Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075

Том Vol. 10 № 3/2019

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 10 № 3 2019
(июль–сентябрь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 10 № 3 2019
(july-september)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Отпечатано: ИП Ютишев А.С., 344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25, тел. (863) 263-05-56
Дата выхода в свет 4.10.2019 г. Зак. 1074.
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор
Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:
Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)
Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)
Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)
Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)
MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор
Соколова А.В.

Ответственный секретарь
Богданова Д.П.

Editor-in-chief
Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor
Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia
Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorbljansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)
DSc. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine) Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V(Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfi ster. (Cologne, Germany)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)
Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor
Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary
Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

► Мрыхина В.В., Солдаткин В.А., Мрыхин В.В., Перехов А.Я., Ковалев А.И., Крючкова М.Н., Бухановская О.А., Хмарук И.Н.
МАТЕРИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МЕДИЦИНСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ 6–17

Оригинальные статьи

► Бирюков А.Н., Климов А.Г., Ершов Е.Н., Пащенко О.В.
ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ ИНДУКЦИИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПЛАНОВОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ 18–23

► Ворохобина Н.В., Ловкова Ю.С., Кузнецова А.В., Ковалева Ю.В., Баранов В.Л.
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ 24–31

► Коробка В.Л., Пак Е.С., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В.
ОЦЕНКА ЧЕТЫРЕХЛЕТНЕГО ВЕДЕНИЯ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ В ЛИСТЕ 32–39

► Петренко Т.С., Ретюнский К.Ю., Боровских М.Д., Девяткина Д.Р., Перешитова А.В., Пашинина И.Ю., Гурьева А.К.
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ СОМАТОВЕГЕТАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (НА ПРИМЕРЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ) 40–48

► Пыркова С.А., Воронина Л.П., Кузин М.Э., Черепова В.В., Полунина Е.А.
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ ОТИТОМ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЧЕТЫРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ, ПРИВИТЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ 13-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ ПРЕВЕНАР 49–56

► Слись С.С., Ковалев Е.В., Ненадская С.А., Водопьянов А.С., Лялина Л.В.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ НА ТЕРРИТОРИИ Г. РОСТОВА-НА-ДОНУ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАССОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 57–61

► Солгалова С.А., Глухова Т.В., Знаменская И.А., Романова И.Б.
ОПЫТ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 62–71

► Чертоусова А.Е., Черникова И.В.
СПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ СИНДРОМЫ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ УРОВНЕ 72–82

► Шорохова П.Б., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Матезиус И.Ю., Башнина Е.Б., Яковенко К.А.
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ВИЛДАГЛИПТИНОМ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 83–90

Обмен опытом

► Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю.
ПСОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ..... 91–96

CONTENTS:

Review

► Mrykhina V.V., Soldatkin V.A., Mrykhin V.V., Perekhov A.Ya., Kovalev A.I., Kryuchkova M.N., Bukhanovskaya O.A., Khmaruk I.N.
MOTHERS OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS: MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF THE PROBLEM 6–17

Оригинальные статьи

► Biryukov A.N., Klimov A.G., Ershov E.N., Pashchenko O.V.
INFLUENCE OF THE OPTIONS FOR THE INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA FOR ELECTIVE ABDOMINAL DELIVERY ON CONDITION OF NEWBORNS..... 18–23

► Vorokhobina N.V., Lovkova Y.S., Kuznetsova A.V., Kovalyova Y.V., Baranov V.L.
FUNCTIONAL CONDITION OF THE THYROID GLAND OF NEWBORNS FROM METHERS WITH A DIFFUSE TOXIC GOITER 24–31

► Korobka V.L., Pak E.S., Shapovalov A.M.., Kostrykin M.Yu., Tkachev A.V.
ANALYSIS OF FOUR-YEAR MANAGEMENT OF THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION IN ROSTOV REGION: PROSPECTS FOR REDUCING MORTALITY OF CANDIDATES LISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION 32–39

► Petrenko T.S., Retyunskiy K.Yu., Borovskikh M.D., Devyatkina D.R., Pereshitova A.V., Pashinina I.Yu., Gurieva A.K.
NEUROPSYCHIATRIC FEATURES OF CHILDREN WITH SYSTEMIC SOMATOVEGETATIVE DISORDERS (BY THE EXAMPLE OF ATOPIC DERMATITIS, BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)..... 40–48

► Pyrkova S.A., Voronina L.P., Kuzin M.E., Cherepova V.V., Polunina E.A.
ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN DURING THE FIRST FOUR YEARS OF LIFE IN DIFFERENT AGE GROUPS VACCINATED WITH PNEUMOCOCCAL 13-VALENT VACCINE PREVENAR 49–56

► Slis'S.S., Kovalev E.V., Nenadskaya S.A., Vodop'yanov A.S., Lyalina L.V.
THE USAGE OF GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS FOR OPERATIONAL EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INFLUENZA INCIDENCE IN THE TERRITORY OF ROSTOV-ON-DON INCLUDING MASS EVENTS 57–61

► Solgalova S.A., Glukhova T.V., Znamenskaya I.A., Romanova I.B.
THE EXPERIENCE OF A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN CLINICAL PRACTICE 62–71

► Chertousova A.E., Chernikova I.V.
PARANEOPLASTIC NEUROMUSCULAR SYNDROMES AT THE OUTPATIENT LEVEL 72–82

► Shorokhova P.B., Baranov V.L., Vorokhobina N.V., Matezius I.Yu., Bashnina E.B., Jakovenko K.A.
PHARMACOGENETIC ASPECTS OF VILDAGLIPTIN TREATMENT IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS..... 83–90

Обмен опытом

► Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky, M.Yu.
MODERN PROBLEMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GRAM-NEGATIVE NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE ROSTOV REGION..... 91–96

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.895.8-053.2:612.821:614.2
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-6-17

Матери больных шизофренией: медицинские и психологические аспекты проблемы

В.В. Мрыхина, В.А. Солдаткин, В.В. Мрыхин, А.Я. Перехов, А.И. Ковалев, М.Н. Крючкова, О.А. Бухановская, И.Н. Хмарук

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Обзор посвящен проблеме взаимовлияния психолого-психиатрических характеристик матери и шизофрении у сына. С одной стороны, ряд личностных особенностей матери сопровождается формированием высоких показателей шизоидности и невротичности ребенка. Очевидно, что наличие определенного психологического типа матери (как единственной причины) недостаточно для возникновения и развития шизофрении, но последующее развитие у ребенка личностных нарушений как пограничного состояния между нормой и патологией уже может быть почвой для развития болезни при наличии других более весомых причин (например, наследственных). С другой стороны, заболевание ребенка может быть значимым стрессорным фактором для матери, приводящим к формированию у нее проявлений эмоционального напряжения и психологической дезадаптации, что, в свою очередь, может негативно сказываться не только на особенностях ее взаимоотношений с ребенком, но и на особенностях протекания его заболевания. Механизмы формирования такого «порочного круга» малоизучены даже теоретически, не говоря уже о том, что в рутинной психиатрической практике эти вопросы не попадают в фокус внимания врача-психиатра, не учитываются при разработке стратегии терапии. Однако параметры взаимодействия матери и ребенка, уровень их взаимной эмпатии могут иметь важное значение для формирования комплайенса при лечении шизофрении, так как «проводником» терапии по отношению к пациенту зачастую является именно мать. Также несомненно, что уровень психического здоровья матери является важным ресурсом для поддержания жизнеспособности всей семейной системы и, в частности, необходимым условием для организации адекватной терапии больного шизофренией. Поэтому изучение вопросов взаимовлияния больного шизофренией и его матери, разработка способов коррекции возникающих при этом проблем являются важной научной и практической задачей современной психиатрии.

Ключевые слова: шизофрения, патогенез, шизофреногенная мать.

Для цитирования: Мрыхина В.В., Солдаткин В.А., Мрыхин В.В., Перехов А.Я., Ковалев А.И., Крючкова М.Н., Бухановская О.А., Хмарук И.Н. Матери больных шизофренией: медицинские и психологические аспекты проблемы. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):6-17. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-6-17

Контактное лицо: Вероника Владимировна Мрыхина, 2265549@mail.ru.

Mothers of schizophrenic patients: medical and psychological aspects of the problem

V.V. Mrykhina, V.A. Soldatkin, V.V. Mrykhin, A.Ya. Perekhov, A.I. Kovalev, M.N. Kryuchkova, O.A. Bukhanovskaya, I.N. Khmaruk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Thus, we can talk about the obvious mutual influence between a child with schizophrenia and his mother. On the one hand, it can be manifested in the form of the fact that a certain number of personal characteristics of the mother is accompanied by the formation of high rates of schizoid and neurotic child. Of course, the presence of a certain psychological type of mother (as the only reason) is not enough for the emergence and development of schizophrenia, but the subsequent development of the child's personal disorders, as a borderline between the norm and pathology, can already be the ground for the development of the disease in the presence of other more significant causes (for example, hereditary). On the other hand, the disease of the child can be a significant stress factor for the mother, leading to the formation of her manifestations of emotional stress and psychological maladjustment, which, in turn, can adversely affect not only the features of her relationship with the child, but also on the features of the course of his disease. The mechanisms of formation of such a «vicious circle» are poorly studied even theoretically, not to mention the fact that in routine psychiatric practice these issues do not fall into the focus of the psychiatrist's attention, are not taken into account in the development of therapy strategy. However, the parameters of interaction between mother and child, the level of their mutual empathy, can be important for the formation of compliance in the treatment of schizophrenia, as the

«conductor» of therapy in relation to a small patient is the mother. There is also no doubt that the level of mental health of the mother is an important resource for maintaining the viability of the whole family system and, in particular, a necessary condition for the organization of adequate therapy for a child with schizophrenia. Therefore, the study of the issues of mutual influence of the patient with schizophrenia and his mother, the development of ways to correct the problems arising in this case are an important scientific and practical task of modern psychiatry.

Keywords: schizophrenia, pathogenesis, schizophrenic mother.

For citation: Mrykhina V.V., Soldatkin V.A., Mrykhin V.V., Perekhov A.Ya., Kovalev A.I., Kryuchkova M.N., Bukhanovskaya O.A., Khmaruk I.N. Mothers of Schizophrenic Patients: medical and psychological aspects of the problem. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):6-17. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-6-17

Corresponding author: Veronika V. Mrykhina, 2265549@mail.ru.

Шизофрения: актуальность проблемы, распространенность, бремя, проблемы лечения

Шизофрения является одной из центральных проблем современной психиатрии. Распространенность ее составляет от 0,3 до 2,0 %, первичная заболеваемость — от 0,3 до 1,2 % [1].

Шизофрения поражает любую возрастную категорию населения, 90 % больных — лица в возрасте от 15 до 55 лет. Больные шизофренией занимают около 50 % коек в психиатрических стационарах; они также являются основным контингентом при предоставлении амбулаторной психиатрической помощи [2]. Шизофрения входит в десятку заболеваний с наибольшей инвалидизацией, более 90 % больных этой патологией являются инвалидами [3]. Шизофрения является бременем для общества: в общем списке экономических потерь от болезней ВОЗ, рассчитанном с использованием индекса DALYs (Disability-Adjusted Life Year), в возрастной группе от 15 до 44 лет шизофрения занимает 8 место (2,6 %), опережая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь и медицинские последствия войн. Прямые экономические затраты, связанные с ней, составляют 0,2—0,25 % ВВП, косвенные оцениваются, как минимум, втрое выше [2,4]. С шизофренией связано ухудшение социального познания, обычно имеет место социальная изоляция, часто встречаются трудности в работе, проблемы с долгосрочной памятью и вниманием [5]. При некоторых формах шизофрении может нарушаться функция речи, возникают грубые двигательные нарушения [6].

Обращает на себя внимание, что пубертатный период является критическим для начала заболевания шизофренией. У 38 % мужчин и 21 % женщин с диагнозом шизофрения заболевание дебютировало в возрасте до 18 лет [6]. У пациентов с диагнозом шизофрения могут возникать как психотические симптомы, так и неспецифические проявления социальной изоляции, раздражительность, дисфория [7].

Эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий при шизофрении остается недостаточной, значительная часть больных является социально неадаптированными. Современные концепции оказания психиатрической помощи отмечают важную роль социальной адаптации и социальной реабилитации в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при шизофрении [8]. Однако, несмотря на активизацию в последние годы научных поисков в этом направлении, вопросы социальной реабилитации и реадаптации больных шизофренией остаются одним из наиболее уязвимых мест системы оказания психиатрической помощи. Система реабилитации больных шизофренией, которая существует сегодня, в значительной мере формализована, обезличена, не учитывает глубины социальной дезадаптации больного и особенностей его социального функционирования и, как следствие, имеет низкую эффективность [9].

Основой обеспечения полной и адекватной оценки психического состояния и психосоциальной адаптации пациентов является технология определения функционального диагноза, который отражает клинико-функциональные особенности больного.

Исследование состояния индивидуальной системной интеграции биопсихосоциальных особенностей больного с помощью функционального диагноза дает возможность качественно оценить особенности шизофренического процесса в контексте патодинамического, психологического и социального компонентов, что позволяет определить полноту приспособления больного к окружающей среде.

Общие принципы функционального психиатрического диагноза были заложены Абрамовым В.А., Пуца С.А., Кутько И.И. [10], которые считали, что функциональный диагноз — это оценка результата осознания и интеллектуальной обработки больным патологического процесса, сложившегося в результате него социальной ситуации, индивидуальной приспособленности и взаимодействия больного с социальным окружением. Однако, к сожалению, эта технология не была широко внедрена в реальной клинической практике психиатрии, оставаясь дополнительным механизмом, который врачи-психиатры использовали по собственному желанию и на свое усмотрение.

Современные концепции развития шизофрении

В происхождении шизофрении общепринятой является стресс-диатезная модель, в которой причинами развития болезни является не только наследственный фактор, но и средовый и социальный [10]. При заболевании одного из родителей риск наследования шизофрении составляет 11 %, при болезни у обоих родителей — до 42 % [11].

Большое значение придаётся отклонениям в развитии головного мозга, когда сверхпороговые внешние раздражители приводят к прогрессирующему процессу, которая проявляется психопатологической (позитивной и негативной) симптоматикой [12].

Что касается нейрохимических процессов, огромное значение имеют следующие нарушения:

1. Нарушения дофаминовой нейромедиации.

Установлено, что дефицит префронтального дофамина и гипостимуляция Д1−рецепторов имеют значение в развитии негативных и когнитивных проявлений [13]. Избыток субкортикального дофамина и гиперстимуляция Д2−рецепторов приводят к появлению продуктивных нарушений [14]. Концептуальные доказательства значимости дофаминовой дисфункции были представлены в ключевой публикации Арвида Карлссона в 1963 г. (Нобелевский лауреат 2000 г.) [15]. Основа концепции — наблюдения, показавшие, что психостимуляторы стимулируют дофаминовые рецепторы, а нейролептики их блокируют [16]. Выяснено, что блокада дофаминовых рецепторов приводит к экстрапирамидным нарушениям и гиперпролактинемии. При исследования действия нейролептиков был доказан эффект, который связан не только с их действием на D2−рецепторы, а также со способностью ингибировать 5−НТ2−серотониновые рецепторы. В дальнейшем было доказано, что некоторые атипичные нейролептики (клозапин, оланзапин) оказывают своё действие на серотониновые рецепторы сильнее, чем на дофаминовые [17]. Так была установлена вовлеченность серотониновой системы в формирование дофаминового дисбаланса.

2. Нарушения глутаматной нейротрансмиссии.

Суть концепции – снижение проведения нервных импульсов в мозге больных из-за ингибирования глутаматных рецепторов NMDA-типа. Поиск сосредоточился на препаратах, стимулирующих NMDA-рецепторы [18]. Выяснено, что эти рецепторы связаны с 5НТ2а-рецепторами, и сейчас эту концепцию корректнее называть серотонин-глутаматной. Накоплены убедительные данные, что дисфункция серотонин-глутаматного комплекса определяет предрасположенность к галлюцинациям.

3. Аутоиммунные нарушения.

Гипотеза появилась в 60–70−е гг. прошлого века [19]. Основа – обнаружение в крови антител к компонентам мозга. Достоинство гипотезы — экспериментальное подтверждение. В настоящее время не вызывает сомнений вовлеченность иммунной системы в патогенез шизофрении [20]. Недостатки — невозможность объяснить полиморфизм клинической симптоматики. Кроме того, аутоантитела обнаруживаются при многих (если не при всех) психических расстройствах [21].

4. Нарушения метаболизма кинуренов.

Основа – у больных шизофренией в ликворе выявляется повышенный уровень кинуреновой кислоты, которая образуется в головном мозге в процессе метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана. Триптофан при шизофрении метаболизируется по кинурениновому пути в 95 % случаях, так как происходит активация фермента в астроцитах факторами гуморального иммунитета. В результате кинуреновая кислота накапливается в головном мозге. Единственным известным антагонистом глутаматных рецепторов является кинуреновая кислота. В результате её накопления происходит развитие глутаматергической гипофункции и реципрокной дофаминергической гиперфункции [22, 23]. При накоплении кинуреновой кислоты происходит снижение содержания серотонина и развитие депрессивной симптоматики при шизофрении. В настоящее время ингибиторы фермента, направляющего обмен триптофана по кинуреновому пути, рассматриваются как перспективный класс препаратов в лечении шизофрении.

Роль салиенса (salience)

Салиенс – это способность идентифицировать значимые стимулы и отделять их от малозначимых, фоновых. В основе функции внимания лежит феномен салиенса, который обеспечивает научение и выживание особи и позволяет ему сфокусировать ограниченные перцептивные и когнитивные ресурсы на важных наборах данных, поступающих из различных сенсорных систем [24].

Нарушение салиенса при шизофрении является стержневым феноменом. Некоторые исследователи [25] предлагают сгруппировать в будущих классификациях расстройства шизофренического спектра в группу «синдромов дизрегуляции салиенса». Мезолимбические и лимбические структуры являются основным нейроанатомическим субстратом салиенса. Основным нейромедиатором, участвующим в формировании реакции на значимый стимул, является дофамин, который преобразует эмоционально нейтральный бит информации в эмоционально окрашенную (положительную или отрицательную) реакцию, т. е. в «салиентное событие». S. Kapur [26]. предположил, что имеющее место при шизофрении гипердофаминергическое патологическое состояние лимбической системы приводит к нарушению адекватного распределения салиентных событий в ответ на различные внутренние и внешние стимулы. Это нарушение обусловливает широкий спектр позитивных симптомов шизофрении (галлюцинаторно-бредовые симптомы, дезорганизация мышления и др.).

Роль матери в происхождении шизофрении у сына

Биологические аспекты

Не вызывает сомнения, что генетические факторы играют важную роль в развитии шизофрении. О причастности генов к развитию шизофрении свидетельствуют многочисленные результаты генетических исследований. Скорее всего, шизофрения является полигенным заболеванием, а риск при наследовании каждого отдельного гена является малым. Так, оба монозиготные близнецы не всегда болеют шизофренией, для развития этого заболевания также нужны пусковые факторы окружающей среды [27].

Риск развития шизофрении в течение жизни в общей популяции составляет около 1 %, у монозиготных близнецов — 35—60 %, у дизиготных — 10—30 %, сиблингов, больных шизофренией — 10 %, у ребенка, один из родителей которого страдает шизофренией, — 10—17 %, у ребенка, оба родителя которого болеют шизофренией, — 30—40 % [28].

В классическом исследовании Torrey E.F. et al. [29] была подвергнута оценке информация от семей монозиготных близнецов, которые не конкордантны по шизофрении. В каждой паре близнецов определялся возраст развития шизофрении и отличия близнецов друг от друга. Интересно, что в некоторых парах (30 %) изменения отмечались еще в раннем возрасте (0-5 лет), а в большинстве случаев симптомы возникли в подростковом и молодом возрасте, как и ожидали исследователи.

Семейные периоды обострений отражают эндогенные циклические процессы организма, оказывающие неспецифическое влияние на патогенетические механизмы психических заболеваний, способствуя в некоторых случаях их клиническому проявлению. Надо думать, что эти биоритмы возникли и генетически закрепились в процессе филогенеза, своеобразного для каждой отдельной семьи. Выявление «семейного стереотипа» в развитии клинической картины болезни применяется в медико-генетическом прогнозировании и оценке развития шизофрении у близких родственников [30].

Согласно генетической теории развития шизофрении, в возникновении данного заболевания принимают участие определенные гены-кандидаты шизофрении, создающие предрасположенность к болезни, которая не всегда реализуется. В большинстве случаев нарушения при данной патологии находят в трех хромосомных регионах: 22q11, 1q42 / 11q14, Х-хромосома. В 2014 г. в журнале Nature была опубликована научная работа [31], которая была названа самым масштабным исследованием шизофрения-ассоциированных вариаций однонуклеотидных полиморфизмов: их было обнаружено 108. Там можно встретить аномалии DRD2 (дофаминовый D2-рецепторов), а также большое количество генов, которые принимают участие в глутаматергической нейротрансмиссии и синаптической пластичности: GRM3, GRIN2A, CPP, GRIA1.

