.N., Murakov S.V., Danishchuk O.I., Demina O.M. Complications of dermal fillers injection in facial augmentation: international and Russian experience. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019; 4: 54–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904154
2. Mingazova L.R., Karpova E.I., Orlova O.R., et al. Complications presented by neuropathic disorders on the face after contour injection plasty. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014; 17(3): 52–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/dv36901
3. Chou C.C., Chen H.H., Tsai Y.Y., Li Y.L., Lin H.J. Choroid vascular occlusion and ischemic optic neuropathy after facial calcium hydroxyapatite injection- a case report. *BMC Surg.* 2015; 15: 21. DOI: 10.1186/s12893-015-0007-3
4. Yeo S.H., Lee Y.B., Han D.G. Early Complications from Absorbable Anchoring Suture Following Thread-Lift for Facial Rejuvenation. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*. 2017; 23(1): 11–16. DOI: 10.14730/aaps.2017.23.1.11
5. Ahn S.K., Choi H.J. Complication After PDO Threads Lift. *J. Craniofac. Surg.* 2019; 30(5): e467–e469. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005644
6. Hau K. Early Surgical Adverse Events and Incidence Rates in Bidirectional Barb Suspension Thread Surgery. *Dermatology Research*. 2019; 1(2). DOI: 10.33425/2690-537x.1006
7. Privalova E.G. The role of ultrasonography in injection cosmetology. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; 1S: 30–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2019-S-1-30-38
8. Shumina Ya.A. Ultrasonography of foreign bodies into the soft tissues of maxillofacial region used in cosmetology. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020; 1S: 43–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
9. Privalova E.G. High-resolution ultrasonography in differential diagnosis of complications after face contouring. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020; 1S: 43–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
10. Wortsman X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers: Sonography First. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34(7): 1163–1172. DOI: 10.7863/ultra.34.7.1163
11. Wortsman X. Sonography of Dermatologic Emergencies. *J. Ultrasound Med.* 2017; 36(9): 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211
12. Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
13. Beleznyay K., Carruthers J.D., Humphrey S., Jones D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature. *Dermatol. Surg.* 2015; 41(10): 1097–1117. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000486
14. Ikonnikova E.V., Kруглова Л.С., Зубарев А.В., Поткин С.Б., Гаранкин Н.А. Ultrasound for differential di-

- agnosis of complications after filler injection: case report. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019; 3: 70–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201903170
15. Omurzakova A.T., Izranov V.A. Ul'trazvukovye osobennosti stroeniya kozhi litsa. Ul'trazvuko -vaya diagnostika. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya*. 2020; 1S: 208–229 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-208-229
16. Lee W., Moon H.J., Kim J.S., Chan B.L., Yang E.J. Doppler ultrasound-guided thread lifting. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19(8): 1921–1927. DOI: 10.1111/jocd.13240
17. Bondarenko I.N. High-resolution ultrasound of cosmetic threads after their implantation into the soft tissues of the face and neck. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021; 1: 28–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-28-33

ВКЛАД АВТОРОВ

Бондаренко И.Н. внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bondarenko I.N. developed and tested the outlined methods, developed the concept of the article, prepared the text of the article, finally approved the published version of the article and agrees to take responsibility for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Бондаренко Игорь Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики общества с ограниченной ответственностью «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики».

Контактная информация: docbin81@gmail.com, тел.: +7 (861) 268-86-17, +7 (918) 433-35-29;

ул. Авиаконструктора Миля, д. 15, корп. 1, Москва, 109431, Россия.

<https://orcid.org/0000-0003-0545-4709>

Igor N. Bondarenko — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Ultrasonic Diagnostics, Central Research Institute for Diagnostic Radiology LLC.

Contact information: docbin81@gmail.com, tel: +7 (861) 268-86-17, +7 (918) 433-35-29;

Aviakonstruktora Milya str., 15, korp. 1, Moscow, 109431, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0545-4709>

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IVA ТИПА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева*, Г. В. Науменко

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. Мукополисахаридоз IVA типа (синдром Моркио) — это генетическое заболевание, относящееся к редким лизосомным болезням накопления. Из-за редкости этот синдром диагностируется достаточно поздно, когда уже имеются грубые изменения со стороны опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы, приводящие к инвалидизации и выраженному снижению качества жизни. На сегодняшний день существует заместительная терапия рекомбинантным ферментом — человеческой N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазой (элосульфаза альфа).

Описание клинических случаев. Пациенты, родные брат и сестра, 10 и 8 лет соответственно, поступили с жалобами на отставание в росте, деформацию позвоночника, грудной клетки, суставов, снижение слуха и остроты зрения, плохую переносимость физических нагрузок. Из анамнеза известно, что у мальчика первые проявления заболевания появились на первом году жизни, в дальнейшем прогрессировали, наблюдался с диагнозом «спондилодисплазия». Умственное развитие не страдало. Диагноз верифицирован только в возрасте 7 лет в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей» Минздрава России), где в результате молекулярно-генетического исследования были выявлены 2 мутации в гене GALNS (g.88909227 C>A и g.88884454G>A в гетерозиготном состоянии), а при энзимодиагностике — резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. Регулярную заместительную терапию (элосульфаза альфа) мальчик стал получать с 8 лет.

У младшей сестры в периоде новорожденности кардиомегалия, не исключались врожденный кардит и кардиомиопатия. Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата появились к 3–4 годам. И в возрасте 5 лет, одновременно с братом, выявлены такие же мутации в гене GALNS и резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. А регулярную заместительную терапию девочка стала получать с 6 лет. На фоне данной терапии отмечена положительная динамика: дети стали активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы.

Заключение. Представленные клинические случаи синдрома Моркио показывают сложность и долгий путь диагностического поиска. На современном этапе существует заместительная терапия, поэтому необходимо как можно раньше выявить заболевание. А при своевременно начатой терапии заболевание не прогрессирует, улучшаются качество и длительность жизни пациентов.

Ключевые слова: мукополисахаридоз IV A тип, синдром Моркио, дети, лизосомная болезнь накопления, ферментная заместительная терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Науменко Г.В. Мукополисахаридоз IVA типа у детей: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 119–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131>

Поступила 19.07.2021

Принята после доработки 09.10.2021

Опубликована 25.02.2022

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVA IN CHILDREN: CLINICAL CASES

Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savel'eva*, Galina V. Naumenko

Kuban State Medical University,

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

ABSTRACT

Background. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome) is a rare genetic lysosomal storage disease. Due to rarity, the syndrome is typically diagnosed at a later stage of gross affections of musculoskeletal and central nervous systems, leading to disability and a markedly reduced quality of life. A replacement therapy is nowadays available with recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (elosulfase alfa) enzyme.

Clinical cases description. Two siblings, 10-yr male and 8-yr female, were admitted with complaints of growth retardation, deformity of the spine, thorax and joints, impaired hearing and visual acuity, poor tolerance to exercise. In the boy's medical history, first manifestations appeared in the first year of life and progressed gradually; the patient was being observed as spondylodysplastic. Mental development was unaffected. The diagnosis was confirmed only by age of 7 at the National Medical Research Center for Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Genotyping revealed two SNP mutations in gene *GALNS* (g.88909227C>A and g.88884454G>A in heterozygous state), and enzymatic assays — a severely reduced N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity. A routine elosulfase alfa replacement therapy has been received since 8-year age.

The younger sister had neonatal cardiomegaly; congenital carditis and cardiomyopathy not excluded. Musculoskeletal affections developed by age of 3–4 years. By age of 5 and simultaneously with brother, the same *GALNS* mutations and severely impaired N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity were detected. A replacement therapy has been routinely received since 6-year age. The therapy triggered positive dynamics of restoring activity and muscle strength in both children, as well as significantly abating the musculoskeletal affection progress.

Conclusion. The clinical cases of Morquio syndrome presented demonstrate its long-term and complex diagnosis. A replacement therapy is nowadays available, which warrants an earliest disease detection to halt progression and improve the patient's life quality and expectancy.

Keywords: mucopolysaccharidosis type IVA, Morquio syndrome, children, lysosomal storage disease, enzyme replacement therapy

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

For citation: Burlutskaya A.V., Savel'eva N.V., Naumenko G.V. Mucopolysaccharidosis type iva in children: Clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 119–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131>

Submitted 19.07.2021

Revised 09.10.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких лизосомных болезней накопления, которые обусловлены нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ). Причиной каждого МПС является генетически обусловленный дефицит определенного лизосомного фермента, участвующего в разрушении ГАГ [1].

В литературе описано 7 типов МПС, которые названы в честь ученых, впервые описавших эти заболевания. МПС I типа: синдром Гурлера, синдром Гурлера — Шейе, синдром Шейе; II типа — синдром Хантера; III типа — синдром Санфилиппо А, В, С, D; IV тип — синдром Моркио А, В; VI тип — синдром Марото — Лами; VII тип — синдром Слай и IX тип — синдром Натовикс [2, 3]. В основном МПС (кроме МПС II типа) наследуются по аутосомно-рецессивному типу и с равной частотой встречаются у мальчиков и девочек. МПС II типа — это X-сцепленное рецессивное заболевание, которое развивается у мальчиков, хотя в литературе описаны отдельные случаи и у девочек [1].