Отдельного внимания заслуживают вариации генов CACNA1C, CACNB2 и CACNA1I, участвующих в работе кальциевого канала, что может расширить предыдущие выводы о патогенезе шизофрении. Существует идея, что генетические дефекты создают дисбаланс в работе медиаторных систем головного мозга в результате нарушения нейротрансмиссии, арборизации, синаптогенеза, селекции нейронов во время созревания мозга и нарушения функций отдельных звеньев реализации синаптического сигнала (нейромедиаторных, систем внутриклеточных мессенджеров, систем гормонов и энзимов, мембранных комплексов) [32,33].

А.В. Снежневский [34] предположил, что амфетамин является провоцирующим фактором для «патоса шизофрении» и вызывает «экспериментальную» модель шизофрении. Длительное употребление метамфетамина вызывает более тяжелую психопатологическую симптоматику и заметно уменьшает плотность переносчиков дофамина в головном мозге, которая может быть стойким даже после прекращения употребления метамфетамина. При уменьшении плотности переносчиков дофамина остаётся стойкая психопатологическая симптоматика у потребителей метамфетамина, включая психотическую [35,36].

Нарушения внутриутробного развития связаны с психическими расстройствами взрослых за счет дизрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГДП-оси), что приводит к повышенному уровню глюкокортикоидов и воспаления [37]. Одна из гипотез, объясняющих формирование шизофрении, отмечает, что такие ранние патологии, как внутриутробные инфекции, материнское голодание, ограничение внутриутробного роста, кесарево сечение, а также пре- и перинатальная гипоксия, вероятно, приводят к деструкции нервной ткани и повышению риска развития шизофрении.

Ряд исследований указывают на биологические механизмы, лежащие в основе данных ассоциаций, и включают неправильное функционирование ренинангиотензиновой системы, возбужденную плацентарную функцию и эпигенетическую регуляцию экспрессии генов [38]. Кроме того, связанные с цитокинами воспалительные ответы на внутриутробную инфекцию могут привести к аномальному развитию головного мозга, развитию психоза в более позднее время и, как было показано, вызвать измененную гликемическую регуляцию и избыточное отложение жира у взрослых [39].

Гипотеза внутриутробных нарушений предусматривает важную биологическую связь между аномальным внутриутробным развитием, риском шизофрении и соматическими расстройствами. В 2016 г. Nielson et al. [40] опубликовали ретроспективный анализ, в котором было показано, что анемия и инфекции у матери были связаны с повышенным риском развития шизофрении. Согласно этому исследованию, наличие анемии и инфекций у матери приводило увеличению риска развития шизофрении у новорожденных в 2,49 раз. В исследовании было установлено, что материнская инфекция и анемия могут представлять два независимых фактора риска развития шизофрении. Однако авторы не приняли во внимание один объединяющий фактор, представляющий собой дефицит цинка, который, как известно, часто ассоциируется с анемией, являясь фактором предрасположенности к инфекциям и нарушениям развития мозга [41].

Как свидетельствуют данные, проявления токсикоза матери во время беременности, употребление ею лекарственных средств и перенесенные детские заболевания в раннем возрасте отрицательно коррелируют с фактором продолжительности шизофрении [42].

Гипоксия плода, перинатальная травма, осложнения наследственность (наличие наследственных психических, неврологических и других заболеваний у родителей), резус-несовместимость или несовместимость по группе крови между плодом и матерью коррелируют с неблагоприятным течением шизофрении [43].

В меньшей степени ухудшает течение шизофрении низкий уровень образования в преморбиде [44]. Перенесенные заболевания матерью во время беременности, в том числе инфекционного характера, особенно вирус гриппа, повышают фактор, связанный с ранней манифестацией заболевания [45,46].

Так, перинатальная гриппозная инфекция приводит к ограничению выделения нейронами реелина, регулирующего кортико-гипокампальную миграцию нейронов, а это вызывает слабость тех структур мозга, которые поражаются при шизофрении в первую очередь [47,48]. Вирусные гипотезы генеза шизофрении допускают как прямое влияние нейротропных вирусов на нейроны, ко-

торое приводит к разрушению этих клеток, так и опосредованное.

Инфекция в постнатальном периоде играет свою роль в этиологии шизофрении. Нейроинфекция, перенесенная в возрасте до 14 лет, приводит к высокому риску заболеваемости шизофренией во взрослом возрасте. Замечена корреляционная связь между детским менингитом, перенесенным в возрасте до пяти лет, и психозами во взрослом возрасте. Повышает риск манифестации шизофрении токсоплазма гондии как внутриклеточный паразит, являясь одним из этиологических агентов, действующим до и после рождения ребенка.

Поздний возраст родителей при зачатии, осложнения во время родов (затяжной период потуг, стремительные роды, дополнительная стимуляция, вакуум-экстракция плода, наложение акушерских щипцов, долгий безводный промежуток), низкая оценка по шкале Апгар при рождении и употребления алкоголя в доманифестном периоде повышают фактор, связанный с низким уровнем социального функционирования [49].

В результате проведенных многочисленных исследований, проводимых с 1929 г., выявлена связь между заболеванием шизофренией и сезоном рождения. В статье Torrey E.F. et al. [50] опубликованы результаты работы по этой теме, в которой были проанализированы данные исследований сезонности рождения больных шизофренией в южном и северном полушариях. Отмечено превалирующее число рождений больных шизофренией в период с декабря по май [51]. Mortensen P.B. et al. [52] отмечают увеличение рождений больных шизофренией в феврале и марте. Вильянов В.Б. и Егоров С.В. [53] занимались изучением сезонности рождения больных шизофренией в России. Наибольшее количество рождений, по их данным, приходилось на март. Были отмечены различия, связанные с половой принадлежностью. У мужчин пики рождаемости приходились на март и июль, у женщин — только на март Другие авторы также указывали на различия сезонности рождений больных шизофренией в зависимости от биологического пола. Среди женщин, страдающих шизофренией, японские исследователи выявили преобладание числа рождений в зимне-весенние время, что не было замечено у мужчин [54].

Психологические аспекты

Большинство психологических факторов риска действуют длительное время: в течение детства и взрослой жизни, непосредственно до манифестации психоза. Большое значение придается ряду факторов, воздействующих на ребёнка в возрасте до трех лет, таких как «невозможность сформировать объект привязанности», «наличие холодной, эмоционально незрелой матери», «ранняя потеря родителей», «жестокое отношение или сексуальное развращение в малолетнем возрасте, прежде всего, лицами из группы первичной поддержки ребенка», «особенности воспитания ребенка» [55].

Специфическое воспитание ребенка. Впервые в Израиле было доказано влияние воспитания ребенка на реализацию риска манифестации шизофрении [56]. Во время наблюдения двух групп детей, рожденных от больных шизофренией родителей, дети, воспитывающиеся в своей родной семье, были выделены в первую группу, а дети другой группы росли в сельскохозяйственной коммуне, где условия жизни были близки к идеальным, по мнению основателей коммуны. Через 25 лет оказалось, что у второй группы детей шизофрения и аффективные заболевания встречались чаще, чем у детей, выросших в семье. Исследователи пришли к выводу, что воспитание детей в семье, пусть даже неблагополучных по своему заболеванию, понижает риск развития психических расстройств.

Нарушение родительской привязанности. Отмечена корреляционная связь с атипичностью взаимодействия в системе мать — младенец, в дальнейшем повышающая риск манифестации шизофрении в зрелом возрасте. Отмечено атипичное взаимодействие в системе мать — ребёнок у матерей детей, у которых в зрелом возрасте были диагностированы шизофрения и шизоформные расстройства. Потому в психологии возникло понятие «шизогенная мать» — доминантная, внутренне эмоционально отчужденная по отношению к ребёнку женщина, которая использует ребёнка как социальный проект для достижения своих целей и при этом в своем поведении демонстрирует ребёнку непоследовательность по отношению к нему (от чрезмерного контроля до агрессии, хотя бы только вербальной). Несомненно, что шизогенная мать не может являться единственной или главной причиной возникновения и развития шизофрении, но спровоцировать формирование более высокого уровня шизоидности, последующие драматичные психологические проблемы и социальную дезадаптацию может. Такие психические нарушения, как маниакальные, тревожные или депрессивные расстройства не были подтверждены для матерей детей другими психическими нарушениями [57].

Исторически изначально возникло понятие именно «шизофреногенная», а не «шизогенная» мать. Еще Зигмунд Фрейд указывал на возможные психологические причины возникновения шизофрении. Фрейд предполагал, что если родители впадают в крайности в воспитании ребёнка (например, родители чрезмерно суровы, холодны и отчуждены или, наоборот, проявляют излишнюю заботу о ребёнке), то ребёнок испытывает психологическое напряжение и у него развиваются ответные реакции (психологические защиты). По мнению Фрейда, у ребёнка возникают психологические процессы регрессии и попытки восстановить контроль своего Эго над ситуацией. Уходя от непосильного для детской психики эмоционального напряжения, ребенок «сбегает» в мир, где ему было хорошо — регрессирует в детство и там впадает в крайности нарциссизма и эгоцентричной заботы исключительно о своих нуждах. То есть ребёнок отвечает крайними мерами на крайности родителей. Однако, взрослея, ребенок не может оставаться в состоянии регрессии в детство, так как родители и окружающая действительность принудительно «выдёргивают» ребёнка оттуда (ведь требования к взрослеющему ребёнку возрастают), и тогда взрослеющий ребёнок пытается восстановить контроль своего Эго над ситуацией. Так возникают мании преследования и величия. По мнению Зигмунда Фрейда, примерно так возникает и развивается шизофрения у человека в результате воздействия воспитания родителей. Таким образом, Фрейд поставил вопрос и шизофреногенных родителях.

Однако понятие «шизофреногенная мать» было подробно разработано не Зигмундом Фрейдом, а Фридой Фромм-Рейчман в 1948 г. [58]. По её мнению, шизофреногенная мать — холодная доминантная женщина, не обращающая достаточного внимания на потребности ребёнка. Для шизофреногенной матери ребёнок — социальный проект, а не маленький любимый человек. Такие матери могут демонстрировать героическое преодоление трудностей в рождении и воспитании ребенка, своё материнское самопожертвование, а на самом деле использовать условный социальный проект «Ребёнок» для достижения своих целей в жизни. Шизогенная мать не делает целенаправленных осознанных усилий по формированию высокого уровня шизоидности у своего ребенка (который впоследствии испытывает закономерные последствия шизоидности во взрослой жизни). Шизогенная мать отдает приоритеты своим жизненным целям и идет на поводу у свойств своего характера (личности). Она не контролирует своё поведение по отношению к ребёнку, шизоидный ребёнок у нее получается просто и логично, как следствие её поведения. Шизогенная мать вполне может любить своего ребёнка, но себя, свою личность и свои жизненные цели она любит значительно больше. Меняться для целей воспитания психологически благополучного и социально адаптивного ребенка или, по крайней мере, контролировать свои эмоции и поведение, шизогенная мать не может или не хочет.

Усыновление детей с высоким семейным риском шизофрении. Дети, усыновлённые с высоким семейным риском заболевания шизофренией, подвержены высокому риску заболевания. Усыновленные дети, мать которых больна шизофренией, имели более высокую заболеваемость шизофренией, биполярным расстройством и другими тяжелыми психическими расстройствами.

Жестокое отношение и сексуальное надругательство. Жестокое обращение, в том числе и сексуальное надругательство над ребенком, увеличивают риск психотических расстройств, в частности шизофрении, в зрелом возрасте. Влияние на мозг малолетнего ребенка травматических событий приводит к нейробиологическим изменениям, подобным тем, что описаны при шизофрении, — к нарушению дифференциации моноаминовых нейротрансмиттерных трактов и процесса синаптического сокращения с сохранением избыточной плотности дофаминергических рецепторов в гипокампальных структурах, вентрикулодилатации, медиобазальной и церебральной атрофии, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Достоверно установлена связь между жестоким обращением с ребенком в течение первых трех лет его жизни и риском заболевания шизофренией в течение последующего времени, что объясняется диатез-стрессовой моделью психоза.

Детская психическая травма тесно связана с нейрокогнитивными нарушениями, что аналогично когнитивным нарушениям при заболевании шизофрении. Особенно выделяют нарушения эмоциональной когниции и социальной перцепции человека. Подобные нарушения очень часто являются предикторами шизофрении, которые в основном манифестируют в зрелом возрасте.

Сочетание биологических и психологических факторов развития шизофрении

Шизофрения имеет полиэтиологический и мультифакториальный этиопатогенез [59,60,61]. Широко обсуждается вопрос о влиянии факторов внешней среды на клинический фенотип заболевания [62]. В анамнезе пациентов с расстройствами шизофренического спектра чаще встречались такие факторы как перенесенные инфекционные и соматические заболевания матерью во время беременности, употребление алкоголя матерью во время беременности, употребление алкоголя больными в подростковом возрасте, не достигавшее уровня зависимости, гипоксия плода или перинатальная травма при рождении, проблемы с группой первичной поддержки в семье больного в детском возрасте (чаще антисоциальные родители, жестокое обращение с ребенком), токсикоз беременности у матери, кризисные взаимоотношения в семьи (физическое или сексуальное насилие, злоупотребление алкоголем), миграция в другую культурную среду [63].

Болезнь сына как фактор, влияющий на здоровье матери

Психологически бывает непросто адаптироваться к социальной роли материнства вообще, еще сложнее принять ситуацию рождения ребенка с пороками развития или дальнейшее диагностирование у него психического заболевания. Патологическое восприятие матерью ситуации заболевания ребенка, дальнейшее формирование дисгармоничных внутрисемейных отношений негативно отражается на психическом состоянии всех членов семьи, искажая модель их взаимоотношений, нарушая социальное поведение матери и усложняя адекватную социализацию больного ребенка [64].

По данным литературы, для матерей детей с ограниченными возможностями характерны сомнения в ценности собственной личности, высокая конфликтность, развитие идей самообвинения за рождение ребенка с пороками. Нередко проявления повышенного самоконтроля выступают в роли защитного механизма, который помогает в сокрытии данных переживаний [65]. Матери больных детей имеют низкий уровень осознанности «Я», проявляют стремление скрыть от себя и других неприятную информацию. Выделяют следующие психологические особенности матерей больных детей: деформацию самоотношения, выраженную в его отрицательном эмоциональном фоне, неуверенность в себе, наличие разнообразных внутренних конфликтов, патологическую систему защиты, представленную интенсивным и ригидным проявлением защитных механизмов рационализации, реактивного образования и проекции, а также неосознанное стремление психологической самозащиты, выраженное в интенсивном проявлении социальной желательности и отрицании собственных болезней. Поверхностность адаптации может проявиться в виде тяжелых патологий при изменении социальных условий жизни. Соответственно, матери больных детей нуждаются в предоставлении психокоррекционной помощи, направленной на формирование положительного эмо-

ционально-ценностного отношения к себе, повышение уровня осознания, обучению адекватным формам поведения [66].

Г.А. Мишина (1998) [67] изучала варианты сотрудничества в родительско-детских парах. Отклонения в психофизическом развитии детей раннего возраста автор рассматривала не только как возможное следствие органических и функциональных нарушений, но и как проявления, обусловленные отсутствием адекватных способов сотрудничества родителей с детьми и дефицитом общения. Она сделала вывод, что родители, воспитывающие ребенка с шизофренией, обладают неэмоциональным характером сотрудничества, не умеют создавать ситуацию совместной деятельности, обладают неадекватной позицией по отношению к ребенку. Почти в каждой семье, воспитывающей ребенка, больного шизофренией, зачастую присутствуют самые разнообразные эмоции, небезопасные для матери и для больного ребенка.

Ниже приведены несколько распространенных нездоровых психологических установок [68]:

1. Непринятие ситуации. Внутренний эгоизм женщины, отсутствие жалости, сочувствия и любви к больному ребенку.
2. Поиск виноватых. При такой позиции происходит вражда между всеми членами семьи. Это еще больше усложняет ситуацию и исключает сотрудничество в семье.
3. Перенос вины на ребенка. Происходит изоляция ребёнка в семье, конфликтные ситуации, в результате чего ухудшается его психическое и физическое состояние.
4. Ошибочный стыд. Причина того, что в России инвалиды не имют возможности полноценно участвовать в социальной жизни, что приводит к стрессовой ситуации для больного и усугубляет его состояние, так как он рискует быть оторванным от общества и сверстников [69].
5. Комплекс вины. Проявлятся усиленной гиперопекой больного ребенка. Это может привести к психологическому нарушению его поведения, что ещё больше усилит его дезадаптацию.
6. Самоунижающее настроение, которое проявляется в виде запущенных комплексов. Такая ситуация не ведет к улучшению его состояния.
7. Синдром жертвы, проявляется в отсутствии увидеть в ребенке личность, склонность к «страданиям» и в демонстративности поведения.
8. Мания «отличия». Такие настроения исключают помощь и поддержку со стороны других людей и приводят к изоляции от общества.
9. Потребительское настроение вырабатывает привычку внушать себе, ребёнку и окружающим людям, что его состояние только ухудшается. Это приводит к исключению полноценной социализации больного ребенка.
10. «Убийственная жалость», когда опекун самоутверждается за счет больного ребенка. Единственной целью в жизни преподносится уход за больным ребёнком. Собственная значимость измеряется степенью нужности инвалиду.

В эмпирическом исследовании «Социально-психологические проблемы у детей с ОВЗ» 2015 г. Политик О.И. [70] подробно раскрывает зависимость развития ребенка с шизофренией от отношений с матерью и её собственного отношения к себе. Автор отмечает: «Мать начинает тяготиться своим материнским статусом, так как прилагает много усилий для воспитания ребенка». Появляется раздражительность, невротизация, чувство обременённости родительской обязанностью. У родителей было выявлено чувство вины за «неправильное воспитание», которое устранялось посредством строгого отношения к ребенку (54,5 %) или самоустранения (18,2 %), что является показателем деформации воспитательного подхода. Дети становятся суетливыми, драчливыми, они постоянно кричат, плачут, бывают сильно возбуждены, формируется тревожность и враждебность, что часто трактуется как капризность и избалованность. О.И. Политик пишет: «Чувство вины за неправильное воспитание побуждает родителей бессознательно создавать стрессовую ситуацию: частые наказания, окрики, желание настоять на родительском праве». Автор заключает, что депривация родительских отношений коррелирует с нарушениями эмоционального и речевого развития.