Накопление ГАГ в лизосомах различных тканей сопровождается разнообразными системными проявлениями: поражением опорно-двигательного аппарата, сердца, нервной системы, органа зрения и слуха и др. Это приводит к прогрессирующему ухудшению функции внутренних органов, тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу чаще всего в детском или подростковом возрасте [4, 5].

В нашем клиническом случае мы представляем пациентов с МПС IV типа (синдром Моркио). Впервые его описал в 1929 году педиатр из Уругвая Луис Моркио. Он сообщил о четырех шведских братьях и сестрах с уникальной скелетной дисплазией [6, 7]. МПС IV типа наследуется аутосомно-рецессивным путем. Частота синдрома Моркио в популяции составляет 1 на 76–216,4 тыс. человек [3, 8].

Мутации в генах GALNS и GLB1, локализованных на 16q24.3 и 3 p22.3, ведут к снижению активности лизосомальных ферментов галактозамин 6-сульфат сульфатазы (МПС IV тип А) и β-галактозидазы (МПС IV тип В) [2]. При данном типе заболевания происходит активное аккумулялирование ГАГ — кератан сульфата [6]. Известно более 200 мутаций, формирующих МПС IVA типа и 22 мутации, приводящие к МПС IVB типа [2].

Для синдрома Моркио характерен костно-суставной фенотип: преимущественно поражается костно-суставная система в виде множественного дизостоза, скелетной дисплазии (вальгусная

деформация нижних конечностей, «килевидная» грудная клетка, веслообразные ребра, кифосколиоз, нестабильность атланта-аксиального соединения), гипермобильности суставно-связочного аппарата [5, 7, 9, 10]. Интеллектуальное развитие детей с МПС IV типа не страдает [2].

Для патогенетической терапии МПС IVA типа с 2014 года применяют рекомбинантную форму фермента человеческой N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы — элосульфазу альфа [7, 11, 12]. В настоящее время этот препарат используется в США, европейских странах и других развитых странах. В нашей стране элосульфазу альфа применяется с 2014 года. Согласно инструкции этот препарат вводится внутривенно капельно из расчета 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю.

Элосульфазу альфа, как правило, назначается, когда уже имеются грубые и прогрессирующие деформации опорно-двигательного аппарата, изменения со стороны внутренних органов. Тем не менее многочисленные исследования показали эффективность данной терапии: значительно замедлялось прогрессирование скелетных изменений, улучшались двигательная способность и качество жизни пациентов [12, 13].

В 2014 и 2016 гг. появились первые публикации об успешной аллогенной трансплантации костного мозга больным с синдромом Моркио [7]. Пока это единичные наблюдения, но эффективность этого лечения неоспорима — у пациентов также значительно снижались темпы прогрессирования заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент И., 10 лет (2011 года рождения), наблюдается в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК). В марте 2021 года в плановом порядке поступил в отделение для контрольного обследования и заместительной терапии. При поступлении отмечались жалобы на задержку физического развития и низкий рост; деформацию позвоночника, грудной клетки и суставов; снижение слуха; снижение зрения, плохую переносимость физической нагрузки.

Анамнез заболевания. С рождения у мальчика отмечались особенности фенотипа: укорочение шеи, разворот реберной дуги наружу, деформация грудной клетки, асимметрия ягодичных складок, деформация лучезапястных и пястно-

фаланговых суставов, диффузная гипотония. Осмотрен ортопедом в 1 месяц, патологии выявлено не было. На Эхо-КГ выявлено открытое овальное окно и уплотнение створок клапанов. В возрасте 1 года в связи с прогрессированием кифотической деформации позвоночника и вальгусной деформации нижних конечностей повторно консультирован ортопедом по месту жительства и выставлен диагноз: спондилодисплазия, грудопоясничный кифосколиоз I–II степени, дисплазия тазобедренных суставов, 2-сторонняя *coxa valga*, торсионный подвывих головок бедер, вальгусная установка стоп. С этим диагнозом осмотрен генетиком и впервые заподозрен МПС. Но при обследовании в медико-генетической консультации характерных изменений в анализах мочи (повышение гликозаминогликанов) выявлено не было, рекомендовано динамическое наблюдение. В связи с прогрессированием ортопедической патологии в возрасте 4-х лет повторно консультирован генетиком. Также обследован в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), выставлен диагноз: спондило-эпифизарная дисплазия. Кроме того, мальчик наблюдался лор-врачом по поводу гиперплазии аденоидов, частых аденоидитов и отитов, тугоухости, а также офтальмологом по поводу снижения остроты зрения (астигматизм). В умственном развитии ребенок не отставал.