Выводы

Таким образом, можно говорить о наличии очевидного взаимного влияния междубольным шизофренией ребёнком и его матерью. С одной стороны, оно может проявляться в виде того, что определенный ряд личностных особенностей матери сопровождается формированием высоких показателей шизоидности и невротичности ребенка. Конечно, наличие определенного психологического типа матери (как единственной причины) недостаточно для возникновения и развития шизофрении, но последующее развитие у ребенка личностных нарушений, как пограничного состояния между нормой и патологией, уже может быть почвой для развития болезни при наличии других более весомых причин (например, наследственных). С другой стороны, заболевание ребенка может быть значимым стрессорным фактором для матери, приводящим к формированию у неё проявлений эмоционального напряжения и психологической дезадаптации, что, в свою очередь, может негативно сказываться не только на особенностях её взаимоотношений с ребёнком, но и на особенностях протекания его заболевания. Механизмы формирования такого «порочного круга» малоизучены даже теоретически, не говоря уже о том, что в рутинной психиатрической практике эти вопросы не попадают в фокус внимания врача-психиатра, не учитываются при разработке стратегии терапии. Однако параметры взаимодействия матери и ребенка, уровень их взаимной эмпатии, может иметь важное значение для формирования комплайенса при лечении шизофрении, так как «проводником» терапии по отношению к маленькому пациенту является именно мать. Также несомненно, что уровень психического здоровья матери является важным ресурсом для поддержания жизнеспособности всей семейной системы и, в частности, необходимым условием для организации адекватной терапии больного шизофренией ребёнка. Поэтому изучение вопросов взаимовлияния больного шизофренией и его матери, разработка способов коррекции возникающих при этом проблем являются важной научной и практической задачей современной психиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б. *Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния.* — М.: МЕД пресс-информ, 2009.
2. Дьяченко Л.И. Организация психиатрической помощи больным шизофренией //*Шизофрения: новые подходы к терапии : Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи)*, 1995.
3. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia: Just the Facts What we know // *Schizophr Res.* – 2008. – V.102(1-3). – P.1-18. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011.
4. Психическое здоровье: усиление борьбы с психическими расстройствами. // *Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения.* – 2010. – № 220. – 12 с.
5. Jones P. Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia // *Psychiatr. Clin. Nort. Am.* — 1998. — V. 21(1). - P. 1-25.
6. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z., Macklin E.A., Smoller J.W., Goff D.C. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 2013. – V.39(2). - P. 330-8. doi: 10.1093/schbul/sbr150
7. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W., Brown A.S., Lin S., et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1996. — V. 53(1). – P. 25-31. DOI: 10.1001/archpsyc.1996.01830010027005
8. Абриталин Е.Ю., Александровский Ю.А., Ананьева Н.И., и др. *Психиатрия: национальное руководство (2-е издание, переработанное и дополненное).* - Москва, 2018.
9. Górna K., Jaracz K., Jaracz J., Kiejda J., Grabowska-Fudala B., Rybakowski J. Social functioning and quality of life in schizophrenia patients: relationship with symptomatic remission and duration of illness // *Psychiatia Polska*. – 2014. – № 48(2). – P. 277– 288. (in Polish)
10. Абрамов В.А., Пуцай С.А., Кутько И.И. *Функциональная диагностика психических заболеваний (методические рекомендации)* – Донецк: Донецкий госмединститут; 1990.
11. Семенов С.Ф. Некоторые особенности клиники и течения шизофрении с явлениями аутоиммунизации антигенами головного мозга // *Журнал невропатологии и психиатрии* — 1964. — Т. 64. — № 3. — С. 398.
12. Семенов С.Ф. *Шизофрения.* — Киев: Медицинское издательство УССР; 1961.
13. Смулевич А.Б. *Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния.* — М.: МЕД пресс-информ; 2009.
14. Фуллер Торри Э. *Шизофрения. Книга в помощь врачам, пациентам и членам их семей.* — СПб.: Питер Пресс; 1996.
15. Карлссон А. *Прогресс дофаминовой теории шизофрении: Справочное издание для врачей.* - 2003.
16. Александровский Ю. А. *Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия).* — М.: Литтерра; 2010.
17. Бухановский А.О., Вилков Г.А., Дубатова И.В., Перехов А.Я., Черенков С.А. Применение плазмофереза при шизоаффективных психозах // *«Аффективные и шизоаффективные психозы». Материалы конференции.* — М., 1998. — С. 408–409.
18. Котельников Г.П., Шпигель А.С, Кузнецов С.И., Лазарев В.В. *Введение в доказательную медицину. Научно обоснованная медицинская практика: пособие для врачей* — Самара: СамГМУ, 2001.
19. Дубатова И.В., Вилков Г.А. Опыт применения основных параметров функций определенных систем гомеостаза для диагностики, прогнозирования и лечения эндо-

REFERENCES

1. Smulevich AB. *Low progreduated schizophrenia and borderline conditions.* Moscow: MED press Inform; 2009. (in Russ.)
2. Dyachenko LI. Organization of psychiatric care for patients with schizophrenia. In: *Schizophrenia: New Approaches to Therapy: Collection of Scientific Works of the Ukrainian Research Institute of Clinical and Experimental Neurology and Psychiatry and Kharkiv City Clinical Psychiatric Hospital No. 15 (Saburova Dachi)*; 1995. (in Russ.)
3. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: Just the Facts What we know. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):1-18. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011.
4. Mental Health: Enhancing the Fight against Mental Disorders. *The World Health Organization newsletter*. 2010;220:12. (in Russ.)
5. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. Nort. Am.* 1998;21(1):1-25.
6. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ, Macklin EA, Smoller JW, Goff DC. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2013;39(2):330-8. doi: 10.1093/schbul/sbr150
7. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996;53(1):25-31. DOI: 10.1001/archpsyc.1996.01830010027005
8. Abritalin EYu, Aleksandrovsky YuA, Ananyeva NI, et al. P*sychiatry: national management (2nd edition, revised and augmented)*. Moscow; 2018. (in Russ.)
9. Górna K, Jaracz K, Jaracz J, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Rybakowski J. Social functioning and quality of life in schizophrenia patients: relationship with symptomatic remission and duration of illness. *Psychiatia Polska*. 2014;48(2):277–288. (in Polish)
10. Abramov VA, Putsay SA, Kutko II. *Functional diagnostics of mental diseases (methodical recommendations)*. - Donetsk: Donetsk State Medical Institute; 1990. (in Russ.)
11. Semenov SF. Some features of the clinic and the course of schizophrenia with autoimmunization phenomena with brain antigens. *Journal of Neuropathology and Psychiatry.* 1964;64(3):398.
12. Semenov SF. *Schizophrenia.* Kiev: Medical publishing house of the USSR; 1961. (in Russ.)
13. Smulevich AB. *Low progreduated schizophrenia and borderline conditions*. Moscow: MED press Inform; 2009. (in Russ.)
14. Fuller Torrey E. *Schizophrenia. A book to help doctors, patients and their families.* SPb: Peter Press; 1996. (in Russ.)
15. Karlsson A. *Progress of the dopamine theory of schizophrenia: Reference publication for doctors.* 2003. (in Russ.)
16. Aleksandrovsky Yu.A. *Predsheezey conditions and borderline mental disorders (etiology, pathogenesis, specific and nonspecific symptoms, therapy)*. Moscow: Litterra; 2010. (in Russ.)
17. Bukhanovsky AO, Vilkov GA, Dubatova IV, Perekhov AYa, Cherenkov SA. Use of plasmapheresis in schizoaffective psychoses. *"Affective and schizoaffective psychoses". Conference proceedings*. Moscow; 1998:408–409. (in Russ.)
18. Kotelnikov GP, Shpigel AS, Kuznetsov SI, Lazarev VV. *Introduction to evidence-based medicine. Scientifically based medical practice: a manual for doctors.* Samara: Samara State Medical University; 2001. (in Russ.)
19. Dubatova IV, Vilkov GA. Experience of using the basic parameters of the functions of certain homeostasis systems for diagnosing, predicting and treating endogenous psychoses. *Scientific and Practical Conference of Psychiatrists in Southern Russia "Psychiatry at the Turn of the Millennium". Conference proceedings*. Rostov-on-Don; 1999:164–166. (in Russ.)

генных психозов // *Научно-практическая конференция психиатров Юга России «Психиатрия на рубеже тысячелетий». Материалы конференции.* — Ростов н/Д, 1999. — С. 164–166.

20. Дубатова И.В. Влияние «шоковых» методов терапии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных шизофренией // *I научная сессия РГМУ . Материалы сессии.* — Ростов-на-Дону, 1996. — С. 39.
21. *Краткий курс психиатрии*. Под редакцией д. м. н. Солдаткина В.А. — Ростов-на-Дону; 2019.
22. Жислин С.Г. *Очерки клинической психиатрии.* — М.: Медицина, 1965.
23. Зацепицкий Р.А. Психологические аспекты психотерапии больных неврозами. В кн. *Актуальные вопросы медицинской психологии.* — Л.: Медицина, 1974. — С. 54–69.
24. Исурина Г.Л., Карвасарский Б.Д., Ледер С., Ташлыков В.А., Тупицын Ю.Я. Развитие патогенетической концепции неврозов и психотерапии В.Н.Мясищева на современном этапе. В кн.: *Теория и практика медицинской психологии и психотерапии.* – СПб., 1994. – С. 100-109.
25. Rössler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. // *Eur Neuropsychopharmacol* – 2005. – V.15 (4). – P. 399–409. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.009
26. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2003. – V.160(1). – P.13-23. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
27. Harrison P.J., Weinberger D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Molec. Psychiatry*. — 2005. – V.10(1). – P. 40-68. DOI: 10.1038/sj.mp.4001558
28. Owen M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights // *Molec. Psychiatry*. — 2004. — V.9(1). — P. 1427. DOI: 10.1038/sj.mp.4001444
29. Torrey E.F., Taylor E.H., Bracha H.S., Bowler A.E., McNeil T.F., et al. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins // *Schizophr. Bull.* — 1994. — V. 20(3). — P. 42332. DOI: 10.1093/schbul/20.3.423
30. Бухановский А.О. Некоторые особенности клиники семейной шизофрении. Автореферат — 1977. 20-25.
31. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. // *Nature*. - 2014. - №5.- P.421-427. doi: 10.1038/nature13595.
32. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies // *Brain Research Reviews*. - 2000.- Vol. 31, №1-2.- P.371-384.
33. Lisman J.E., Coyle J.T., Green R.W., Javitt D.C., Benes F.M., et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia // *Trends in Neuroscience*.- 2008.- Vol.31, №5.- P.234-242. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.005
34. Личко А.Е., Битенский В.С. *Подростковая наркология.* — СПб., 1991.
35. Sekine Y., Iyo M., Ouchi Y., Matsunaga T., Tsukada H., et al. Methamphetamine-Related Psychiatric Symptoms and Reduced Brain Dopamine Transporters Studied With PET // *American Journal of Psychiatry*. — 2001. – V.158(8). – P. 1206—1214. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1206
36. Volkow ND. Drug Abuse and Mental Illness: Progress in Understanding Comorbidity // *Am J Psychiatry*. – 2001. – V.158(8). – P.1181-3. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1181
20. Dubatova IV. The influence of "shock" therapies on the processes of free radical oxidation and antioxidant protection in patients with schizophrenia. *First Scientific Session of the Russian State Medical University. Session materials*. Rostov-on-Don; 1996: 39. (in Russ.)
21. Soldatkin VA, eds. *Short Course in Psychiatry*. Rostov-on-Don; 2019 (in Russ.)
22. Zhislin SG. *Sketches of Clinical Psychiatry.* Moscow: Medicine; 1965. (in Russ.)
23. Zatsepitsky RA. Psychological aspects of psychotherapy of patients with neurosis. In: *Actual issues of medical psychology.* L.: Medicine; 1974: 54–69. (in Russ.)
24. Isurina G. L., Karvasarsky B. D., Leder S., Tashlykov V. A., Tupitsyn Yu. Ya. Development of pathogenetic concept of neuroses and psychotherapy V. N. Myasishchev at the present stage. In: *Theory and practice of medical psychology and psychotherapy*. SPb.; 1994:100-109. (in Russ.)
25. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):399-409. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.009
26. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
27. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molec. Psychiatry*. 2005;10(1):40-68. DOI: 10.1038/sj.mp.4001558
28. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Molec. Psychiatry*. 2004;9(1):1427. DOI: 10.1038/sj.mp.4001444
29. Torrey EF, Taylor EH, Bracha HS, Bowler AE, McNeil TF, et al. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins. *Schizophr. Bull.* 1994;20(3):42332. DOI: 10.1093/schbul/20.3.423
30. Bukhanovsky A.O. Some features of the clinic of family schizophrenia // Abstract of the abstract - 1977. 20-25.
31. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595.
32. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Research Reviews*. 2000;31(1-2):371-384.
33. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neuroscience*. 2008;31(5):234-242. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.005
34. Lichko AE, Bitensky VS. *Teenage Addiction Medicine.* SPb.; 1991. (in Russ.)
35. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, et al. Methamphetamine-Related Psychiatric Symptoms and Reduced Brain Dopamine Transporters Studied With PET. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(8):1206—1214. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1206
36. Volkow ND. Drug Abuse and Mental Illness: Progress in Understanding Comorbidity. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1181-3. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1181
37. Fabrega H. The self and schizophrenia: a cultural perspective. *Jr Schizophr Bull*. 1989;15(2):277-90. DOI: 10.1093/schbul/15.2.277
38. Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and

37. Fabrega H. The self and schizophrenia: a cultural perspective. // *Jr Schizophr Bull*. – 1989. – V.;15(2). – P.277-90. DOI: 10.1093/schbul/15.2.277
38. Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. // *Schizophr Bull*. – 2017. – V.43(5). – P.1070-1078. doi: 10.1093/schbul/sbw159.
39. *Self-consciousness: an integrative approach from philosophy, psychopathology and the neurosciences*. Kircher T., David AS eds. - Cambridge University Press; 2003.
40. Nelson C.W. Remembering Austin L. Hughes. // *Infect Genet Evol*. – 2016. – V.40. – P.262-265. doi: 10.1016/j.meegid.2016.02.030
41. Martin B., Wittmann M., Franck N., Cermolacce M., Berna F., Giersch A. Temporal structure of consciousness and minimal self in schizophrenia. // *Front Psychol*. – 2014. – V.5. – P.1175. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01175.
42. Houston J.E., Murphy J., Shevlin M., Adamson G. Cannabis use and psychosis: Re-visiting the role of childhood trauma. // *Psychol. Med*. – 2011. – V. 41(11). – P. 2339–2348. doi: 10.1017/S0033291711000559
43. Konings M., Stefanis N., Kuepper R., de Graaf R., ten Have M., et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk // *Psychol. Med*. – 2012. – № 42(1). – P. 149–159. doi: 10.1017/S0033291711000973
44. Manrique-Garcia E., Zammit S., Dalman C., Hemmingsson T., Andreasson S., Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort // *Psychol Med*. – 2012. – № 42(6). – P. 1321–8. doi: 10.1017/S0033291711002078.
45. Parakh P., Basu D. Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? // *Asian. J. Psychiatr*. – 2013. – № 6(4). – P. 281–287. doi: 10.1016/j.ajp.2013.03.012
46. Varese F., Smeets F., Drukker M., Lieverse R., Lataster T., et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patientcontrol, prospective- and cross-sectional cohort studies // *Schizophr Bull*. – 2012. – № 38(4). – P. 661–671. doi: 10.1093/schbul/sbs050.
47. Доброхотова Т.А. *Нейропсихиатрия*. - М.: БИНОМ; 2006.
48. Лоури С., Макинтош А. *Шизофрения (Ч.2)*. - М.: Медиа Сфера; 2003.
49. Csernansky J.G., Schindler M.K., Splinter N.R., Wang L., Gado M., et al. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*.- 2004.- №161.- P.896-902. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.5.896
50. Torrey E.F., Rawlings R.R., Ennis J.M., Merrill D.D., Flores D.S. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths // *Schizophr Res*. – 1996. – V. 21(3). – P. 141–149.
51. Barker D.A, Shergill S.S., Higginson I., Orrell M.W. Patients' views towards care received from psychiatrists // *Brit J Psychiatry*. – 1996. –V. 168 (5). – P. 641-646. DOI: 10.1192/bjp.168.5.641
52. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewalde H., et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia // *NEJM*. – 1999. – V. 340. – P. 603–608. DOI: 10.1056/NEJM199902253400803
53. Вильянов В.Б, Егоров С.В. Сезонные факторы в рождении больных шизофренией // *Успехи современного естествознания*. – 2002. – № 2 – С. 31-36
54. Cheng C., Loh el-W., Lin C.H., Chan C.H., Lan T.H. Birth seasonality in schizophrenia: effects of gender and income status // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2013. – V. 67; N. 6. – P. 426-456. doi: 10.1111/pcn.12076.

Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):1070-1078. doi: 10.1093/schbul/sbw159
39. *Self-consciousness: an integrative approach from philosophy, psychopathology and the neurosciences*. Kircher T., David AS eds. Cambridge University Press; 2003.
40. Nelson CW. Remembering Austin L. Hughes. *Infect Genet Evol*. 2016;40:262-265. doi: 10.1016/j.meegid.2016.02.030
41. Martin B, Wittmann M, Franck N, Cermolacce M, Berna F, Giersch A. Temporal structure of consciousness and minimal self in schizophrenia. *Front Psychol*. 2014;5:1175. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01175.
42. Houston JE, Murphy J, Shevlin M, Adamson G. Cannabis use and psychosis: Re-visiting the role of childhood trauma. *Psychol. Med*. 2011;41(11):2339–2348. doi: 10.1017/S0033291711000559
43. Konings M, Stefanis N, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol. Med*. 2012;42(1):149–159. doi: 10.1017/S0033291711000973
44. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med.* 2012;42(6):1321–8. doi: 10.1017/S0033291711002078.
45. Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? *Asian. J. Psychiatr*. 2013;6(4):281–287. doi: 10.1016/j.ajp.2013.03.012
46. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patientcontrol, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661–671. doi: 10.1093/schbul/sbs050.
47. Dobrokhotova TA. *Neuropsychiatry.* Moscow: BINOM; 2006. (in Russ.)
48. Lowry S, Mackintosh A. *Schizophrenia (Part 2)*. Moscow: Media Sphere; 2003. (in Russ.)
49. Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, et al. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2004;161:896-902. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.5.896
50. Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr Res*. 1996;21(3):141–149.
51. Barker DA, Shergill SS, Higginson I, Orrell MW. Patients' views towards care received from psychiatrist. *Brit J Psychiatry*. 1996;168(5):641-646. DOI: 10.1192/bjp.168.5.641
52. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewalde H, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *NEJM*. 1999;340:603–608. DOI: 10.1056/NEJM199902253400803
53. Vil'yanov VB, Egorov SV. Seasonal factors in the birth of patients with schizophrenia. *Successes of modern natural science*. 2002;2:31-36. (in Russ.)
54. Cheng C, Loh el-W, Lin CH, Chan CH, Lan TH. Birth seasonality in schizophrenia: effects of gender and income status. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(6):426-456. doi: 10.1111/pcn.12076.
55. Ruggeri M, Lasalvia A, Dall'Agnola R, van Wijngaarden B, Knudsen HC, et al. Development, internal consistency and reliability of the Verona service satisfaction scale – European Version. EPSILON Study 7. European Psychiatric Services: Input Linced Outcome Domains and Needs. *Br J Psychiatry Suppl*. 2000;(39):s41-8.

55. Ruggeri M., Lasalvia A., Dall'Agnola R., van Wijngaarden B., Knudsen H.C., et al. Development, internal consistency and reliability of the Verona service satisfaction scale – European Version. EPSILON Study 7. European Psychiatric Services: Input Linced Outcome Domains and Needs // *Brit J Psychiatry*. – 2000. – V. 39. – P. 41-48.
56. Malm U., Lewander T.; OTP Research group at the University of Gotlenburg; UKU; Scandinavian Society for Psychopharmacology. Consumer satisfaction in schizophrenia. A 2 year randomized controlled study of two community-based treatment programs // *Nord J Psychiatry*. – 2001. – V. 55 (Suppl. 44). – P. 91-96. DOI: 10.1080/080394801317084446
57. Marriage K., Petrie J., Worling D. Consumer satisfaction with an adolescent inpatient psychiatric unit // *Can J Psychiatry*. – 2001. – V. 46 (10). – P. 969-975. DOI: 10.1177/070674370104601011
58. Комер Р. *Патопсихология поведения: нарушения и патология психики: пер. с англ.* - СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК; М.: ОЛМА-пресс, 2005.
59. Vilain J., Galliot A.M., Durand-Roger J., Leboyer M., Llorca P.M., et al. Environmental risk factors for schizophrenia: A review. // *Encephale*. – 2013. – V.39(1). – P.19-28. doi: 10.1016/j.encep.2011.12.007.
60. Brown A.S. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. // *Front Psychiatry*. – 2011. – V.2. – P.63-67. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00063
61. McGrath J., Welham J., Scott J., Varghese D., Degenhardt L., et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – V.67(5). – P.:440-7. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.6.
62. Cullen A.E., Fisher H.L., Roberts R.E., Pariante C.M., Laurens K.R. Daily stressors and negative life events in children at elevated risk of developing schizophrenia. // *Br J Psychiatry*. – 2014. – V.204. – P.354-360. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127001
63. Green J.G., McLaughlin K.A., Berglund P.A., Gruber M.J., Sampson N.A., et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – V.67(2). – P.113-23. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186.
64. Бочелюк В.И., Турубаров А.В. *Психология людей с ограниченными возможностями. Учебный по¬сибник.* - М .: «Центр учебной литературы»; 2011.
65. Калинина Н.В. Хайрудинова Г.И. Психологические особенности родителей, воспитывающей детей с ограниченными возможностями здоровья, интегрируемых в инклюзивную образовательную среду // *European Social Science Journal (Европейский журнал социальных наук).* - 2013. - № 12. - Т. 2. - С. 156-160.
66. Московкина А.Г. Социально-экономическая модель семьи ребенка с ОВЗ. // *Журнал «Педагогические технологии» Наука и Школа.* – 2017. - № 3. – С.. 147 -151.
67. Мишина Г.А. *Пути формирования сотрудничества родителей с детьми раннего возраста с отклонениями в развитии* : Дис. ... канд. пед. Наук. - Москва, 1998.
68. Симак О.Я., Солдаткин В.А. Семья больного шизофренией как перспективный фокус внимания // *Неделя науки - 2016. Материалы* ***Всероссийского молодёжного форума с международным участием***; 2016. - С. 506-509.
69. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. // *J Autism Child Schizophr.* – 1971. – V.1(2). – P.119-45.
70. Политика О.И. Социально-психологические проблемы у детей с ОВЗ. // *Вестник УГУЭС.* – 2015. - №3(13) – С. 64-72

56. Malm U, Lewander T; OTP Research group at the University of Gotlenburg; UKU; Scandinavian Society for Psychopharmacology. Consumer satisfaction in schizophrenia. A 2 year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(Suppl. 44):91-96. DOI: 10.1080/080394801317084446
57. Marriage K, Petrie J, Worling D. Consumer satisfaction with an adolescent inpatient psychiatric unit. *Can J Psychiatry*. 2001;46(10)969-975. DOI: 10.1177/070674370104601011
58. Comer R. *Pathopsychology of behavior: violations and mental pathology: Per. from English*. SPb.: Prime-EUROZNAK; M.: OLMA-press; 2005. (in Russ.)
59. Vilain J, Galliot AM, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca PM, et al. Environmental risk factors for schizophrenia: A review. *Encephale*. 2013;39(1):19-28. doi: 10.1016/j.encep.2011.12.007.
60. Brown AS. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2011;2:63-67. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00063
61. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):440-7. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.6.
62. Cullen AE, Fisher HL, Roberts RE, Pariante CM, Laurens KR. Daily stressors and negative life events in children at elevated risk of developing schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2014;204:354-360. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127001
63. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):113-23. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186.
64. Bochelyuk VI, Turubarov AV. *Psychology of people with disabilities. Training aid.* M.oscow "Center for textbooks."; 2011. (in Russ.)
65. Kalinina NV, Khayrudinova GI. Psychological features of parents raising children with disabilities, integrated into an inclusive educational environment. *European Journal of Social Sciences.* 2013;2(12):156-160. (in Russ.)
66. Moskovkina AG. Research Article. Socio-economic model of the family of a child with disabilities. *Journal of Pedagogical Technologies Science and School*. 2017;3;147 -151. (in Russ.)
67. Mishina GA. *Ways of forming cooperation between parents and young children with developmental disabilities :* Dis. ... kand. PED. Sciences. Moscow, 1998. (in Russ.)
68. Simak OYa, Soldatkin VA. Family of a schizophrenic patient as a promising focus of attention. *Science Week - 2016. Materials of the All-Russian Youth Forum with international participation*. 2016:506-509. (in Russ.)
69. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr.* 1971;1(2):119-45.
70. Politica OI. Social-psychological problems in children with disabilities. *Herald of UGUES*. 2015;3(13):64-72. (in Russ.)

Информация об авторах

Мрыхина Вероника Владимировна, аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2265549@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-4944-8597.

Солдаткин Виктор Александрович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, sva-rostov@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0222-3414.

Мрыхин Владимир Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2793665@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0437-3002.

Перехов Алексей Яковлевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, perekhov_a@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-6629-7404.

Ковалев Александр Иванович, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, aik_psych@list.ru. ORCID ID: 0000-0002-6412-020X.

Крючкова Марина Николаевна, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, marina.gemchugina@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-1675-9906.

Бухановская Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, olgabux@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-0962-4755.

Хмарук Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ihmaruk@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1663-7623.

Получено / Recived: 21.05.2019
Принято к печати / Accepted: 23.07.2019

Information about the authors

Veronika V. Mrykhina, aspirant Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, 2265549@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-4944-8597.

Victor Al. Soldatkin, M.D., Ph.D., D.Med.Sci. Chief, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, sva-rostov@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0222-3414.

Vladimir V. Mrykhin, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, 2793665@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0437-3002.

Alexey Ya. Perekhov, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, perekhov_a@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-6629-7404.

Alexander Iv. Kovalev, M.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, aik_psych@list.ru. ORCID ID: 0000-0002-6412-020.

Marina N. Kryuchkova, M.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, marina.gemchugina@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-1675-9906.

Olga Al. Bukhanovskaya, M.D., Ph.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, olgabux@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-0962-4755.

Igor N. Khmaruk, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, ihmaruk@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1663-7623.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616-009.614:618.5-089.888.61
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-18-23

Влияние вариантов индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении на состояние новорожденных

А.Н. Бирюков, А.Г. Климов, Е.Н. Ершов, О.В. Пащенко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить и сравнить влияние вариантов индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении на состояние новорожденных. **Материалы и методы:** в исследование включены 160 новорожденных, родившихся с помощью операции кесарева сечения, проводимой в плановом порядке в условиях общей анестезии. Все новорожденные разделены на четыре группы, по 40 в каждой, в зависимости от используемых анестетиков при индукции общей анестезии. В I группе использовали тиопентал натрия 5 мг/кг, во II — тиопентал натрия 7 мг/кг, в III — пропофол 2,5 мг/кг, в IV — тиопентал натрия 5 мг/кг с севофлураном (0,5 МАК). Влияние анестезии на состояние новорожденных оценивали с помощью шкалы Апгар и шкалы оценки неврологической и адаптивной способности NACS. **Результаты:** не выявлено статистически значимых различий при оценке новорожденных по шкалам. **Выводы:** все исследуемые препараты и их дозы, используемые для проведения индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении, не оказывают негативного влияния на неврологический и соматический статус новорожденного.

Ключевые слова: шкала Апгар, шкала NACS, общая анестезия.

Для цитирования: Бирюков А.Н., Климов А.Г., Ершов Е.Н., Пащенко О.В. Влияние вариантов индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении на состояние новорожденных. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):18-23. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-18-23

Контактное лицо: Алексей Николаевич Бирюков, birukov1982@gmail.com.

Influence of the options for the induction of general anesthesia for elective abdominal delivery on condition of newborns

A.N. Biryukov, A.G. Klimov, E.N. Ershov, O.V. Pashchenko

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Objective: to evaluate and compare the influence of the options for the induction of general anesthesia for elective abdominal delivery on the condition of newborns. **Materials and Methods:** The study included 160 newborns, which were born via elective cesarean section under general anaesthesia. All newborns were divided into 4 groups, 40 in each, depending on the anesthetics used for the induction of general anesthesia. In the 1st group, thiopental sodium 5 mg/kg was used; in the 2nd — sodium thiopental 7 mg/kg; in the 3rd — propofol 2,5 mg/kg; in the 4th — sodium thiopental 5 mg/kg with sevoflurane (0,5 MAC). The influence of anesthesia on condition of newborns was evaluated by the Apgar scale and the neurological and adaptive capacity scale NACS. **Results:** statistically significant differences were not found in assessing newborns on scales. **Conclusion:** All the researched drugs and their doses used for the induction of general anesthesia during elective abdominal delivery do not adversely effect on the neurological and somatic status of the newborn.

Keywords: Apgar scale, NACS scale, general anaesthesia.

For citation: Biryukov A.N., Klimov A.G., Ershov E.N., Pashchenko O.V. Influence of the options for the induction of general anesthesia for elective abdominal delivery on condition of newborns. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):18-23. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-18-23

Corresponding author: Alexey N. Biryukov, 2265549@mail.ru.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения частота выполнения операции кесарево сечение колеблется от менее 1 до 56 % (в среднем, 19 %). С каждым годом эти показатели сохраняют неуклонную тенденцию к росту [1-4]. Общая анестезия при кесаревом сечении используется, по данным различных авторов, до 15 %. [5-7].

Несмотря на это, частота акушерских и перинатальных осложнений по-прежнему остается достаточно высокой. Одной из причин этого является отсутствие оптимальной методики проведения общей анестезии при абдоминальном родоразрешении, эффективность и безопасность которой была бы достоверно доказана [8].

Цель исследования — оценка и сравнение влияния вариантов индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении на состояние новорожденных.

Материалы и методы

Тип исследования — проспективное. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP на базах клиники «Акушерства и гинекологии» Военно-медицинской академии им С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) и ГБУЗ «Родильный дом № 9» (г. Санкт-Петербург) в 2018-2019 гг. В исследование были включены 160 новорожденных, которые родились с помощью операции кесарева сечения, проводимой в плановом порядке в условиях общей анестезией. Основным показанием к оперативному родоразрешению было наличие рубца на матке. Критериями исключения явились риск анестезии по шкале ASA более 2-х баллов, наличие порока сердца у матери, возраст матери менее 18 лет и более 40 лет, нестабильность гемодинамики, кровотечение, преэклампсия, гипоксия плода, время извлечения более 7 мин., многоплодная беременность.

Все новорожденные были разделены на четыре группы, по 40 в каждой. Группы формировались в зависимости от используемых анестетиков и их доз при индукции общей анестезии абдоминального родоразрешения конвертным методом рандомизации. В первой группе в качестве общего анестетика использовали тиопентал натрия в дозе 5 мг/кг в комбинации с закисью азота 50 % и кислородом 50 %. Во второй группе индукцию анестезии осуществляли тиопенталом натрия в дозе 7 мг/кг в комбинации с закисью азота 50 % и кислородом 50 %. В третьей группе индукцию анестезии осуществляли пропофолом в дозе 2,5 мг/кг в комбинации с закисью азота 50 % и кислородом 50 %. В четвертой группе индукцию анестезии осуществляли тиопенталом натрия в дозе 5 мг/кг с последующим подключением смеси севофлурана 0,5 МАК в комбинации с кислородом 50 %. Во всех группах использовали методику быстрой последовательной индукции. Миорелаксацию осуществляли листеноном в дозе 1,5 мг/кг до извлечения плода, после извлечения — рокурония бромидом в дозе 0,3-0,4 мг/кг.

Влияние анестезии на состояние новорожденных проводили с помощью шкалы Апгар на 1 и 5 мин. после рождения, а также с помощью шкалы оценки неврологической и адаптивной способности NACS через 15 мин., 2 ч. и 24 ч. после рождения.

В настоящее время для оценки новорожденных наиболее часто применяется шкала Апгар. Она была разработана V.Apgar в 1953 г. Целью теста Apgar является возможность быстрого определения необходимости немедленной медицинской помощи новорожденному. Она не предназначена для прогнозирования долгосрочных проблем со здоровьем. Оценка проводится по пяти простым критериям:

1. Цвет кожного покрова.
2. Пульс.
3. Гримаса.
4. Активность.
5. Дыхание.

Тест обычно проводится на первой и пятой минутах после рождения, но его можно повторить позже, если оценка остается низкой. Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов, максимальная оценка — 10 баллов. Оценка от 7 и выше считается нормальной, от 4 до 6 — довольно низкой, а от 3 и ниже обычно считается критически низкой [9].

Низкий балл по одноминутному тесту может показать, что новорожденный нуждается в медицинской помощи, но не обязательно указывает на долгосрочную проблему, особенно если оценка улучшится через пять минут. Показатель Apgar, который остается ниже 3 в более позднее время, через 10, 15 или 30 минут, может указывать на долгосрочный неврологический дефицит [10].

Шкала неврологической и адаптивной способности Амиэля-Тиссона — Баррьера — Шнайдера (NACS) была впервые описана в 1982 г. Она создавалась для того, чтобы дифференцировать депрессию новорожденного в следствии влияния препаратов, используемых при родоразрешении, от депрессии вызванной асфиксией, родовой травмой или неврологическим заболеванием. Для NACS основу составляет двигательный тонус, который является ключевым показателем лекарственно индуцированного аномального нейроповеденческого статуса. Основа этого суждения объясняется очень просто: сниженный тонус одной стороны или верхней половины туловища может возникать в результате либо родовой травмы, либо аноксии, тогда как глобальная двигательная депрессия скорее является результатом депрессии новорожденного, вызванной анестезией или анальгезией.

Шкала неврологической и адаптивной способности оценивает, в общей сложности, 20 критериев в области адаптивной способности новорожденного, а именно:

- адаптационную способность (реакция на звук, привыкание к звуку, реакция на свет, успокоение);
- пассивный тонус («симптом шарфа», приведение в локте, угол тазобедренного сустава, приведение в коленях);
- активный тонус (активное сокращение сгибателей и разгибателей шеи, хватательный рефлекс, сила сцепления, реакция отталкивания);
- безусловные рефлексы (автоматической походки, Моро, сосание);
- общий неврологический статус (сознание, крик, моторная активность).

Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов; максимальная оценка — 40 баллов; от 35 до 40 баллов считается нормой. Оценка может быть выполнена за 3-4 мин. [11].

Более поздние исследования различных авторов показали высокую надежность, эффективность и достоверность шкалы NACS при оценке новорожденных [12-16].

Исследования ряда авторов показали, что NACS способна продемонстрировать неврологические и поведенческие изменения даже при наличии нормальной оценки по шкале Апгар [11, 17, 18].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы SPSS 20. Полученные данные оценивали на нормальность распределения. Распределение считали нормальным на основании визуальной оценки графиков-гистограмм в модуле описательной статистики, а также на основании использования критерия Колмогорова-Смирнова, теста Шапиро-Уилкса. Количественные переменные в таблицах и тексте представлены в виде M±SD (среднее значение плюс стандартное отклонение) и Me (Q1; Q3) (медиана (квартили Q1; Q3)). Для определения наличия статистически значимых различий между тремя группами использовали критерий Краскела-Уоллиса.

Результаты

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 мин. после рождения в исследуемых группах и статистически значимые различия между исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса представлены в табл. 1.

При оценке новорожденных по шкале Апгар через 1 и 5 минут между четырьмя исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса статистически значимых различий не выявлено.

Оценка новорожденных по шкале NACS через 15 минут, 2 часа и 24 часа после рождения в исследуемых группах и

Таблица / *Table* 1

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 мин. после рождения в исследуемых группах и статистически значимые различия между исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса
Assessment of newborns by the Apgar scale on 1 and 5 minutes after birth in the studied groups and statistically significant differences between the studied groups using the Kruskal-Wallis test

Время после рождения / *Time after birth*	Тиопентал натрия 5 мг/кг / *Sodium thiopental 5 mg/kg* (n=40)	Тиопентал натрия 7 мг/кг / *Sodium thiopental 7 mg/kg* (n=40)	Пропофол 2,5 мг/кг / *Propofol 2,5 mg/kg* (n=40)	Севофлуран и тиопентал натрия 5мг/кг / *Sodium thiopental 5 mg/kg with sevoflurane* (n=40)	p	K	df
1 мин. / *1 min*	7 (7;8)	7 (7;8)	7 (7;8)	7 (7;8)	0,262	3,991	3
5 мин. / *5 min*	9 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)	0,204	4,595	3

* — p<0,05 — значимые различия / *p<0,05 — significant differences*

Таблица / *Table* 2

Оценка новорожденных по шкале NACS через 15 минут, 2 и 24 часа после рождения в исследуемых группах и статистически значимые различия между исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса
Assessment of newborns by the NACS scale 15 minutes, 2 and 24 hours after birth in the studied groups and statistically significant differences between the studied groups using the Kruskal-Wallis test

Время после рождения / *Time after birth*	Тиопентал натрия 5 мг/кг / *Sodium thiopental 5 mg/kg* (n=40)	Тиопентал натрия 7 мг/кг / *Sodium thiopental 7 mg/kg* (n=40)	Пропофол 2,5 мг/кг / *Propofol 2,5 mg/kg* (n=40)	Севофлуран и тиопентал натрия 5мг/кг / *Sodium thiopental 5 mg/kg with sevoflurane* (n=40)	p	K	df
15 мин. / *15 min*	33 (33;34)	34 (33;34)	34 (33;35)	34 (33;34)	0,1	6,245	3
2 часа / *2 h*	36 (35;37)	36 (36;37)	36 (36;37)	36 (36;37)	0,61	7,353	3
24 ч / *24 h*	39 (39;40)	39 (39;40)	40 (39;40)	40 (39;40)	0,744	1,236	3

* — p<0,05 — значимые различия / *p<0,05 — significant differences*

статистически значимые различия между исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса представлена в табл. 2.

При оценке новорожденных по шкале NACS через 15 минут, 2 часа и 24 часа между четырьмя исследуемыми группами с помощью критерия Краскела-Уоллиса статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение

Во время общей анестезии при операции кесарево сечение на состояние плода влияет состояние плаценты, проницаемость маточно-плацентарного кровотока и фармакодинамические свойства препаратов, используемых при общей анестезии, а также время извлечения плода. Состояние плода определяется маточно-плацентарным кровотоком и зависит от кислорода, проникающего через плаценту, то есть достаточной оксигенацией. В разные сроки беременности маточно-плацентарный кровоток может превышать 10 % сердечного выброса. В связи с тем, что сосудистое русло матки полностью расширено и не чувствительно к вазоконстрикторам, доставка кислорода к плоду зависит от величины среднего артериального давления. Таким образом, любой фактор, который вызывает гипотензию, снижает маточно-плацентарный кровоток и, соответственно, потребление препаратов, используемых при анестезии, плодом.

На плацентарную передачу также оказывает влияние артериальная концентрация лекарственного вещества, которая определяется количеством вещества, скоростью его введения, временем, проходящим после введения, а также частотой введений, что способствует накоплению жирорастворимых веществ. На концентрацию лекарственного препарата в плазме крови влияет метаболизм [19].

Еще на плацентарную передачу оказывает влияние жирорастворимость и способность лекарственного веществ связываться с белками плазмы. Препараты, которые хорошо связываются с плазменными белками, сохраняют меньшую несвязанную фракцию и почти не проникают через гемато-плацентарный барьер, потому что только несвязанные вещества могут пройти через плаценту. Препараты, используемые при анестезии, в основном, являются слабыми основаниями. Поэтому они неионизированные, более липофильные и легче проникают через плаценту.

Потребление плодом лекарства обуславливается его растворимостью и концентрацией в крови плода. Ацидоз способствует увеличению ионизированных, водорастворимых фракций препаратов и их захвату плодом. Распределение лекарств зависит от особенностей кровотока в сосудистом русле плода. У нормального плода количество циркулирующих лекарственных веществ выше в хорошо кровоснабжаемых органах, таких как мозг, сердце, печень [19-21].

Во время выполнения операции кесарево сечение под общей анестезией вследствие интубации трахеи без использования опиоидов и начала хирургической агрессии, артериальная гипертензия, катехоламины и повышение общего периферического сосудистого сопротивления способствуют снижению маточно-плацентарного кровотока. По данным Кохрановского обзора, множество исследований нормальных новорожденных показало отсутствие значимых различий в оценке по шкале Апгар между местной и общей анестезией при кесаревом сечении, особенно если период от разреза до извлечения был короткий [22]. В идеале он не должен превышать три минуты. В случае извлечения позднее трех минут отмечались более низкий pH крови и оценка новорожденных по шкале Апгар. При этом более тонкие тесты могут быть хуже при общей анестезии (поведенческий тест) в течение 24-48 часов. [17].

Hashemi SJ и соавт. (2015) оценивали новорожденных с помощью шкалы NACS через 15 мин, 2 часа и 24 часа и шкалы Апгар на 1 и 5 мин. после оперативного родоразрешения проводимого под общей, эпидуральной и спинальной анестезией. Авторы показали отсутствие значительной корреляции между методами анестезии и NACS. [23]

Abboud TK и соавт. (1985) в своем проспективном рандомизированном исследовании оценивали новорожденных с помощью шкалы NACS через 15 мин, 2 часа и 24 часа и шкалы Апгар на 1 и 5 мин., после оперативного родоразрешения проводимого под общей, эпидуральной и спинальной анестезией. Оценка новорожденных по шкале Апгар была более 7 баллов на 1 и 5 мин. во всех исследуемых группах. Однако оценка новорожденных по шкале NACS через 15 мин. и 2 часа после рождения была значительно ниже в группе с использованием общей анестезии, по сравнению с группами, в которых применялись нейроаксиальные методы анестезии. Спустя 24 часа от момента рождения оценка новорожденных по шкале NACS была одинаковой во всех группах [18]. Схожие результаты были получены в исследованиях Александрович Ю.С. и соавт. (2011) [24].

Исследования ряда авторов показали, что NACS способна продемонстрировать неврологические и поведенческие изменения даже при наличии нормальной оценки по шкале Апгар [11,17,18].

Aydin GB с соавт. (2008) сравнивали влияние на новорожденного общей анестезии при кесаревом сечении с использованием для поддержания смеси десфлурана 2,5 % закиси азота 50 % с кислородом в первой группе и смеси севофлурана 1,5 % закиси азота 50 % с кислородом во второй группе. Авторы пришли к выводу, что анестезия при кесаревом сечении с использованием десфлурана оказывает более благоприятное воздействие на новорожденного, по сравнению с общей анестезией с использованием севофлурана [12].

Таким образом, для полноценной оценки влияния на новорожденных общей анестезии при операции кесарево сечение недостаточно использование только шкалы Апгар.

В акушерской анестезиологии на состояние плода влияют как поддержание адекватной анестезии, нормального среднего артериального давления и оксигенации матери, так и свойства препаратов, используемых для проведения анестезии, их проницаемость через гемато-плацентарный барьер и угнетающее действие на плод.

По данным настоящего исследования, не выявлено статистически значимых различий при анализе соматического статуса новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 мин. Во всех исследуемых группах на первой минуте оценка составила Me=7(7;8), на пятой минуте — Me=9(8;9) баллов. Данные показатели укладываются в рамки нормальных значений и характеризуют отсутствие проявлений постнаркозной депрессии новорожденного или гипоксии плода.

При анализе неврологического статуса новорожденных по данным шкалы неврологической и адаптивной способности NACS через 15 минут, 2 часа и 24 часа после рождения также не было выявлено статистически значимых различий. Однако оценка новорожденных, выходившая за рамки нормальных значений, отмечалась только через 15 мин. во всех исследуемых группах. При этом наименьшие значения оценки новорожденных по шкале NACS отмечены в первой группе и составили Me=33 (33;34). Через 2 ч. и 24 ч. оценка новорожденных по шкале NACS составила более 35 баллов во всех исследуемых группах.