В возрасте 6 лет (2017 год) появилась мышечная слабость, стал терять равновесие. Повторно консультирован генетиком в медико-генетической консультации г. Краснодара. В связи с подозрением на МПС IV и VI типов исследованы гликозаминогликаны в моче (норма), активность ферментов арилсульфатазы B, N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы и бета-D-галактозидазы (все в пределах нормы). Кроме того, была проведена энзимодиагностика в лаборатории при Университете в г. Гамбург (Германия), в результате чего исключены МПС I, II, VI и IVB типов. Методом таргетного секвенирования проведен анализ 123 генов, ответственных за костную патологию: выявлены нарушения нуклеотидной последовательности GALNS: NM_000512: exon2: c.G131T: p.G44V в гетерозиготном состоянии. Второго мутантного аллеля не обнаружено. На основании этого не исключался МПС IV тип, аутосомно-рецессивный тип наследования.

В июле 2018 года в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, г. Москва) проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлены нуклеотидная замена g.88909227 C>A в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена g.88884454G>A в гетерозиготном состоянии в гене GALNS. Также была выполнена повторная энзимодиагностика: выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01, при норме 0,5–10 мкМ/л/час). В связи с этим была проведена врачебная комиссия специалистов Центра: выставлен диагноз МПС IVA тип и принято решение, что пациенту необходимо по жизненным показаниям назначение ферментозаместительной терапии препаратом элосульфаз альфа в дозе не менее 2 мг/кг/введение еженедельно пожизненно. Регулярную заместительную терапию пациент стал получать только с августа 2019 года в условиях педиатрического отделения ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК. Физическое развитие в 2019 году: рост 105 см, вес 17,5 кг, что соответствовало 4 годам (при паспортном возрасте 8 лет).

Анамнез жизни. Мальчик от II беременности, I срочных родов. Беременность протекала с угрозой прерывания в 4 недели, с образованием ретрохориальной гематомы, сохранявшейся до 34-й недели. Мама получала транексам, дюфастон, сохраняющую терапию. Родился с массой 3970, длиной 56 см. Закричал сразу, по Апгар 7/8 баллов. Родился с бледной и отечной пуповиной. Плацента была увеличена, отечная и со множественными кальцинатами. От прививок в роддоме мама отказалась. Выписан на 4-е сутки с диагнозом «здоров». Вакцинация БЦЖ на 20-й день в поликлинике. Грудное вскармливание до 3-х месяцев, далее смешанное. Психомоторное развитие: голову держит с 2-х месяцев, сидит с 7 месяцев, пошел в 10–11 месяцев, говорить начал с 1–1,5 года. Из перенесенных заболеваний: на первом году жизни частые ОРВИ, анемия (гемоглобин 100–105 г/л, получал препараты железа), проявления атопического дерматита. После года: частые аденоидиты и отиты, ветряная оспа в 5 лет. Оперативные вмешательства: аденотомия и лазерное шунтирование барабанных перепонок в 2018 г., оперативная декомпрессия в шейном отделе позвоночника на уровне C0–C3, окципитоспондилодез погружной системой Synaps, задний спондилодез реберным аутотрансплантатом, интраоперационная установка halo-короны.

Аллергологический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): на момент рождения старшего ребенка (2011 год)

матери было 32 года, отцу 33 года. У мамы: хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, у папы: хронический гастрит. В семье случаев врожденной патологии костно-мышечной системы не отмечалось. По линии матери: у бабушки инсульт в 50 лет, у дяди — инсульт в 20 лет. Вредные привычки (курение, алкоголь) родители отрицают.

Физикальная диагностика

Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные. Физическое развитие: рост 110 см, масса 20 кг, соответствует 5 годам, гармоничное. Отмечаются выраженные изменения со стороны костно-мышечной системы: короткая шея, правосторонний грудопоясничный сколиоз, «килевидная» грудная клетка, деформация суставов кистей и стоп, ограничение подвижности плечевых суставов, гипермобильность лучезапястных суставов, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп (рис. 1 и 3). Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 88/мин. АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: окружность головы 54 см, общемозговой и менингеальной симптоматики нет, патологических рефлексов нет, мышечный тонус повышен по пирамидному типу (D=S), интеллект по возрасту, навыки опрятности сформированы.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания (выявление мутаций в гене GALNS, резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы), прогрессирующих типичных изменений со стороны костно-мышечной системы, при сохранении интеллекта, пациенту был выставлен диагноз: мукополисахаридоз IVA тип.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рисунке 2.