Данный факт может указывать на наличие остаточного угнетающего действия препаратов, используемых при общей анестезии кесарева сечения на новорожденного, во всех исследуемых группах, а также на неадекватность общей анестезии при использовании в качестве индукционного агента тиопентала натрия в дозе 5 мг/кг в комбинации с закисью азота 50 % и кислородом 50 %.

Выводы

Все исследуемые препараты и их дозы, используемые для проведения индукции общей анестезии при абдоминальном родоразрешении, не оказывают негативного влияния на неврологический и соматический статус новорожденного.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lumbiganon P., Laopaiboon M., Gulmezoglu A.M. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. // *Lancet*. – 2010. – V.375(9713). – P.490-499. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61870-5
2. Mi J., Liu F. Rate of caesarean section is alarming in China. // *Lancet.* – 2014. – V.383(9927). – P.1463-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60716-9
3. World Health Organization. World health statistics 2015. // *World Health Organization*. – 2015. – V.2(4). – P.89-98.
4. Betrán A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. // *Public Library of Science one.* – 2016. – V.11(2). – P.e0148343. DOI: 10.1371/journal.pone.0148343
5. Hawkins J.L., Gibbs C., Orleans M. Obstetric anesthesia workforce survey. // *Anesthesiology.* – 1997. – V.87. – P.135-143.
6. Kinsella S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. // *Anaesthesia*. – 2008. – V.63(8). – P.822-832. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05499.x
7. Guasch E., Montenegro P., Ochoa C. General anaesthesia and obstetric bleeding in caesarean section. One year's experience in a university hospital. // *Rev Esp Anestesiol Reanim.* – 2012. – V.59(8) – P.415-422. DOI: 10.1016/j.redar.2012.05.030
8. Chestnut D.H. *Chestnuts obstetric anesthesia: principles and practice. 4th ed*. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010. – P.522-523.
9. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. // *Curr Res Anesth Analg.* – 1953. – V.32(4). – P.260-267.
10. Casey B.M., McIntire D.D., Leveno K.J. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. // *New England Journal of Medicine.* – 2001. – V.344(7). – P.467–471.
11. Amiel-Tison C., Barrier G., Shnider S.M., Levinson G., Hughes S.C., Stefani S.J. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. // *Anesthesiology*. – 1982. – V.56(5). – P.340–350.
12. Aydin G.B., Coskun F., Sahin A., Aypar U. Influence of sevoflurane and desflurane on neurological and adaptive capacity scores in newborns. // *Saudi Med J*. – 2008. – V.29(6). – P.841-846.
13. Simard M.N., Lambert J., Lachance C., Audibert F., Gosselin J. Interexaminer reliability of Amiel-Tison neurological assessments. // *Pediatr Neurol*. – 2009. – V.41(5). – P.347-352. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.010
14. Salisbury A.L., Lester B.M., Seifer R., Lagasse L., Bauer C.R., Shankaran S. Prenatal cocaine use and maternal depression: Effects on infant neurobehavior. // *Neurotoxicol Teratol*. – 2009.

REFERENCES

1. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gulmezoglu AM. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet.* 2010;375(9713):490-499. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61870-5
2. Mi J, Liu F. Rate of caesarean section is alarming in China. *Lancet.* 2014;383(9927):1463-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60716-9
3. World Health Organization. *World health statistics 2015*. 2015;2(4):89-98.
4. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *Public Library of Science one.* 2016; 11(2):e0148343. DOI: 10.1371/journal.pone.0148343.
5. Hawkins JL, Gibbs C, Orleans M. Obstetric anesthesia workforce survey. *Anesthesiology*. 1997;87:135-143.
6. Kinsella SM. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia*. 2008;63(8):822-832. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05499.x
7. Guasch E, Montenegro P, Ochoa C. General anaesthesia and obstetric bleeding in caesarean section. One year's experience in a university hospital. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012;59(8):415-422. DOI: 10.1016/j.redar.2012.05.030
8. Chestnut DH. *Chestnuts obstetric anesthesia: principles and practice. 4th ed*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010:523-525.
9. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260-267.
10. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. (February 15,). "The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants". *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):467–471
11. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SJ. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology*. 1982;56(5):340–350.
12. Aydin GB, Coskun F, Sahin A, Aypar U. Influence of sevoflurane and desflurane on neurological and adaptive capacity scores in newborns. *Saudi Med J*. 2008;29(6):841-846.
13. Simard MN, Lambert J, Lachance C, Audibert F, Gosselin J. Interexaminer reliability of Amiel-Tison neurological assessments. *Pediatr Neurol*. 2009;41(5):347-352. . doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.010
14. Salisbury AL, Lester BM, Seifer R, Lagasse L, Bauer CR, Shankaran S. Prenatal cocaine use and maternal depression: Effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2009;31:69. DOI: 10.1016/j.ntt.2006.12.001

V.31. – P.69-70. DOI: 10.1016/j.ntt.2006.12.001
15. Brown D.L. *Spinal, epidural, and caudal anesthesia. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed.* – Philadelphia: Saunders Co, 2010. – P.1620-1621.
16. Sharifi M., Hashemi S.J., Jabalameli M. Associated neurologic and adaptive capacity scoring system in infants born to mothers undergoing cesarean with maternal factors and fetal anesthesia. // *J Isfahan Med Sch.* – 2011. – P.1106–115.
17. Hodgkinson R., Bhatt M., Kim S.S., Grewal G., Marx G.F. Neonatal neurobehavioral tests following cesarean section under general and spinal anesthesia. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1978. – V.132(6). – P.670–674.
18. Abboud T.K., Nagappala S., Murakawa K., David S., Haroutunian S., Zakarian M. Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores. // *Anesth Analg.* – 1985. – V.64(10). – P.996–1000.
19. Datta S., Kodali B., Segal S. *Obstetric Anesthesia Handbook. 15th ed.* – Boston: Springer Verlag, 2010. – P.53-63.
20. Datta S., Ostheimer G.W., Weiss J.B, Brown W.U, Alper M.H. Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. // *Obstet Gynecol.* – 1981. – V.58. – P.331-335.
21. Crawford J.S., Burton O.M., Davies P. Anaesthesia for section: further refinements of a technique. // *Br J Anaesth.* – 1973. – V.45. – P.726-732.
22. Afolabi B.B., Lesi F.E.A. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2012; 10:CD004350. DOI: 10.1002/14651858.CD004350.pub3
23. Hashemi S.J., Jabalameli M., Mokhtary F. Effects of different anesthetic techniques on neurologic and adaptation capacity in newborn with elective cesarean section. // *Adv Biomed Res.* – 2015. – V.4. – P.249-256. DOI: 10.4103/2277-9175.170244PMCID: PMC4685640
24. Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Муриева Э.А. Пшениснов К.В., Михайлов А.В. Влияние анестезии при абдоминальном родоразрешении на неврологический статус новорожденного в раннем неонатальном периоде // *Анестезиология и реаниматология.* – 2011. – №1 – С. 15-18.

15. Brown DL. Spinal, epidural, and caudal anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia. 7th ed*. Philadelphia: Saunders Co; 2010:1620-1621.
16. Sharifi M, Hashemi SJ, Jabalameli M. Associated neurologic and adaptive capacity scoring system in infants born to mothers undergoing cesarean with maternal factors and fetal anesthesia. *J Isfahan Med Sch*. 2011:1106–115.
17. Hodgkinson R, Bhatt M, Kim SS, Grewal G, Marx GF. Neonatal neurobehavioral tests following cesarean section under general and spinal anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;132(6):670–674.
18. Abboud TK, Nagappala S, Murakawa K, David S, Haroutunian S, Zakarian M. Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores. *Anesth Analg*. 1985;64(10):996–1000.
19. Datta S, Kodali B, Segal S. *Obstetric Anesthesia Handbook. 15th ed*. Boston: Springer Verlag; 2010:53-63.
20. Datta S, Ostheimer G.W, Weiss J.B, Brown W.U, Alper M.H. Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 331-335.
21. Crawford JS, Burton OM, Davies P. Anaesthesia for section: further refinements of a technique. *Br J Anaesth*. 1973;45:726-732.
22. Afolabi BB, Lesi FEA. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;10:CD004350. DOI: 10.1002/14651858.CD004350.pub3.
23. Hashemi SJ, Jabalameli M, Mokhtary F. Effects of different anesthetic techniques on neurologic and adaptation capacity in newborn with elective cesarean section. *Adv Biomed Res*. Nov 2015; 4: 249. doi: 10.4103/2277-9175.170244PMCID: PMC4685640.
24. Aleksandrovich YS, Ryazanova OV, Murieva EA, Pshenysnov KV, Mikhailov AV. The effect of anesthesia during abdominal delivery on the neurological status of the newborn in the early neonatal period. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2011;1:15-18. (in Russ.)

Информация об авторах

Бирюков Алексей Николаевич, начальник отделения анестезиологии и реанимации клиники термических поражений и пластической хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4683-0109. E-mail: birukov1982@gmail.com.

Климов Алексей Григорьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-2289-6867. E-mail: alexklim1957@mail.ru.

Ершов Евгений Николаевич, к.м.н., преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9572-6802. E-mail: ershov.en@gmail.com.

Пащенко Олег Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий отделением анестезиологии и реанимации клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pov60@mail.ru.

Получено / Recived: 17.03.2019
Принято к печати / Accepted: 30.05.2019

Information about the authors

Alexey N. Biryukov, Head of anesthesiology and intensive care unit of the clinic of thermal injuries and plastic surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4683-0109. E-mail: birukov1982@gmail.com.

Alexey G. Klimov, Doctor of medicine, Professor, Professor of the Department of anesthesiology and intensive care of the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2289-6867. E-mail: alexklim1957@mail.ru.

Evgeniy N. Ershov, Candidate of Medical Sciences, Teacher of the Department of anesthesiology and intensive care of the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9572-6802. E-mail: ershov.en@gmail.com.

Oleg V. Pashchenko, Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of anesthesiology and intensive care unit of the clinic of obstetrics and gynecology of the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: pov60@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.441-006.5-008.61-008.9:618.3-06
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

Функциональное состояние щитовидной железы новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом

Н.В. Ворохобина[1], Ю.С. Ловкова[2], А.В. Кузнецова[1], Ю.В. Ковалева[1], В.Л. Баранов[1]

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Родильный дом № 6 им. Проф. В.Ф. Снегирева, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить функциональное состояние щитовидной железы у новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). **Материалы и методы:** обследованы 68 новорожденных от 67 матерей с диффузным токсическим зобом. В группу контроля вошли 49 новорожденных от 49 матерей без патологии щитовидной железы. Для оценки функционального состояния щитовидной железы новорожденных определяли уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4), АТ-рТТГ в пуповинной крови и высчитывали коэффициент ТТГ/свТ4, который позволяет дифференцировать врожденный гипотиреоз от неонатального тиреотоксикоза. На 4-7-ой дни жизни всем новорожденным проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы. **Результаты:** новорожденные от матерей с диффузным токсическим зобом имели более низкие росто-весовые показатели, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, и у них чаще наблюдалась гиперплазия щитовидной железы. Показано, что повышенное содержание АТ-рТТГ в сыворотке крови беременных женщин с ДТЗ и в пуповинной крови новорожденных может способствовать развитию неонатального тиреотоксикоза, выявленного у 16,2 % новорожденных. **Выводы:** повышенные уровни АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с диффузным токсическим зобом, особенно во второй половине беременности, и в пуповинной крови новорожденных оказывают влияние на формирование гиперплазии щитовидной железы новорожденных и способствуют развитию неонатального тиреотоксикоза.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, щитовидная железа, антитела к рецептору тиреотропного гормона, беременность, новорожденные, неонатальный тиреотоксикоз

Для цитирования: Ворохобина Н.В., Ловкова Ю.С., Кузнецова А.В., Ковалева Ю.В., Баранов В.Л. Функциональное состояние щитовидной железы новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):24-31. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

Контактное лицо: Ловкова Юлия Сергеевна, juliadoktor@rambler.ru.

Functional condition of the thyroid gland of newborns from methers with a diffuse toxic goiter

N.V. Vorokhobina[1], Y.S. Lovkova[2], A.V. Kuznetsova[1], Y.V. Kovalyova[1], V.L. Baranov[1]

[1]North-Western State Medical University name after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia
[2]Maternity Hospital № 6 named after Professor V.F. Snegirev, St.Petersburg, Russia

Objective: to study the functional state of the thyroid gland in newborns from mothers with diffuse toxic goiter, depending on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors (AB-rTSH). **Materials and methods:** 68 newborns from 67 mothers with diffuse toxic goiter were examined. The control group included 49 newborns from 49 mothers without thyroid pathology. To assess the functional state of the thyroid gland of newborns, we determined the levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine (fT4), and AB-rTSH in cord blood and calculated the TSH/fT4 coefficient, which allows us to differentiate congenital hypothyroidism from neonatal thyrotoxicosis. On the 4-7th day of life, all newborns underwent ultrasound examination (ultrasound) of the thyroid gland. **Results:** newborns from mothers with diffuse toxic goiter had lower growth-weight indices in comparison with the same indices of the control group and they often showed thyroid hyperplasia. It was shown that the increased content of AB-rTSH in the blood serum of pregnant women with diffuse toxic goiter and in the umbilical cord blood of newborns can contribute to the development of neonatal thyrotoxicosis, detected in 16.2 % of newborns. **Conclusions:** increased levels of AB-rTSH in the blood serum of mothers with DTG, especially in the second half of pregnancy, and in the umbilical cord blood of newborns affect the formation of thyroid hyperplasia in newborns and contribute to the development of neonatal thyrotoxicosis.

Keywords: diffuse toxic goiter, thyroid gland, antibodies to the thyroid stimulating hormone receptor, pregnancy, newborns, neonatal thyrotoxicosis.

For citation: Vorokhobina N.V., Lovkova Y.S., Kuznetsova A.V., Kovalyova Y.V., Baranov V.L. Functional condition of the thyroid gland of newborns from mothers with diffuse toxic goiter. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):24-31. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

Corresponding author: Julia S. Lovkova, juliadoktor@rambler.ru.

Введение

Тиреоидные гормоны обеспечивают нормальный рост и развитие плода, дифференцировку его тканей и органов, в первую очередь, морфологическое и функциональное развитие центральной нервной системы, а также регуляцию метаболических процессов. Нормальное содержание гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в крови обеспечивает физиологическую адаптацию к процессу родов и к изменениям температурных условий окружающей среды после рождения [1,2].

Дисфункция ЩЖ у женщины во время беременности негативно сказывается на её функциональном состоянии, а также на развитии плода и новорожденного [3]. Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза при беременности является диффузный токсический зоб (ДТЗ), специфическими маркерами которого являются тиреостимулирующие АТ-рТТГ [4,5]. У детей, рожденных от матерей с ДТЗ, возрастает риск аномалий развития. Лечение ДТЗ тиреостатиками во время беременности приводит к повышению частоты врожденного гипотиреоза. Антенатально гипотиреоз проявляется задержкой внутриутробного развития и брадикардией. После рождения обращают на себя внимание сонливость, гипотония, вялое сосание, пупочная грыжа, сухость и иктеричность кожных покровов. В более позднем возрасте без соответствующей коррекции и наблюдения существует риск задержки физического и психомоторного развития [6,7,8].

Весьма актуален, но мало изучен вопрос о влиянии АТ-рТТГ на функциональное состояние ЩЖ плода и новорожденного. Согласно исследованиям последних лет, тиреостимулирующие АТ-рТТГ, легко преодолевающие плацентарный барьер, у 2—3 % новорожденных от матерей с ДТЗ могут способствовать возникновению внутриутробного и неонатального тиреотоксикоза, а также формированию зоба. Его клиническая картина разворачивается через несколько дней после рождения. Внутриутробно сформировавшаяся гипотрофия с постнатально прогрессирующей потерей веса, тахикардия, тремор, офтальмопатия, преждевременный краниостеноз определяют тяжесть состояния новорожденного. В свою очередь тяжесть и продолжительность тиреотоксикоза обусловлена уровнем материнских АТ-рТТГ, продолжающих циркулировать в кровотоке ребенка. Обычно легкие его формы устраняется самостоятельно через 2-6 месяцев после исчезновения из кровотока ребенка материнских иммуноглобулинов или на фоне приема женщиной в период лактации терапевтической дозы тиреостатических препаратов. Тяжелые формы, сопровождающиеся аритмией и сердечной недостаточностью, могут приводить к летальному исходу, поэтому требуют применение тиреостатиков непосредственно у новорожденных в расчете на их массу тела [9, 10, 11].

Цель исследования — определить объем и функциональное состояние ЩЖ у новорожденных от матерей с ДТЗ, в зависимости от уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови.

Материалы и методы

Работа имеет вид сравнительного открытого проспективного исследования, которое проведено в соответствие с международными стандартами GCP.

Обследованы 117 новорожденных, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 68 детей от 67 матерей с ДТЗ (62 доношенных ребенка, среди них одна двойня, и 6 недоношенных детей, родившихся при сроке 34—36 недель беременности). В контрольную группу вошли 49 доношенных детей от 49 матерей без патологии ЩЖ.

У всех пациенток с ДТЗ во время беременности проводилась тиреостатическая терапия: 40 женщин принимали производные имидазола (ПИ) (мерказолил, тирозол), 31 женщина получала производные пропилтоурацила (ПТУ) (пропилтиоурацил, пропицил). 4 женщины с ДТЗ выбыли из исследования (самопроизвольное прерывание беременности при сроке 18-21 неделя), но продолжали получать тиреостатическую терапию

Стартовая лечебная доза ПИ, принятая как терапевтическая, составила 20 мг/сутки. В качестве лечебной (терапевтической) дозы ПТУ использовали 100-200 мг/сутки. После устранения основных симптомов тиреотоксикоза антитиреоидная терапия либо полностью отменялась, либо был рекомендован прием тиреостатиков в поддерживающих дозах: ПИ — 5 мг/сутки, ПТУ — 50 мг/сутки.

В зависимости от применяемых режимов тиреостатической терапии и характера течения ДТЗ беременные женщины были разделены на три подгруппы.

Пациентки первой подгруппы (n=17) получали тиреостатическую терапию в течение 6—10 недель до достижения стойкого эутиреоза с ремиссией ДТЗ до родов без рецидивов тиреотоксикоза. У беременных второй подгруппы (n=15) тиреостатическая терапия продолжалась в течение всего срока беременности в связи с риском рецидива тиреотоксикоза из-за высокого уровня АТ-рТТГ. Пациенткам третьей подгруппы (n=35) проводилась антитиреоидная терапия, включающая прием тиреостатиков в терапевтических дозах в начале лечения с постепенным их снижением до полной отмены на основании нормализации клинических и гормональных показателей. Однако

после достижения эутиреоза на фоне отмены терапии у этих женщин были отмечены рецидивы тиреотоксикоза.

Всем новорожденным детям на 4—7-й день жизни осуществлялось УЗИ ЩЖ на аппарате Voluson 730, Expert GE. Измерение долей ЩЖ проводили при продольном и поперечном сканировании, объем ЩЖ рассчитывали по формуле J.Brunn [12]. Содержание в пуповинной крови новорожденных $свТ_4$, ТТГ и АТ-рТТГ определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия) и «DRG diagnostics» (Германия).

Референсные интервалы формировались на основании данных контрольной группы. Для уровня $свТ_4$ в сыворотке крови они находились в интервале от 10,5 до 20,4 пмоль/л, для уровня ТТГ – от 0,7 до 2,1 мМЕ/л. Границей нормы для АТ-рТТГ считали уровень ≤1,1 МЕ/л.

Провести точную оценку функционального состояния ЩЖ новорожденного позволяет определение отношения уровня ТТГ к уровню $свТ_4$ в пуповинной крови ($ТТГ/свТ_4$). Данный коэффициент разработан в отделе эндокринологии репродукции НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Показано, что у новорожденных от матерей без патологии ЩЖ его значения находятся в пределах от 0,27 до 0,72. Значения коэффициента $ТТГ/свТ_4$ вне указанных пределов свидетельствовали о наличии у новорожденного гипертиреоза или гипотиреоза соответственно [13].

Статистический анализ полученных результатов проводили, применяя стандартные пакеты прикладных программ STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для углубленной оценки риска события, определения диагностической ценности показателей АТ-рТТГ, а также для исследования характера взаимосвязи между показателями различных групп использовали ROC-анализ, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с определением точного критерия Фишера (ТКФ) и корреляционный анализ. Данные в тексте, в таблицах и на графиках представлены в виде M±SD (где M — средняя арифметическая, SD — среднеквадратичное отклонение). Выводы базировались только на статистически значимых различиях. Достигнутый уровень значимости (p) рассчитывался на всех этапах статистического анализа. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали величину $p < 0,05$ [14].

Результаты

В исследовании проанализировано состояние новорожденных с учётом особенностей течения ДТЗ у обследованных женщин. Более низкие росто-весовые показатели, а также оценка по шкале Апгар отмечены у новорождённых от матерей с ДТЗ третьей подгруппы, имевших рецидивы тиреотоксикоза после отмены тиреостатиков (табл. 1).

В пуповинной крови новорожденных основной группы обнаружен более высокий уровень АТ-рТТГ, по сравнению с тем же показателем в контрольной группе, особенно у детей, рожденных от матерей с рецидивирующим течением ДТЗ (рис. 1).

Выявлена прямая корреляция между уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови во II триместре беременности (коэффициент корреляции Пирсона (R)=0,28, p <0,025), а также в III триместре беременности (коэффициент корреляции Пирсона (R)=0,623, p <0,0001) и их уровнем в пуповинной крови, что подтверждает высокую проницаемость плацентарного барьера для тиреостимулирующих аутоантител [10].

Размеры ЩЖ всех доношенных новорожденных от матерей с ДТЗ варьировались в пределах от 0,76 $см^3$ до 4,47 $см^3$ и в среднем составили 1,76±0,19$см^3$, что превышало соответствующий показатель новорожденных от матерей контрольной группы (0,55±0,01$см^3$, p<0,001). Установлено, что максимальное увеличение объема ЩЖ

Таблица / *Table* 1

Показатели доношенных новорожденных от матерей, включенных в исследование
Indicators of full-term newborns from mothers included in the study

Показатели *Indicators*	1 подгруппа *1st subgroup* (n=17)	2 подгруппа *2st subgroup* (n=14)	3 подгруппа *3st subgroup* (n=31)	Контрольная группа *Control group* (n=49)
Масса тела, г *Body weight, g*	3318,8±111,1	3283,3±113,4	3049,5±75,1***^	3469,2±36,9
Длина тела, см *Body length, cm*	50,6±0,5	51,1±0,6	50,2±0,4*	51,3±0,2
Апгар I, балл *Apgar I, score*	7,7±0,1*	7,7±0,1*	7,6±0,1**	8,0±0,1
Апгар II, балл *Apgar II, score*	8,1±0,1	7,9±0,1*	7,9±0,1*	8,2±0,1

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 относительно показателей новорожденных от матерей контрольной группы; ^p < 0,05 относительно показателей новорожденных от матерей первой подгруппы.
Notes: ** p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 relative to indicators of newborns from mothers of the control group; ^ p < 0.05 relative to the performance of newborns from mothers of the 1st subgroup.*

имелось у новорожденных от матерей второй подгруппы, которые получали антитиреоидную терапию в минимальных дозах до момента родоразрешения по причине высокого риска рецидива тиреотоксикоза (табл. 2).

У новорожденных от матерей с рецидивирующим течением ДТЗ и с повышенным уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови размеры ЩЖ были больше, чем у новорожденных с нормальными значениями данного показателя. При этом максимальные размер ЩЖ выявлен у детей от матерей второй подгруппы, что может говорить о сочетанном влиянии длительной тиреостатической терапии и трансплацентарного переноса АТ-рТТГ (табл. 3).

Функциональное состояние ЩЖ новорожденных определяли по уровню $свТ_{4,}$ ТТГ в пуповинной крови и коэффициенту ТТГ/$свТ_4$. Наиболее частым (52,9 %) нарушением функционального состояния ЩЖ новорожденных от матерей с ДТЗ был субклинический гипотиреоз (ТТГ/$свТ_4$ > 0,72). Он диагностировался только на лабораторном уровне, носил транзиторный характер без клинических проявлений, как при рождении, так и отдаленно, и не потребовал медикаментозной коррекции. Значительное преобладание субклинического гипотиреоза отмечено у новорожденных от матерей из второй подгруппы, которые получали антитиреоидную терапию в постоянном режиме вплоть до родоразрешения. Выявлена прямая положительная связь между длительностью тиреостатической терапии и частотой гипотиреоза у новорожденных.

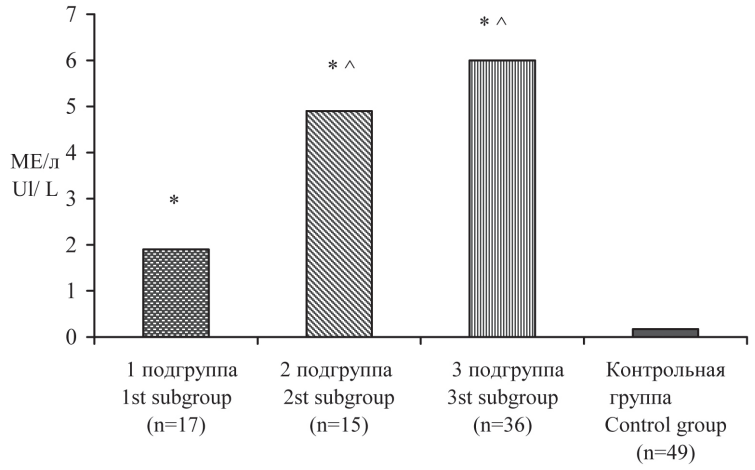


Рисунок 1. Содержание АТ-рТТГ в пуповинной крови новорожденных.
Figure 1. The content of AB-rTSH in the cord blood of newborns.

Примечание: *p < 0,001 относительно показателей новорожденных от матерей контрольной группы; ^p < 0,01 относительно показателей новорожденных от матерей с ДТЗ из 1 подгруппы.
Notes: **p < 0.001 regarding the performance of newborns from mothers of the control group;*
^p < 0.01 relative to indicators of newborns from mothers with DTG from 1st subgroup.

Таблица / *Table* 2

Объем щитовидной железы доношенных детей от всех матерей, включенных в исследование
The volume of the thyroid gland of full-term babies from all mothers included in the study

Подгруппы *Subgroups*	Объем щитовидной железы (см³) *Thyroid volume (cm³)*	ТКФ *FET*
1 подгруппа *1st subgroup*	1,28±0,30*	0,2
2 подгруппа *2st subgroup*	2,65±0,6***^	**0,02**
3 подгруппа *3st subgroup*	1,6±0,2***	**0,04**
Контрольная группа *Control group*	0,55±0,01	-

Примечание: *p < 0,05, ***p < 0,001 относительно показателей контрольной группы;
^p < 0,05 относительно показателей первой подгруппы; ТКФ (точный критерий Фишера) — взаимосвязь между приемом тиреостатических препаратов матерями с ДТЗ и размером щитовидной железы их новорожденных.
Notes: **p < 0.05, ***p < 0.001 relative to indicators of the control group; ^p < 0.05 relative to indicators of 1st subgroup; FET (Fisher's exact test) — the relationship between taking thyreostatic drugs from mothers with DTG and the size of the thyroid gland of their newborns.*

Неонатальный тиреотоксикоз (ТТГ/св$Т_4$ < 0,27), напрямую связанный с высоким уровнем АТ-рТТГ, был выявлен у 11 детей (16,2 %), рожденных от матерей с ДТЗ. При этом его частота была сопоставима в каждой из подгрупп матерей с ДТЗ. Масса тела новорожденных составила 2932,7±97,5 г и значимо отличалась показателей остальных новорожденных от матерей с ДТЗ (p < 0,05) и новорожденных от матерей без тиреоидной патологии (p < 0,001). Такие клинические проявления тиреотоксикоза, как тахикардия более 200 ударов в минуту, тремор, повышенная нервно-мышечная возбудимость были отмечены лишь у одного новорожденного. Тяжесть состояния данного ребенка повлекла необходимость назначения тиреостатической терапии в дозе 0,5 мг/кг массы тела и перевода в детскую городскую больницу для дальнейшего наблюдения и лечения. Полная нормализация функции ЩЖ была достигнута к четырём месяцам жизни. У остальных новорожденных неонатальный тиреотоксикоз диагностирован только на основании изменения уровня гормонов в пуповинной крови и не сопровождался клиническими проявлениями, что не повлияло на сроки выписки из родильного дома. Обнаружена прямая положительная связь между уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей во второй половине беременности и частотой неонатального тиреотоксикоза (рис. 2).

Актуальным является вопрос о степени влияния АТ-рТТГ, проникающих от матери к плоду через плаценту, на функциональное состояние фетальной и неонатальной ЩЖ [9,15,16]. Анализ результатов, представленных в табл. 4, подтвердил высокий риск развития неонатального тиреотоксикоза у новорожденных от матерей с повышенным уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови, сохраняющимся на протяжении всей беременности, независимо от длительности, проводимой тиреостатической терапии.

Обсуждение

Данные о том, что тиреотоксикоз оказывает негативное влияние на рост и развитие плода [8, 17], нашли подтверждение и в настоящем исследовании. Было показано, что новорожденные от матерей с ДТЗ имели более низкие росто-весовые показатели по сравнению с новорожденными от матерей контрольной группы (p < 0,001).

Известно, что АТ-рТТГ свободно преодолевают плацентарный барьер [10,11]. В исследовании показано, что средний уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови у новорожденных во всех трех подгруппах матерей с ДТЗ превышал нормальные значения новорожденных от матерей без патологии ЩЖ. Максимальные значения АТ-рТТГ отмечены у детей, матери которых имели рецидив тиреотоксикоза во время беременности. Подтверждена прямая корреляционная связь между уровнем АТ-рТТГ в крови беременных женщин, особенно во **II и III триместрах**, и их содержанием в пуповинной крови новорожденных. Таким образом, чем выше уровень АТ-рТТГ в сыворотке крови беременных с ДТЗ, особенно во второй половине беременности, тем в большем количестве они обнаруживаются в пуповинной крови новорожденных, и, следовательно, тем выше риск неонатального тиреотоксикоза. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [10].

Важно отметить, что циркулирующие в кровотоке матери АТ-рТТГ, как у самих пациенток с ДТЗ, так и у их новорожденных способствовали гиперплазии ЩЖ. Следует подчеркнуть, что у новорожденных от матерей с отягощенным рецидивирующим течением ДТЗ и повышенным уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови размеры ЩЖ были больше, чем у новорожденных с нор-

Таблица / *Table* 3

Объем щитовидной железы доношенных новорожденных в подгруппах матерей с ДТЗ в зависимости от уровня АТ-рТТГ в пуповинной крови
The volume of the thyroid gland of full-term newborns in subgroups of mothers with DTG, depending on the level of AB-rTSH in umbilical cord blood

Объем ЩЖ (см³) новорожденных: *Thyroid volume (cm³) of newborns:*		
Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови в подгруппах матерей с ДТЗ: *The level of AB-rTSH in cord blood in subgroups of mothers with DTG:*	АТ-рТТГ≤1,1 МЕ/л *AB-rTSH ≤1.1 IU / L*	АТ-рТТГ>1,1 МЕ/л *AB-rTSH >1.1 IU / L*
1 подгруппа *1st subgroup*	0,98±0,31	1,44±0,43^^
2 подгруппа *2st subgroup*	1,61±0,77	3,14±0,47*
3 подгруппа *3st subgroup*	1,28±0,27	2,01±0,22* ^

Примечание: *p < 0,05 относительно показателя новорожденных с уровнем АТ-рТТГ ≤ 1,1 МЕ/л в пуповинной крови; ^p <0,05, ^^p < 0,01 относительно показателя новорожденных с уровнем АТ-рТТГ>1,1 МЕ/л в пуповинной крови от матерей с ДТЗ второй подгруппы.

Notes: **p < 0.05 relative to the indicator of newborns with the level of AB-rTSH ≤ 1.1 IU / l in umbilical cord blood; ^p < 0.05, ^^p < 0.01 relative to the indicator of newborns with the level of AB-rTSH > 1.1 IU / l in umbilical cord blood from mothers with DTG 2st subgroups.*

мальным уровнем АТ-рТТГ. Максимальные размеры ЩЖ выявлены у детей от матерей второй подгруппы, получавших тиреостатики в течение всей беременности, что подтверждает отрицательное влияние длительной тиреостатической терапии и трансплацентарного переноса АТ-рТТГ [18,19].

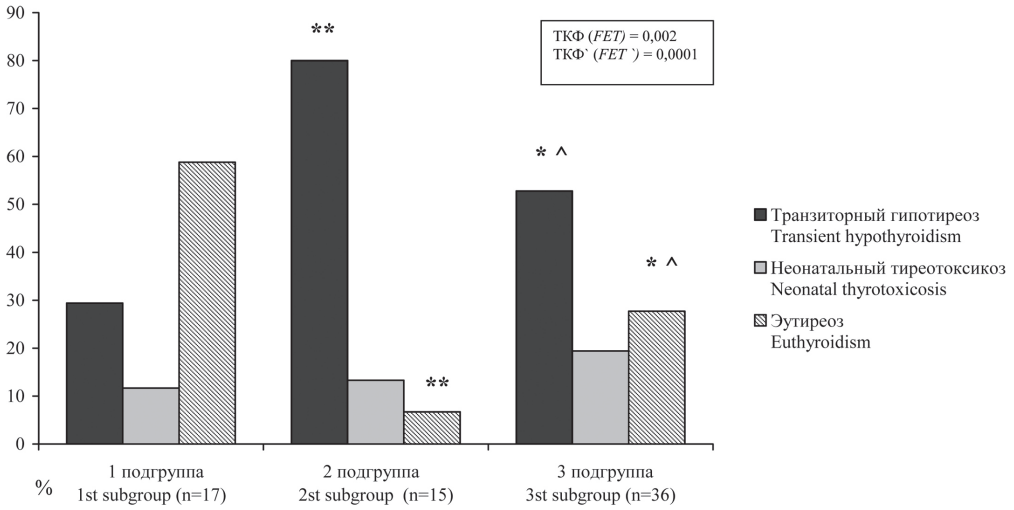


Рисунок 2. Частота нарушения функции ЩЖ новорожденных в подгруппах матерей с ДТЗ.
Figure 2. The frequency of thyroid dysfunction in newborns in subgroups of mothers with DTG.

Примечание: *p < 0,01, **p < 0,001 относительно показателей детей от матерей первой подгруппы; ^p < 0,05, между показателями новорожденных от матерей второй и третьей подгрупп; ТКФ – взаимосвязь длительности тиреостатической терапии у беременных с ДТЗ и частоты транзиторного гипотиреоза у их новорожденных; ТКФ` — взаимосвязь уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с ДТЗ и частоты неонатального тиреотоксикоза у их новорожденных.

Notes: **p < 0.01, **p < 0.001 relative to the indicators of children from mothers of the 1st subgroup; ^p < 0.05, between the rates of newborns from mothers of 2st and 3st subgroups; FET (Fisher's exact test) — the relationship between the duration of thyreostatic therapy in pregnant women with DTG and the frequency of transient hypothyroidism in their newborns; FET` (Fisher's exact test) — the relationship between the level of AB-rTSH in the serum of mothers with DTG and the frequency of neonatal thyrotoxicosis in their newborns.*

Таблица / *Table* 4.

Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови новорожденных в зависимости от функционального состояния их ЩЖ в подгруппах матерей с ДТЗ

The level of AB-rTSH in cord blood of newborns, depending on the functional state of their thyroid gland in subgroups of mothers with DTG

Подгруппы матерей с ДТЗ *Subgroups of mothers with DTG*	Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови (МЕ/л) *The level of AB-rTSH in cord blood (IU / l)*		
	Новорожденные от матерей с ДТЗ, имеющие: *Newborns from mothers with DTG having:*		
	Транзиторный гипотиреоз *Transient hypothyroidism* (n=36)	Неонатальный тиреотоксикоз *Neonatal thyrotoxicosis* (n=11)	Эутиреоз *Euthyroidism* (n=21)
1 подгруппа *1st subgroup*	1,9±0,6	3,8±1,3 *	0,9±0,1
2 подгруппа *2st subgroup*	3,4±0,7*	15,3±0,1***^^^ **ТКФ (*FET*) = 0,0001**	1,4±0,2^^
3 подгруппа *3st subgroup*	4,4±0,7	17,0±3,3***^^^ **ТКФ (*FET `*) <0,0001**	3,9±1,6

Примечание: *p < 0,05, ***p < 0,001 относительно показателей новорожденных с эутиреозом; ^^p < 0,01, ^^^p < 0,001 относительно показателей новорожденных с гипотиреозом; ТКФ (точный критерий Фишера) — взаимосвязь уровня АТ-рТТГ и частоты возникновения неонатального тиреотоксикоза.

Notes: **p < 0.05, ***p < 0.001 relative to indicators of newborns with euthyroidism; ^^p < 0.01, ^^^p < 0.001 relative to the performance of newborns with hypothyroidism; FET (Fisher's exact test) — the relationship between the level of AB-rTSH and the frequency of neonatal thyrotoxicosis*

Высокая частота субклинического гипотиреоза (более 50 %) у новорожденных связана с трансплацентарным переходом тиреостатических препаратов. Субклиническая гиперфункция ЩЖ была выявлена у 16,2 % новорожденных. Данный феномен можно связать с трансплацентарным переходом АТ-рТТГ, что подтверждается значительным их преобладанием у этих новорожденных ($p < 0,001$). Обнаружена прямая положительная связь между уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови и частотой возникновения неонатального тиреотоксикоза. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного подбора доз и оценки режимов антитиреоидной терапии у беременных с ДТЗ, а также мониторинг уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови данных пациенток во время беременности с целью снижения риска функциональных нарушений ЩЖ у плода и новорожденного.

Выводы.

1. Выявлена прямая положительная связь между высоким уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с ДТЗ, особенно во второй половине беременности, уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови и степенью увеличения ЩЖ новорожденных.
2. Среди всех новорожденных от обследованных матерей с ДТЗ неонатальный тиреотоксикоз был выявлен в 16,2 % случаев при наличии в сыворотке крови их матерей и в пуповинной крови новорожденных высокого уровня АТ-рТТГ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. De Escobar G.M., Obregón M.J., Del Rey F.E. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy // Public Health Nutr. – 2007. – Vol. 10. – P. 1554-1570. DOI: 10.1017/S1368980007360928
2. Rebagliato M., Murcia M., Alvarez-Pedrerol M., Espada M., Fernández-Somoano A. et at. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 177. – P. 944-953. DOI: 10.1093/aje/kws333
3. Laurberg P., Andersen S.L. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171. – P. R13–R20. DOI: 10.1530/EJE-14-0135
4. МакДермот М.Т. Секреты эндокринологии // 4-е изд., испр. и доп. пер. с англ. - М.: Изд-во БИНОМ, 2010. – С. 390-405.
5. Шустов С.Б. Клиническая эндокринология // М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 632 с.
6. Abraham P., Avenell A., McGeoch S.C. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 20 (1):CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4
7. Laurberg P., Bournaud C., Karmisholt J., Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and fetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160. – P. 1–8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663
8. Besançon A., Beltrand J., Le Gac I., Luton D., Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170. – P. 855–862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994
9. Polak M., Vuillard E., Guibourdenche J., Castanet M., Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient // Hormone Research. – 2006. – Vol. 65. – P. 235-242. DOI: 10.1159/000092454
10. Kahaly G.J. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? // Eur. Thyroid. J. – 2015. – Vol. 4. – P. 3–5. DOI: 10.1159/000375445
11. Morgenthaler N.G., Ho S.C., Minich W.B. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves`disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92(3). – P. 1058–1065. DOI: org/10.1210/jc.2006-2213
12. Brunn J., Block U., Ruf G. Volumetrie der Schilddriise mittels Real time-Sonogrophie // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1981. - Bd. 106. - S. 1338-1340.

REFERENCES

1. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy, *Public Health Nutr.* 2007;10:1554-1570. DOI: 10.1017/S1368980007360928
2. Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A. et at. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:944-953. DOI: 10.1093/aje/kws333
3. Laurberg P, Andersen SLю Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:R13–R20. DOI: 10.1530/EJE-14-0135
4. MacDermot MT. Secrets of Endocrinology. 4th ed. Moscow: BINOM;2010:390-405 (In Russ.)
5. Shustov SB. Clinical endocrinology. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo;2012:632.
6. Abraham P, Avenell A, McGeoch S.C. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;20:(1):CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4
7. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and fetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;160:1–8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663
8. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170:855–862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994
9. Polak M, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Hormone Research.* 2006;65:235-242. DOI: 10.1159/000092454
10. Kahaly GJ. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? *Eur. Thyroid. J.* 2015;4:3–5. DOI: 10.1159/000375445
11. Morgenthaler NG, Ho SC, Minich WB. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves`disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(3):1058–1065. DOI: org/10.1210/jc.2006-2213
12. Brunn J, Block U, Ruf G. Volumetrie der Schilddriise mittels Real time-Sonogrophie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981;106:1338-1340. (in Deutsch.)

13. Айламазян Э.К., Потин В.В., Крихели И.О. Щитовидная железа и репродукция // Медицинский академический журнал. - 2008. - том 8, №1. - С. 22-28.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера, 2002. – 305 с.: ил.
15. Cooper D.S., Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2013. – Vol.1. – P. 238–249. DOI: org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X
16. Polak M., Le Gac I., Vuillard E. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18. – P. 289–302.
17. Phoojaroenchanachai M., Sriussadaporn S., Peerapatdit T., Vannasaeng S., Nitiyanant W., Boonnamsiri V., Vichayanrat A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2001. – Vol. 54. – P. 365–370.
18. Nakamura H., Noh J.Y., Itoh K., Fukata S., Miyauchi A., Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 2157–2162. DOI: 10.1210/jc.2006-2135.
19. Huel C., Guibourdenche J., Vuillard E., Ouahba J. Use of ultrasound to between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 412–420. DOI: 10.1002/uog.6315.