Диагностические процедуры (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, проведены в марте 2021 года).

Лабораторные исследования

Общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови у пациента были в пределах возрастных норм.



Рис. 1. Деформация грудной клетки у пациента И.
Fig. 1. Thoracic deformity in patient I.

Инструментальные исследования

Электрокардиография (ЭКГ) — положение электрической оси вертикальное, правопредсердный ритм, ЧСС 65–88/мин, выраженная аритмия.

Эхокардиография (Эхо-КГ): полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; умеренно утолщены и уплотнены створки митрального, аортального и трикуспидального клапанов, без нарушения запирающей функции.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы.

УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

Рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекции: признаки правостороннего левопоясничного сколиоза II степени, гиперкифоз грудного отдела позвоночника.



Рис. 2. Пациент И. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Sequence of disease in patient I.: key events and prognosis.

Консультации специалистов

Отоларинголог: двусторонняя сенсоневральная тугоухость II степени.

Окулист: гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм.

Невролог: нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез.

Клинический диагноз

На основании прогрессирующих типичных изменений костно-мышечной системы, неврологической симптоматики, сохранного интеллекта, а также молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций в гене GALNS) и резкого снижения активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы пациенту был установлен следующий диагноз: мукополисахаридоз IVA тип, нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез: множественный дизостоз, стеноз позвоночного канала шейного отдела позвоночника, правосторонний грудопоясничный сколиоз, килевидная деформация грудной клетки, плоскостопие, дисплазия тазобедренных суставов; двусторонняя сенсоневральная тугоухость II степени; гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм; кардиопатия.

Дифференциальная диагностика

МПС на этапе верификации диагноза необходимо дифференцировать с хондродисплазиями, дисплазией соединительной ткани, ювенильными артритами. Для МПС характерно не только поражение опорно-двигательного аппарата, но и вовлечение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов слуха и зрения, а также отсутствие воспалительной реакции организма. Для МПС IV типа характерны гипер-

мобильность суставов и сохраненный интеллект. Окончательный диагноз МПС (с определением типа) можно поставить только в результате молекулярно-генетического анализа и энзимодиагностики.

Медицинские вмешательства

Пациент с августа 2019 года регулярно (в условиях ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК) получает патогенетическую терапию элосульфазой альфа еженедельно по средам в дозе 2 мг/кг/введение в/в капельно медленно. Инфузии переносит удовлетворительно. Кроме того, курсами получает реабилитационное лечение: массаж, физиотерапия, лечебная физкультура.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика: мальчик стал активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы, подрос и прибавил в весе (за 1,5 года вырос на 5 см). В дальнейшем лечение необходимо пожизненно.

Прогноз

При отсутствии заместительной ферментной терапии у больных с МПС IV типа средняя продолжительность жизни составляет 20 лет [3, 7]. Летальный исход наступает вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Кроме того, возможна внезапная смерть в результате смещения атлanto-окипитального сочленения и повреждения ствола мозга [9, 10]. При максимально возможной ранней регулярной патогенетической терапии и своевременной коррекции сопутствующей патологии прогноз относительно благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка М., 8 лет (2013 года рождения), родная сестра пациента И. (рис. 3). Поступила в ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК вместе с братом в плановом порядке. Отмечаются схожие жалобы: отставание в физическом развитии, деформация грудной клетки, суставов и позвоночника, снижение зрения, плохая переносимость физических нагрузок.

Анамнез заболевания. Известно, что в периоде новорожденности отмечались признаки дыхательной и сердечной недостаточности, длительная желтуха. Выявлена врожденная пневмония. Осмотрена кардиологом: идиопатический миокардит со снижением сократительной способности левого желудочка, не исключается кардиомиопатия, функционирующее овальное окно, высокое легочное сопротивление. Получала сердечные гликозиды, силденафил, урсофальк. На этом фоне ко 2–3-му месяцу жизни состояние стабилизировалось, желтуха купировалась. К 3–4 годам стали отмечать снижение темпов роста, появились деформации кистей, стоп, нижних конечностей, грудной клетки и позвоночника. Наблюдалась у ортопеда с диагнозом «спондилоэпифизарная дисплазия, кифосколиоз грудопоясничного отдела позвоночника, прогрессирующее течение». Кроме того, беспокоили частые аденоидиты, снижился слух. Интеллект у девочки не страдал, даже развивалась с опережением (разговаривать стала с 1,5 года, читает с 3-х лет). Признаков сердечной недостаточности не отмечалось, на ЭКГ (2018 г.) нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков, на Эхо-КГ (2018 г.) полости сердца не расширены, уплотнение и утолщение митрального и аортального клапанов без нарушения запирающей функции. Одновременно со старшим братом, в июле 2018 года, проведено молекулярно-генетическое исследование и определены такие же изменения: нуклеотидная замена g.88909227 C>A в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена g.88884454 G>A в гетерозиготном состоянии в гене GALNS. В результате энзимодиагностики: выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01 мкМ/л/час). Так же как и брату, в июле 2018 года (в возрасте 5 лет) в ФГАУ НМИЦЗД врачебной комиссией был выставлен диагноз МПС IVA тип и назначена заместительная терапия элосульфазой альфа в дозе 2 мг/кг/введение еженедельно пожизненно. Регулярно ферментозаместительную терапию большая стала получать, как и брат, с августа 2019 года. Физи-