13. Aylamazyan EK, Potin VV, Krikheli IO. Shchitovidnaya **zhe**leza i reproduktsiya. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2008;(1):22-28. (In Russ.)
14. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: Media Sfera; 2002.
15. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:238–249. DOI: org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X
16. Polak M, Le Gac I, Vuillard E. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract. Res. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;18:289–302.
17. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W., et at. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001;4:365–370.
18. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A., et at. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2157–2162. DOI: 10.1210/jc.2006-2135.
19. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J. Use of ultrasound to between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33:412–420. DOI: 10.1002/uog.6315.

Информация об авторах

Ворохобина Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X. Email: natvorokh@mail.ru

Ловкова Юлия Сергеевна – врач-эндокринолог, Родильный дом № 6 имени проф. В.Ф. Снегирева, аспирант кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-1433. Email: juliadoktor@rambler.ru

Кузнецова Алла Васильевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4990-5946. Email: all-kuznetsova@yandex.ru

Ковалева Юлия Викторовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-2420-692X. Email: yuliya_kovalyova@inbox.ru

Баранов Виталий Леонидович – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. Email: bvl60@yandex.ru

Information about the authors

Natalia V. Vorokhobina – MD PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9574-105X. Email: natvorokh@mail.ru

Yulia S. Lovkova – endocrinologist of Professor V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6, Post-Graduate Student of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-1433. Email: juliadoktor@rambler.ru

Alla V. Kuznetsova – PhD, Associate Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4990-5946. Email: all-kuznetsova@yandex.ru

Yulia V. Kovalyova – PhD, Associate Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2420-692X. Email: yuliya_kovalyova@inbox.ru

Vitaliy L. Baranov – MD PhD, Professor, the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. Email: bvl60@yandex.ru

Получено / Recived: 19.08.2019
Принято к печати / Accepted: 29.08.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.36-089.843
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39

Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе

В.Л. Коробка[1,2], Е.С. Пак[1,2], А.М. Шаповалов[1], М.Ю. Кострыкин[1], А.В. Ткачев[1,2]

[1]Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия
[2]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ различных вариантов клинического исхода в листе ожидания трансплантации печени. **Материалы и методы:** работа проведена на базе Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы с использованием клинико-лабораторных и инструментальных данных 198 пациентов из листа ожидания трансплантации печени (99 мужчин и 99 женщин, возраст мужчин — 21—70 лет (47,8±10,4 лет), женщин — 18—66 лет (49,2±10,9 лет)). На момент анализа данных ЛО средний период наблюдения за больными составил 14,8±11,2 месяцев. Все пациенты обследованы согласно перечню, необходимому для включения в лист ожидания. **Результаты:** 198 пациентов удалось систематизировать согласно четырём группам исхода в лист ожидания трансплантации печени. I группу (группу делистинга) составили 19 пациентов (9,6 %), клинико-лабораторные показатели которых позволили вывести их из листа ожидания. II группа была представлена 67 пациентами (33,8 %), находящимися в листе ожидания, при наличии у них положительной клинической динамики на фоне проводимого лечения. В III группу вошли 39 пациентов (19,7 %), у которых была выполнена трансплантация печени. IV группа была представлена больными, у которых на фоне проводимого лечения отмечалась отрицательная динамика, — 73 (36,9 %) человека, в их числе и пациенты с летальным исходом. За четыре года ведения листа ожидания трансплантации печени, из 198 пациентов, внесенных в лист ожидания, умер 61 (30,81 %). Подавляющее большинство (40 пациентов) погибло от кровотечения из варикозно расширенных вен и острой печёночно-почечной недостаточности, 17 человек — от печеночной комы и СПБ. В каждой группе представлены особенности распределения пациентов, согласно шкале MELD-Na, степени выраженности портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии. **Выводы:** неотъемлемыми условиями успешной работы трансплантационного центра являются планомерная работа с территориями с целью расширения донорской базы, определение новых критериев приоритета пациентов в листе ожидания трансплантации с целью снижения показателя смертности в листе, детальное обследование больного до внесения в лист, формирование базы наблюдения, систематического мониторинга пациентов в пред- и послеоперационном периоде, на этапе реабилитации, а также в отдаленном периоде с целью выработки эффективного алгоритма наблюдения за реципиентом солидного органа.

Ключевые слова: трансплантация печени.

Для цитирования: Коробка В.Л., Пак Е.С., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(3):32-39. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39.

Контактное лицо: Пак Екатерина Сергеевна, katya_pack-k@mail.ru.

Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation

V.L. Korobka[1,2], E.S. Pak[1,2], A.M. Shapovalov[1], M.U. Kostrykin[1], A.V. Tkachev[1,2]

[1]Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: analysis of various clinical results in patients registered in the liver transplantation waiting list (LTWL). **Materials and methods:** the study was carried at the Center of Surgery and Donor Coordination of the Rostov Regional Clinical Hospital using clinical, laboratory and instrumental data of 198 patients from the LTWL. 99 men and 99 women were enrolled into this study. The men age ranged from 21 to 70 years (47.8 ± 10.4 years), women age - from 18 to 66 years (49.2 ± 10.9 years). At the time of analysis of the LTWL, the average follow-up period was 14.8 ± 11.2 months. All patients were examined according to the list

required for inclusion in the LTWL. **Results:** depending on the outcome, 198 patients from TLWL were grouped into 4 groups. The first group (delisting group) — 19 patients (9.6 %) with clinical and laboratory indicators that allowed them to be excluded from WL. The second group — 67 patients (33.8 %) who had positive clinical dynamics following therapy. The third group — 39 patients (19.7 %) who underwent liver transplantation. The fourth group — 73 patients (36.9 %) who had negative dynamics following therapy, including patients with a fatal outcome. While keeping LTWL for 4 years, 61 (30.81 %) of 198 listed patients died. The majority (40 patients) died of bleeding from varicose veins and OPPN, 17 patients died of hepatic coma and SPB. Each group represents the distribution of patients according to the MELD-Na scale, the severity of portal hypertension and hepatic encephalopathy. **Conclusion:** the following factors are indispensable for successful work of the transplant center: systematic work with the territories in order to expand the donor base; defining the patient priority criteria in the LTWL in order to reduce the death rate in the list; detailed examination of the patient before entering the list; forming the observation base; systematic patient observation during the pre- and postoperative period, at the rehabilitation stage, as well as at long-term periods in order to develop an effective algorithm of management of the recipient of a solid organ.

Key words: liver transplantation.

For citation: Korobka V.L., Pak E.S., Shapovalov A.M., Kostrykin M.U., Tkachev A.V. Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation. Medical Herald of the South of Russia. 2019;10(3):32-39. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39.

Corresponding author: Ekaterina S. Pak, katya_pack-k@mail.ru.

Введение

На сегодняшний день эффективным методом лечения терминального цирроза печени, острой печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (в рамках ограничительных критериев) общепризнана трансплантация печени (ТП) [1], положительные результаты которой подтверждаются высоким показателем 5-летней выживаемости, достигающей 80 — 90 % [2].

Неотъемлемой частью трансплантации является отбор больных с включением их в лист ожидания (ЛО), в котором осуществляется динамический клинико-лабораторный контроль, непрерывный мониторинг соматического статуса, патогенетическая и симптоматическая терапия, хирургическое лечение при развитии угрожающих жизни больного осложнений [3]. Внесение пациентов в ЛО обосновывается такими критериями, как неотложность и перспективность ТП, а саму трансплантацию следует рассматривать в качестве метода лечения, позволяющего не только продлить жизнь больному, но и значительно улучшить ее качество [4].

Неотложность выполнения ТП определяется моделью конечной стадии заболевания печени (*MELD — Model for End Stage Liver Disease*), которая включает в себя оценку таких лабораторных показателей как креатинин, билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) [5]. Однако эти показатели нужно оценивать по совокупности данных, в том числе данных о наличии у пациентов явной печеночной энцефалопатии (ПЭ), рецидивирующего варикозного кровотечения, резистентного асцита и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6]. Именно многофакторная оценка позволяет определять приоритетность выполнения трансплантации печени (ТП) у каждого больного из ЛО [7].

Сдерживающим фактором развития трансплантации во всем мире остается дефицит донорских органов [8]. По этой причине время ожидания в листе нередко увеличивается, растет смертность больных, а те пациенты, которые остаются в живых, зачастую подходят к трансплантации в критическом состоянии, что ухудшает её результаты как в периоперационном периоде, так в отдаленные сроки [9].

Из-за отсутствия возможности глобально изменить ситуацию с обеспечением донорскими органами [10] для совершенствования трансплантационной службы в регионе, очевидным является оптимизация ведения ЛО, с определением более четких критериев включения в него больных, а также планомерная работа с территориями для своевременного выявления потенциальных доноров.

Цель исследования — анализ различных вариантов клинического исхода в ЛО ТП (делистинг, смерть, ортотопическая трансплантация печени, улучшение и ухудшение при продолжении наблюдения в листе).

Материалы и методы

Работа проведена на базе Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы с использованием клинико-лабораторных и инструментальных данных 198 пациентов из ЛО ТП. По полу больные распределились равным образом — по 99 человек. Возраст мужчин — от 21 до 70 лет (47,8±10,4 лет), возраст женщин — от 18 до 66 лет (49,2±10,9 лет). На момент анализа данных ЛО средний период наблюдения за больными составил 14,8±11,2 месяцев.

Все пациенты обследованы согласно перечню, необходимому для включения в ЛО. Основными критериями включения больных явились следующие:

- наличие острого или хронического заболевания печени, приведшего к декомпенсации соматического состояния пациента;
- наличие острого или хронического заболевания печени, его осложнений, требующих посиндромной и этиопатогенетической терапии;
- наличие осложнений основного заболевания, требующих этапного хирургического лечения и трансплантации печени;

- добровольное согласие пациента на внесение в лист ожидания.

Критериями исключения были следующие:

- выраженная сердечно-легочная патология;
- продолжение приема алкоголя на момент исследования;
- наличие очагов хронической инфекции;
- гепатоцеллюлярная карцинома (за пределами миланских критериев);
- распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков;
- психические заболевания;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе (за исключением гепатоцеллюлярной карциномы в пределах миланских критериев);
- отказ пациента от внесения в ЛО.

Причиной включения 83 (41,9 %) пациентов в ЛО стал цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (68 — гепатит С (HCV), 15 — гепатит В (HBV)). На долю аутоиммунных заболеваний, приведших к циррозу печени, пришлось 46 наблюдений (23,2 %), алкогольный цирроз имели 40 человек (20,2 %). У 29 человек (14,7 %) цирроз возник на фоне врожденных заболеваний (болезнь Вильсона-Коновалова), вторичного склерозирующего холангита и неустановленных причин. Следует отметить, что из числа больных с вирусной этиологией цирроза печени патогенетическая терапия проводилась 67 (80,7 %) пациентам, из них в 52 случаях получен устойчивый вирусологический ответ.

Отягчающими клиническое течение основного заболевания факторами у 66 человек была острая печеночная недостаточность на фоне хронической, у 26 — тромбоз воротной вены, наличие ПЭ 3 и 4 степени — в 64 случаях, наличие резистентного асцита — в 67 случаях. Гепаторенальный синдром наблюдали у 47 % больных. На момент постановки в лист ожидания 132 пациента предъявляли жалобы на варикозные кровотечения (от 1 до 14 эпизодов). Помимо клинических методов оценки тяжести состояния больных были использованы оценочные шкалы MELD-Na и индекс коморбидности Charlson, позволяющий оценивать вероятность наступления смерти в течение ближайших 10 лет.

В соответствии с диагностическим протоколом у всех больных проводили общие клинические и биохимические исследования крови, мочи, выполняли иммунологическое типирование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА) диагностику HBV, HCV, цитомегаловируса (CMV), PGV и вируса Эпштейна-Барр (EBV), оценивали иммунологический статус. Обязательно осуществляли контроль гемостаза и онкоскриниг. У пациентов с генетически обусловленным циррозом печени проводили специфические тесты. При необходимости выполняли анализ асцитической и плевральной жидкостей.

Из инструментальных методов диагностики применяли эзофагогастродуоденофиброскопию (ЭФГДС), колоноскопию (ФКС), эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС), ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием. Непрямую эластометрию печени осуществляли во всех случаях, а биопсию — при наличии показаний.

Все пациенты из ЛО по клиническому исходу были разделены на четыре группы. Первую группу (группу делистинга) составили 19 пациентов (9,6 %), клинико-лабораторные показатели которых позволили вывести их из ЛО. Вторая группа была представлена 67 пациентами (33,8 %), находящимися в ЛО, при наличии у них положительной клинической динамики на фоне проводимого лечения. В третью группу вошли 39 пациентов (19,7 %), у которых была выполнена ТП. Четвертая группа была представлена больными, у которых на фоне проводимого лечения отмечалась отрицательная динамика — 73 (36,9 %) человека, в их числе и пациенты с летальным исходом.

Результаты

Анализ каждой клинической группы дал следующие результаты.

В группе делистинга причиной цирроза печени у 47,37 % пациентов были вирусные гепатиты, у 26,32 % — хроническая алкогольная интоксикация, в 15,79 % случаев — криптогенный цирроз и аутоиммунные заболевания у 10,53 % человек.

Согласно шкале MELD-Na, в группе «делистинга» 15,8 % пациентов имели средний балл 15,9, а 84,2 % — 21,2.

Средний показатель индекса коморбидности Charlson в группе составил 8,1±2,6 баллов. Распределение больных выглядело следующим образом:

до 10 баллов — 68,4% больных (медиана 7),
от 10 до 12 баллов— 26,3 % (медиана 11),
13 баллов имел один пациент (5,3 %).

Явная ПЭ наблюдалась у 84,2 % пациентов, из них у одного с печеночной комой, тогда как в 15,8 % случаев признаки энцефалопатии отсутствовали. 84,2 % человек группы имели асцит 1 ст., 15,8 % — асцит 2 ст.

Улучшение самочувствия в группе было отмечено у 31,6 % пациентов: двое с криптогенным циррозом и четверо с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С. Положительный результат у них был достигнут благодаря примененной оригинальной методике азиго-портального разобщения (патент РФ 2412657), так как эти больные имели в анамнезе от 1 до 8 эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП).

Стабильный положительный результат в случае криптогенного цирроза отмечался на фоне комбинации методов экстракорпоральной гемокоррекции (плазмасорбция и продленная вено-венозная гемодиафильтрация). В двух наблюдениях цирроза в исходе хронической HCV инфекции проведенный курс противовирусной терапии и однократное лигирование вен пищевода, а также противовирусная терапия пегилированным интерфероном имели успех. Устойчивый вирусологический ответ у пациентов с HCV-инфекцией получен во всех случаях лечения препаратами прямого действия, которое проводили в течение не менее 6 месяцев

У двоих пациентов с аутоиммунной этиологией цирроза стойкая ремиссия достигнута на фоне терапии Азатиоприном с преднизолоном. Медикаментозная компенсация асцита достигнута у всех больных группы. Среди больных с циррозом печени в исходе хронической алкогольной ин-

токсикации стойкая положительная динамика имела место в 100 % наблюдений на фоне симптоматической терапии и устранения этиологического фактора.

Из числа больных группы «улучшения» в ЛО (67) у 33 (49,25 %) имел место ЦП в исходе хронических вирусных гепатитов, у 17 (25,37 %) в исходе аутоиммунных заболеваний. Систематический прием алкоголя явился причиной ЦП в 11 (16,42 %) случаях, криптогенный цирроз наблюдался у 3 (4,48 %) пациентов, а также по одному наблюдению в данной группе имели болезнь Вильсона-Коновалова, кавернозные гемангиомы печени и эхинококкоз (4,48 %).

Оценка шкалы MELD-Na в группе «улучшения» показала следующее:

до 20 баллов имели 28,4 % пациентов (медиана 16,1),
от 20 до 25 балов — 58,2% (медиана 21,8),
более 25 баллов имели 13,4 % больных (медиана 26,9).

Диапазон индекса коморбидности Charlson колебался от 4 до 14 баллов и, в среднем, составил 9,4±2,4. До 10 баллов имели 52,2 % больных (медиана 6,5), от 10 до 12 баллов — 37,3% (медиана 11), более 12 баллов имели 16,4 % пациентов (медиана 13,5).

Из 67 пациентов группы у подавляющего большинства (94 %) наблюдалась явная ПЭ, из них в трех наблюдениях с печеночной комой. Асцит имели все пациенты, однако его резистентная форма отмечалась у 46,3 % больных, из которых у пяти человек неоднократно проводился лапароцентез. 58,2 % больных в анамнезе имели от 1 до 5 кровотечений из ВРВ пищевода.

Этиологические факторы ЦП у пациентов группы ОТП (39) имели следующее распределение:

– 14 (35,90%) — ЦП в исходе вирусных гепатитов (7-HBV, 7-HCV) с трансформацией в ГЦК в 3х случаях,
– 6 (15,38 %) — ЦП в исходе систематического приема алкоголя,
– 2 (5,13 %) – криптогенный цирроз,
– 11 (28,21 %) – ЦП на фоне аутоиммуных заболеваний,
– 3 (7,69%) – ЦП на фоне врожденных заболеваний,
– 2 (5,13 %) – ЦП вследствие склерозирующего холангита.

Выполнена 1 ретрансплантация печени по поводу развившегося синдрома Бадда-Киари.

Согласно классификации MELD-Na, распределение больных в группе пациентов, перенесших трансплантацию печени, выглядело следующим образом:

до 20 баллов имели 15,4 % пациентов (медиана 17,9),
от 20 до 25 баллов — 71,2 % человек (медиана 21,6),
более 25 баллов — 12,8 % больных (медиана 27).

Диапазон индекса коморбидности Charlson колебался от 4 до 13 баллов и составил 8,5±2,3. До 10 баллов имели 61,5 % больных (медиана 6,5), от 10 до 12 баллов — 28,2 % (медиана 10,5), более 12 баллов имели 10,3 % пациентов (медиана 12,5).

Явная ПЭ из 39 пациентов данной группы наблюдалась у 92,3 % в 2-х случаях с печеночной комой. Резистентную форму асцита имели 66,7 % больных, из которых у двоих при 3 степени проводили лапароцентез.

Кровотечения из ВРВ пищевода в количестве от 1 до 14 были у 21 пациента группы ОТП.

Из 39 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, 32 пациента в настоящее время находятся в удовлетворительном состоянии, 28 их них вернулись на прежние места работы. Одному пациенту была выполнена ретрансплантация печени по причине развития дисфункции трансплантата на фоне формирования синдрома Бадда-Киари. Более подробная характеристика исходов пациентов после выполнения ОТП представлена в табл. 1.

Из числа больных группы «ухудшения» самочувствия в ЛО (12) у 6 пациентов (50,0 %) ЦП наступил в исходе

Таблица 1 / *Table1 1*

Клинические исходы 39 трансплантаций печени Ростовской области
Clinical results 39 liver transplantation in the Rostov region

Исход *Result*	n	%	Срок наблюдения (мес.) *Observation period (months)*
Выздоровление / *Convalescence*	32	82,05	18,00±12,65
Отторжение ТП / *Rejection*	1	2,56	12
Смерть / *Decease*	6	15,38	23,67±11,70
Генерализованный аспергиллез / *Generalized Aspergillosis*	1	16,67	3,18
ОППН / *Acute renal and hepatic failure*	2	33,33	6,11
ПНТ / *Primarily non-functioning graft*	1	16,67	0,23
Рак легкого с mts / *Metastatic lung cancer*	1	16,67	24,4
Тромбоз печеночных вен / *Hepatic vein thrombosis*	1	16,67	0,07

хронических вирусных гепатитов, у 2 (16,67 %) причиной ЦП явилась хроническая алкогольная интоксикация, аутоиммунный ЦП — в четырех наблюдениях (33,33 %).

Пациенты группы ухудшения согласно классификации MELD, распределялись следующим образом: 7 человек — от 18 до 25 баллов, 5 человек — от 26 до 35 баллов.

Согласно индексу коморбидности Charlson, у 5 пациентов (41,66 %) — от 4 до 8 баллов, у 5 (41,66 %) — от 9 до 12, у 2 (16,67 %) — от 13 до 19 баллов. Из 12 пациентов группы ухудшения у всех наблюдалась явная ПЭ (из них один с печеночной комой). У 2 (16,67 %) человек наблюдался асцит 1 ст., у 2 (16,67 %) — асцит 2 ст., у 8 (66,6 7%) — асцит 3 ст., потребовавший проведение лапароцентеза у 4 больных. У 9 больных в анамнезе было от 1 до 3 кровотечений.