ческое развитие в 2019 году: рост 109 см, масса 18 кг, соответствовало 5 годам (при паспортном возрасте 6 лет).

Анамнез жизни. Девочка от III беременности, II родов. Беременность протекала на фоне токсикоза и угрозы прерывания в 1-й половине, анемии, на 35-й неделе по УЗИ плода — кардиомегалия. Роды срочные, самостоятельные, крупный плод (масса — 4340, длина 58 см), по Апгар 8–9 баллов. Сразу после рождения состояние удовлетворительное. На 6-е сутки жизни из-за нарастания дыхательной и сердечной недостаточности переведена в отделение патологии новорожденных. Выписана через неделю по настоятельной просьбе родителей. Нервно-психическое развитие: голову держит с 2-х месяцев, сидит с 6–7 месяцев, пошла в 10 месяцев, говорит с 1,5 года. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, рецидивирующие отиты, аденоидиты, ветряная оспа в 3 года. Оперативные вмешательства: в 2018 году эндоскопическая шейверная аденотомия, двусторонняя лазерная тимпаностомия.

Аллергологический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): на момент рождения ребенка матери было 34 года, отцу 35 лет. У мамы: хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, у папы: хронический гастрит. В семье случаев врожденной патологии костно-мышечной системы не отмечалось. По линии матери: у дедушки инсульт в 50 лет, у дяди — инсульт в 20 лет. Вредные привычки (курение, алкоголь) родители отрицают.

Физикальная диагностика

Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные. Физическое развитие: рост 116 см, масса 21 кг, соответствует 6 годам, гармоничное. Изменения со стороны костно-мышечной системы похожие, как у брата, но менее выражены (рис. 3 и 4). Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 82/мин. АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: окружность головы 53 см, общемозговой и менингеальной симптоматики нет, патологических рефлексов нет, тонус мышц верхних и нижних конечностей ближе к физиологическому (D=S), интеллект по возрасту, навыки опрятности сформированы.



Рис. 3. Внешний вид детей.
Fig. 3. Children's appearance.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания (выявление мутаций в гене GALNS, резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы), прогрессирующих типичных изменений со стороны костно-мышечной системы, при сохранении интеллекта, пациентке был выставлен диагноз: мукополисахаридоз IVA тип.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациентки представлены на рисунке 5.

Диагностические процедуры (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, проведены в марте 2021 года).

Лабораторные исследования

Общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови у пациента были в пределах возрастных норм.

Инструментальные исследования

ЭКГ: электрическая ось сердца отклонена вправо, миграция водителя ритма сердца из си-

нусового узла в миокард правого предсердия, ЧСС 70–103/мин, выражена аритмия.

Эхо-КГ: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; умеренно утолщены и уплотнены створки митрального, аортального и трикуспидального клапанов, минимальная митральная регургитация.

УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы.

УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника: картина характерна для мукополисахаридоза — остеохондропатия позвоночника, стеноз позвоночного канала. Утолщение спинного мозга на уровне шейного сегмента, его структура на всем протяжении без признаков очаговых изменений.

Консультации специалистов

Отоларинголог: двусторонняя тугоухость III степени, двусторонний хронический туботит.

Окулист: гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм.

Невролог: нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез.

Клинический диагноз

На основании прогрессирующих типичных изменений костно-мышечной системы, неврологической симптоматики, сохранного интеллекта, а также молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций в гене GALNS) и резкого снижения активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы пациенту был установлен следующий диагноз: мукополисахаридоз IVA тип, нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез; множественный дистоз, правосторонний груднопоясничный сколиоз, килевидная деформация грудной клетки, плосковальгусная деформация стоп; двусторонняя тугоухость III степени, двусторонний хронический туботит; гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм; кардиопатия.

Дифференциальная диагностика

Учитывая прогрессирующие изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (задержка роста, сколиоз, деформации конечностей), на этапе постановки диагноза не исключались

спондилоэпифизарная дисплазия и хондродисплазия. Но полиорганность поражения (кардиопатия, тугоухость, гиперметропия и астигматизм), а также схожие изменения у старшего брата ускорили диагностический поиск в пользу МПС. Окончательный диагноз МПС с определением типа установлен в результате молекулярно-генетического анализа и энзимодиагностики.

Медицинские вмешательства

Пациентка, как и брат, с августа 2019 года регулярно, в условиях ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, получает патогенетическую терапию эносульфазой альфа еженедельно по средам в дозе 2 мг/кг/введение в/в капельно медленно. Инфузии препарата переносит удовлетворительно. В комплексе с основным лечением проводятся: массаж, физиотерапия, лечебная физкультура.

Динамика и исходы

Как и у брата, на фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика: девочка стала активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы, выросла за 1,5 года на 7 см.

Прогноз

Несмотря на более поздний дебют изменений со стороны опорно-двигательного аппарата у девочки, прогрессирующий характер заболевания носит неблагоприятный прогноз (при отсутствии патогенетической терапии и оперативной коррекции сопутствующей патологии). Как правило, развиваются сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность и возможна внезапная смерть в результате повреждения ствола мозга (смещение атланта-окципитального сочленения). Учитывая начатую патогенетическую терапию и проводимую хирургическую коррекцию, прогноз на данный момент относительно благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические случаи демонстрируют сложности диагностики МПС у детей. У мальчика первые симптомы заболевания появились еще на первом году жизни, и в дальнейшем проявления только прогрессировали. Полностью верифицировать диагноз удалось только в возрасте 7 лет, когда появились стойкие, грубые, не поддающиеся обратному развитию изменения опорно-двигательного аппарата. У младшей сестры заболевание начало развиваться позже, но достаточно активно. Повторный случай схожей клинической симптоматики в одной семье натолкнул на повторную медико-генетическую



Рис. 4. Внешний вид пациентки М.
Fig. 4. Appearance of patient M.

консультацию детей, где был заподозрен МПС, а далее и подтвержден с установлением дефицита лизосомного фермента.

К сожалению, заместительная энзимотерапия в данных случаях была назначена тогда, когда уже появились грубые изменения со стороны опорно-двигательного аппарата. В дальнейшем, даже на фоне регулярной заместительной терапии, с большой вероятностью, понадобится корректирующее хирургическое лечение со стороны костных изменений [15]. Тем не менее от лечения получен стойкий положительный эффект в виде, в первую очередь, отсутствия прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи МПС IVA типа демонстрируют сложность и долгий путь диагностического поиска для верификации окончательного диагноза. Очень важно как можно раньше выявить заболевание, так как на сегодняшний день существует заместительная терапия рекомбинантным ферментом, которая не позволяет заболеванию прогрессировать, улучшает качество и длительность жизни пациентов.



Рис. 5. Пациентка М. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Fig. 5. Sequence of disease in patient M.: key events and prognosis.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентов в случаях № 1 и 2 — 27.05.2021 г.).

INFORMED CONSENT

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the

clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 27.05.2021 for both cases).

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

- Ge Z., Mao J., Shen H., Xu Y., Fu H., Zhang W., Li D. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 18. DOI: 10.1186/s12887-020-02484-0
- Morrone A., Caciotti A., Atwood R., Davidson K., Du C., Francis-Lyon P., Harmatz P., Mealiffe M., Mooney S., Oron T.R., Ryles A., Zawadzki K.A., Miller N. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1271–1279. DOI: 10.1002/humu.22635
- Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С. Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2019; 4: 57–66. DOI: 10.26269/jfme-5t33
- Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(5): 539–547. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1436
- Suarez-Guerrero J.L., Gómez Higuera P.J., Arias Flórez J.S., Contreras-García G.A. Mucopolysaccharidosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016; 87(4): 295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004
- Khan S., Alméciga-Díaz C.J., Sawamoto K., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C., Mason R.W., Orii T., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120(1–2): 78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007
- Sawamoto K., Álvarez González J.V., Piechnik M., Otero F.J., Couce M.L., Suzuki Y., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
- Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., Mason R.W., Giugliani R., Suzuki Y., Orii K.E., Orii T., Tomatsu S. Ep-

- idemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
9. Кенис В.М., Мельченко Е.В., Маркова Т.В., Аль-Каисси А., Сапоговский А.В., Агранович О.Е., Петрова Е.В. Патология верхних конечностей у детей с мукополисахаридозами. *Травматология и ортопедия России.* 2021; 27(2): 34–43. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43
10. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., Kecskemethy H., Theroux M., Thacker M., Nagao K., Pizarro C., Mackenzie W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 125(1–2): 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
11. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13(3): 35–43. DOI: 10.15690/vsp.v13i3.1026
12. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S69080
13. Long B., Tompkins T., Decker C., Jesaitis L., Khan S., Slasor P., Harmatz P., O'Neill C.A., Schweighardt B. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. *Clin. Ther.* 2017; 39(1): 118–129.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.017
14. Do Cao J., Wiedemann A., Quinaux T., Battaglia-Hsu S.F., Mainard L., Froissart R., Bonnemains C., Ragot S., Leheup B., Journeau P., Feillet F. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 9: 42–45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.10.001
15. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediak R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J. Child Orthop.* 2014; 8(4): 295–304. DOI: 10.1007/s11832-014-0601-4
- ## REFERENCES
1. Ge Z., Mao J., Shen H., Xu Y., Fu H., Zhang W., Li D. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 18. DOI: 10.1186/s12887-020-02484-0
2. Morrone A., Caciotti A., Atwood R., Davidson K., Du C., Francis-Lyon P., Harmatz P., Mealiffe M., Mooney S., Oron T.R., Ryles A., Zawadzki K.A., Miller N. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1271–1279. DOI: 10.1002/humu.22635
3. Polyakova O.A., Mikhailova L.K., Sadovskaya Y.E., Tyrtseva E.S., Suyundukova A.S. Difficulties in the diagnosis of mucopolysaccharidosis in children. *Kremlin Medicine Journal.* 2019; 4: 57–66 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26269/jfme-5t33
4. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Vashakmadze N.D. Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments. *Current Pediatrics.* 2015; 14(5): 539–547 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1436
5. Suarez-Guerrero J.L., Gómez Higuera P.J., Arias Flórez J.S., Contreras-García G.A. Mucopolisaccharidosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016; 87(4): 295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004
6. Khan S., Alméciga-Díaz C.J., Sawamoto K., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C., Mason R.W., Orii T., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120(1–2): 78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007
7. Sawamoto K., Álvarez González J.V., Piechnik M., Otero F.J., Couce M.L., Suzuki Y., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
8. Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., Mason R.W., Giugliani R., Suzuki Y., Orii K.E., Orii T., Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
9. Kenis V.M., Melchenko E.V., Markova T.V., Al Kaissi A., Sapogovskiy A.V., Agranovich O.V., Petrova E.V. Upper Limb Pathology in Children with Mucopolysaccharidoses. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2021; 27(2): 34–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43
10. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., Kecskemethy H., Theroux M., Thacker M., Nagao K., Pizarro C., Mackenzie W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 125(1–2): 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
11. Buchinskaya N.V., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Kostik M.M., Chasnyk V.G. Modern approaches to therapy for children with mucopolysaccharidosis. *Current Pediatrics.* 2014; 13(3): 35–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v13i3.1026
12. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S69080

13. Long B., Tompkins T., Decker C., Jesaitis L., Khan S., Siasor P., Harmatz P., O'Neill C.A., Schweighardt B. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. *Clin. Ther.* 2017; 39(1): 118–129.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.017
14. Do Cao J., Wiedemann A., Quinaux T., Battaglia-Hsu S.F., Mainard L., Froissart R., Bonnemains C., Ragot S., Leheup B., Journeau P., Feillet F. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 9: 42–45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.10.001
15. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediak R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J. Child Orthop.* 2014; 8(4): 295–304. DOI: 10.1007/s11832-014-0601-4

ВКЛАД АВТОРОВ

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Савельева Н.В.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Наumenко Г.И.

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

Проведение исследования — сбор данных, 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 и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement, 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.

Savel'eva N.V.

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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.

Methodology development — methodology development and design.

Naumenko G.V.

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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 and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Савельева Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Контактная информация: e-mail: nvk.kem@mail.ru; тел.: +7 (928) 263-29-23;

ул. Яблоновская, д. 7, г. Краснодар, 350089, Россия.

Науменко Галина Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5169-5952>

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Natalya V. Savel'eva* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Contact information: e-mail: nvk.kem@mail.ru; tel.: +7 (928) 263-29-23;

Yablonovskaya str., 7, Krasnodar, 350089, Russia.

Galina V. Naumenko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5169-5952>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