Для наглядности, из четырёх группы отдельно проанализированы данные умерших больных (61 случай).

Из числа умерших ЦП в исходе вирусных гепатитов наблюдался у 21 (34,43 %), алкогольный цирроз — в 16 (26,32 %) случаях, криптогенный цирроз — у 8 (13,11 %) пациентов, аутоиммунный генез заболевания — у 12 (19,67 %) больных, генетически детерменированный ЦП — 3 (4,92 %) случая и фульминантная ПН — 1 (1,64 %) наблюдение. Среди умерших, согласно классификации MELD-Na, 2 пациента имели от 16 до 18 баллов, 26 пациентов — от 19 до 25, 21 — от 26 до 35, 12 пациентов — с показателем >35. Диапазон индекса коморбидности у 13 пациентов (21,32 %) — от 4 до 8 баллов, у 39 пациентов (63,93 %) — от 9 до 12, у 9 пациентов (14,76 %) — от 13 до 19. У 12 (19,67 %) человек наблюдался асцит 1 ст., у 13 (21,31 %) — асцит 2 ст., у 36 (59,02 %) — асцит 3 ст., потребовавший проведения лапароцентеза у 30 больных. У 51 больного данной группы в анамнезе было от 1 до 5 кровотечений. У 3 (4,92 %) пациентов отсутствовала явная ПЭ, у 58 (95,09 %) наблюдалась явная ПЭ (из них семеро — с печеночной комой). Наиболее распространенной сопутствующей патологией у больных в ЛО ТП был хронический панкреатит (37 человек (18,69 %)). Остальная сопутствующая патология распределилась следующим образом: гипертоническая болезнь — у 26 человек (13,13 %), миокардиодистрофия — у 19 больных (9,60 %), сахарный диабет — в 18 случаях (9,09 %), ишемическая болезнь сердца — у 17 (8,59 %) и язвенная болезнь — у 11 человек (5,56 %).

Двумя практически равнозначными по частоте причинами смертности в ЛОТП явились кровотечение из ВРВ и ОППН. Более конкретное распределение по причине смерти указано в табл. 2.

Обсуждение

Тяжесть состояния пациента и, как следствие, статус неотложности трансплантации определяет шкала MELD-Na. Но для достижения большей объективности отбора, в особенности при наличии явной печеночной энцефалопатии, резистентного асцита с риском спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующих кровотечений из ВРВ, каждый критерий должен оцениваться в отдельности. За четыре года ведения листа ожидания трансплантации печени, из 198 пациентов, внесенных в ЛО, умер 61 пациент (30,81 %). Подавляющее большинство (40 пациентов) умерло от кровотечения из ВРВ и ОППН, 17 человек от печеночной комы и СПБ. Конечно, нельзя исключать из внимания территориальные особенности Ростовской области с большими расстояниями от удаленных районов до административного центра (в отдельных случаях до 400 км). Следовательно, для снижения смертно-

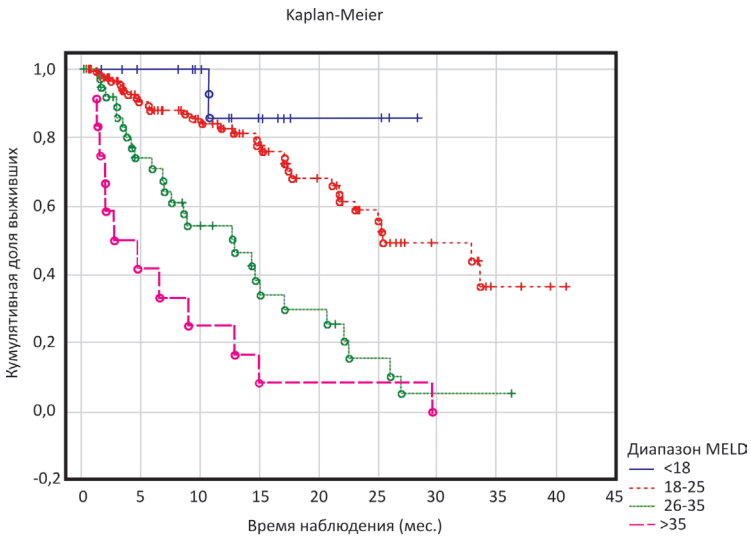


Рисунок 1. Построение непараметрической оценки функции дожития (оценка Каплана-Мейера) 198 пациентов из ЛО ТП согласно группе и значению MELD- Na.
Figure 1. Construction of non-parametric assessment of survival function (Kaplan-Meier assessment) 198 patients from LO TP according to the group and value of MELD-Na.

Таблица / *Table 2*

Структура смертности в листе ожидания трансплантации печени
The structure of mortality in the liver transplantation waiting list

Причина смерти *Cause of death*	n	%
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) / *Disseminated intravascular coagulation syndrome*	1	1,64
Инфаркт миокарда / *Myocardial infarction*	1	1,64
Кровотечение из ВРВ / *Bleeding from esophageal varicose veins*	21	34,43
Острая печеночно-очечная недостаточность (ОППН) / *Acute renal and hepatic failure*	19	31,15
ОППН, ДВС синдром / *Acute renal and hepatic failure, disseminated intravascular coagulation syndrome*	2	3,28
Печеночная кома / *Hepatic coma*	9	14,75
Спонтанный бактериальный перитонит, сепсис / *Spontaneous bacterial peritonitis, sepsis*	8	13,11

сти в листе необходима своевременная профилактика кровотечений из ВРВ в виде эндоскопического лигирования, азиго-портального разобщения, выполнения трансюгулярного портосистемного шунтирования, учитывая возможности региона. Терапевтическая концепция требует рассмотрения актуальности назначения/отмены неселективных бета-блокаторов, своевременной индивидуализированной оценки печеночной энцефалопатии, комбинированной диуретической терапии и путей их коррекции, а также своевременного проведения курса противовирусной терапии, направленных на уменьшение смертности в листе, улучшения качества жизни пациента. Также кровотечения из ВРВ, степень асцита и печеночной энцефалопатии должны рассматриваться в дополнение к оценке MELD-Na для достижения прозрачности и справедливости при отборе возможных реципиентов печени. Пациенты с высоким прогностическим коэффициентом десятилетней выживаемости по Charlson нередко умирают гораздо быстрее пациентов с низким коэффициентом. В связи с этим наблюдением учет коморбидного фона пациента, согласно индексу коморбидности Charlson, не актуален для пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Несомненно, залогом долгосрочного ведения пациентов в листе ожидания трансплантации печени является не только посиндромная терапия, но также профилактика и лечение метаболических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, и регулярный скрининг на злокачественные новообразования.

Заключение

Неотъемлемым условием снижения смертности в ЛО ТП и, как следствие, успешной работы трансплантационного центра являются следующие факторы:

1. Планомерная работа с территориями с целью расширения донорской базы.
2. Определение новых критериев приоритета пациентов в листе ожидания трансплантации с целью снижения показателя смертности в листе.
3. Детальное обследование больного до внесения в лист, что позволяет своевременно выявить возможные риски и противопоказания к оперативному лечению, что является особенно важным в условиях дефицита донорских органов.
4. Формирование базы наблюдения, систематического мониторинга пациентов в пред- и послеоперационном периоде, на этапе реабилитации, а также на отдаленных сроках с целью выработки эффективного алгоритма наблюдения за реципиентом солидного органа.

Возможным решением проблемы нехватки донорских органов представляется включение в донорский пул ранее непригодных доноров (пожилой возраст, увеличение времени холодовой ишемии, несовместимость по системе АВ0, стеатоз), совершенствование хирургической техники (сплит трансплантация, части печени живого добровольного донора).

Критерии отбора пациентов из ЛО ТП в момент появления донора расширены путем введения бальной системы критериев. В основу формирования системы отбора положен суммарный балл, получаемый путем суммирования промежуточных баллов, таких как: клинического, балла ответа на медикаментозную терапию, балла оценки хирургического и экстракорпорального лечения и балла лабораторного статуса пациента.

С целью тщательного отбора пациентов для внесения в ЛО ТП и непрерывного наблюдения за пациентами, находящимися в ЛО ТП, а так же реципиентами печени, в условиях больницы организован ежедневный прием врача-гепатолога, четко регламентирован график медицинского контроля при постановке в ЛО ТП и после выполнения ОТП.

Наконец, краеугольным камнем успешной работы

трансплантологов является своевременность направления пациента в трансплантационный центр, что обеспечивает стратегию корректности отбора пациента и качество предтрансплантационной подготовки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Гуляев В.А. и др. Методика формирования листа ожидания трансплантации печени // *Трансплантология*. - 2009. - № 1. - С. 13-19.
2. Ravaioli M., Grazi G.L., Dazzi A., Bertuzzo V., Ercolani G., et al.: Survival benefit after liver transplantation: a single European center experience. // *Transplantation*. – 2009. – V.88(6). – P.826–34. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b26807
3. Adam R., Karam V., Delvart V., O'Grady J., Mirza D., et al.: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). // *J Hepatol*. – 2012. – V.57(3). – P. 675–88. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.015.
4. Kim W.R., Biggins S.W., Kremers W.K., Wiesner R.H., Kamath P.S., et al.: Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 359(10). – P. 1018–26. doi: 10.1056/NEJMoa0801209
5. Botta F.., Giannini E.., Romagnoli P., Fasoli A., Malfatti F, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. // *Gut*. - 2003. - Vol. 52. - P. 134-139. DOI: 10.1136/gut.52.1.134
6. Goldaracena N., Marquez M., Selzner N., Spetzler V.N., Cattral M.S., et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. // *Am J Transplant*. – 2014. – V.14(12). – P.2788–95. doi: 10.1111/ajt.12975
7. Cillo U., Burra P., Mazzaferro V., Belli L., Pinna A.D., et al.: A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". // *Am J Transplant*. – 2015. – V.15(10). – P.2552–61. doi: 10.1111/ajt.13408
8. Toniutto P., Zanetto A., Ferrarese A., et al. *Current challenges and future directions for liver transplantation.* - Liver Int. 2016.
9. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – V.14(8). – P.1199–1206.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
10. Burra P, Freeman R: Trends in liver transplantation 2011.// *J Hepatol*. – 2012. – V. 56(Suppl 1). - S101–11. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60011-7

REFERENCES

1. Khubutia MSh, Andrejtseva OI, Zhuravel SV, Gulyaev VA, et al. Method of forming a liver transplantation waiting list. *Transplantology*. 2009;1:13-19. (in Russ.)
2. Ravaioli M, Grazi GL, Dazzi A, Bertuzzo V, Ercolani G, et al.: Survival benefit after liver transplantation: a single European center experience. *Transplantation.* 2009;88(6):826–34. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b26807
3. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, et al.: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675–88. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.015.
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, et al.: Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018–26. doi: 10.1056/NEJMoa0801209
5. Botta F., Giannini E., Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. Gut. 2003;52:134-139. DOI: 10.1136/gut.52.1.134
6. Goldaracena N, Marquez M, Selzner N, Spetzler VN, Cattral MS, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. *Am J Transplant.* 2014;14(12):2788–95. doi: 10.1111/ajt.12975
7. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, et al.: A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". // *Am J Transplant.* 2015;15(10): 552–61. doi: 10.1111/ajt.13408
8. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, et al. *Current challenges and future directions for liver transplantation.* Liver Int. 2016.
9. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1199–1206.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
10. Burra P, Freeman R. Trends in liver transplantation 2011. *J Hepatol*. 2012;56(Suppl 1):S101–11. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60011-7

Информация об авторах

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н., главный врач, Ростовская областная клиническая больница, доцент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3205-4647. E-mail: vyacheslavkorobka@gmail.com.

Пак Екатерина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, аспирант кафедры Пропедевтики внутренних болезней, Ростовский государственный медицинский

Information about the authors

Vyacheslav L. Korobka, MD, PhD, Head Physician, Rostov Regional Clinical Hospital, Associate Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3205-4647. E-mail: vyacheslavkorobka@gmail.com.

Ekaterina S. Pak, Gastroenterologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine Propedeutics, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-9552-2666. E-mail: katya_pack-k@mail.ru.

Alexander M. Shapovalov, PhD, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-1942-7122. E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-9552-2666 E-mail: katya_pack-k@mail.ru.

Шаповалов Александр Михайлович, к.м.н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-1942-7122. E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

Кострыкин Михаил Юрьевич, к.м.н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru.

Ткачев Александр Васильевич, д.м.н., врач-гастроэнтеролог, Ростовская областная клиническая больница, проф., зав. кафедрой Пропедевтики внутренних болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, РоссияORCID 0000-0002-5554-7084. E-mail: tkachev@aaanet.ru.

Получено / Recived: 15.05.2019
Принято к печати / Accepted: 20.06.2019

Michael Y. Kostrykin, PhD, Head of Surgery Department, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru.

Alexander V. Tkachev, MD, PhD, Rostov Regional Clinical Hospital, Prof., head. Department of Internal Medicine Propaedeutics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5554-7084. E-mail: tkachev@aaanet.ru.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.89-008
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-40-48

Нейропсихиатрические особенности детей с системной соматовегетативной патологией (на примере атопического дерматита, бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни)

Т.С. Петренко[1,2], К.Ю. Ретюнский[2], М.Д. Боровских[1], Д.Р. Девяткина[1], А.В. Перешитова[1], И.Ю. Пашинина[3], А.К. Гурьева[4]

[1]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[2]Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
[3]Центр нейропсихологического сопровождения детей и семейного консультирования, Екатеринбург, Россия
[4]Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, Россия

Цель: установление клинических нейропсихиатрических и нейропсихологических особенностей детей, страдающих системной соматовегетативной патологией. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие дети от 5 до 12 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы (108 детей), атопического дерматита — 105 детей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — 112 детей; контрольную группу составили 60 относительно здоровых детей того же возраста. Всем детям проводилось клинико-анамнестическое, неврологическое, психопатологическое и нейропсихологическое исследования. **Результаты:** в группе детей с системной соматовегетативной патологией обнаружена достоверно высокая встречаемость патогенных факторов поражения центральной нервной системы на ранних этапах онтогенеза (патология беременности и родов). Ранняя сенсорная и двигательная депривация из-за соматического страдания усугубляет нейропсихиатрический дефицит. Нейропсихологические нарушения, преимущественно были представлены нарушением восприятия своего тела, несформированностью кинестетических и двигательных функций, пространственных и квазипространственных представлений. **Заключение:** клиническая динамика нейропсихиатрических расстройств у детей с системной соматовегетативной патологией соответствует динамике резидульной церебральной органической недостаточности с характерной сменой синдромов на этапах нервно-психического реагирования. Выявленные нейропсихологические нарушения соответствуют преимущественному повреждению первого (энергетического) функционального блока мозга.

Ключевые слова: дети, нейропсихиатрия, нейропсихология, системная соматовегетативная патология, бронхиальная астма, атопический дерматит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Для цитирования: Петренко Т.С., Ретюнский К.Ю., Боровских М.Д., Девяткина Д.Р., Перешитова А.В., Пашинина И.Ю., Гурьева А.К. Нейропсихиатрические особенности детей с системной соматовегетативной патологией (на примере атопического дерматита, бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):40-48. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-40-48

Контактное лицо: Тимур Сергеевич Петренко, psy66@yandex.ru.

Neuropsychiatric features of children with systemic somatovegetative disorders (by the example of atopic dermatitis, bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease)

T.S.Petrenko[1,2], K.Yu.Retyunskiy[2], M.D.Borovskikh[1], D.R.Devyatkina[1], A.V.Pereshitova[1], I.Yu.Pashinina[3], A.K.Gurieva[4]

[1]Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[2]Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

[3]Center for Neuropsychological Support for Children and Family Counseling, Ekaterinburg, Russia
[4]South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Ekaterinburg, Russia

Objective: to study the clinical neuropsychiatric and neuropsychological features of children suffering from systemic somatovegetative disorders. **Materials and methods:** the study involved children from 5 to 12 years old with an established diagnosis of bronchial asthma — 108 children; atopic dermatitis — 105 children; gastroesophageal reflux disease — 112 children; the control group consisted of 60 same age healthy children. All children underwent clinical-anamnestic, neurological, psychopathological and neuropsychological research. **Results:** the children with systemic somatovegetative disorders have a significantly high incidence of pathogenic factors of central nervous system damage in early stages of ontogenesis (pathology of pregnancy and childbirth). Early sensory and motor deprivation due to somatic suffering aggravates neuropsychiatric deficiency. Neuropsychological disorders were predominantly represented by a violation of the perception of their body, lack of kinesthetic and motor functions, spatial and quasi-spatial representations. **Conclusion:** the clinical dynamics of neuropsychiatric disorders in children with systemic somatovegetative disorders corresponds to the dynamics of residual cerebral organic impairment with a stage-age changes of syndromes. The revealed neuropsychological disorders correspond to preferential damage to the first (energy) functional block of the brain.

Key words: children, neuropsychiatry, neuropsychology, systemic somatovegetative pathology, bronchial asthma, atopic dermatitis, gastroesophageal reflux disease.

For citation: Petrenko T.S., Retyunskiy K.Yu., Borovskikh M.D., Devyatkina D.R., Pereshitova A.V., Pashinina I.Yu., Gurieva A.K. Neuropsychiatric features of children with systemic somatovegetative disorders (by the example of atopic dermatitis, bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease). *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):40-48. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-40-48

Corresponding author: Timur S. Petrenko, psy66@yandex.ru.

Введение

Забота о полноценном и гармоничном нервно-психическом и физическом развитии подрастающего поколения в России должна приобрести первостепенное значение. Особая актуальность обозначенной проблемы связана с высокой распространенностью отклонений психического развития, достигающей 27 % от популяции детей младшего школьного возраста [1].

Не менее значимой представляется ситуация с хронической соматической патологией, выявляемой в раннем детском возрасте и обычно компенсирующейся к подростковому периоду. Ее нередко обозначают как системную соматовегетативную патологию (ССВП). К ним традиционно относят атопический дерматит (АтД), бронхиальную астму (БА), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и ряд других расстройств [2–4].

Указанным заболеваниям нередко сопутствуют легкие психоневрологические (нейропсихиатрические) нарушения. Так, у детей с АтД в 95 % случаев наблюдается несформированность высших психических функций, обусловливая дефицит развития [5]; у детей с ГЭРБ болезнью обнаруживаются психоневрологические нарушения церебрального органического генеза [6]; при БА отмечается нарушение внимания, памяти и навыков самоконтроля [7].

Основной причиной нервно-психической патологии в детском возрасте является резидуально-органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), обусловленное влиянием патогенных факторов на ранних этапах онтогенеза [8]. Ряд авторов отмечает повышенную готовность развития ССВП у детей с перинатальным поражением ЦНС [9] Однако низкая диагностическая ценность методов нейровизуализации у детей не позволяет установить локализацию микроскопических очагов повреждения в нервной ткани. Клиническое наблюдение зачастую является единственным средством диагностики нервно-психических расстройств и прогнозирования их последствий в детском возрасте. Одним из мощных инструментов, помогающих клиницисту на данном пути, является нейропсихологическое исследование, преследующее цель установления локализации и степени тяжести нарушений формирования высших психических функций [10]. Своевременная нейропсихологическая диагностика в раннем возрасте позволяет обосновать план коррекционных и профилактических мероприятий по восстановлению нейропсихических функций и, как следствие, привести к компенсации системных соматовегетативных нарушений [11].

Детскому возрасту присуща незрелость мозговых структур и тенденция к постоянному росту и изменению. Проявления нервно-психических расстройств являются динамическими, зависят от возраста ребенка. Так, на первом году жизни (грудной и младенческий возраст) чаще всего нервно-психические нарушения проявляется криками, ударами головой, чрезмерной плаксивостью, нарушениями кормления; от 1 до 3 лет (ранний возраст) отмечаются частые ночные пробуждения, реагирование в форме упрямства, аллергические реакции, диатезы, нарушения работы эндокринной системы; в возрасте с 4 до 6 лет (дошкольный) присоединяются ночные страхи, гиперактивность, энурез, заикание, тревожность, эмоциональная нестабильность и аффективные вспышки; у детей школьного возраста часто возникает синдром дефицита внимания с гиперактивностью, снижен само-

контроль эмоциональных реакций, становятся заметны проблемы в усвоении школьной программы [8,12].

Все обозначенные психоневрологические (нейропсихиатрические) нарушения не являются резко выраженными, но соответствуют субклиническому (непсихотическому) уровню реагирования с индивидуальной клинической динамикой и соответствующими механизмами компенсации и декомпенсации [8].

Цель исследования — установление клинических нейропсихиатрических и нейропсихологических особенностей детей, страдающих системной соматовегетативной патологией, на примере бронхиальной астмы, атопического дерматита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материалы и методы

Исследование проведено на клинической базе кафедры психиатрии Уральского государственного медицинского университета в период с 2016 по 2018 гг. (протокол одобрения локальным этическим комитетом УГМУ №6 от 24.06.2016). В исследовании приняли участие дети в возрасте от 6 до 12 лет общим количеством 385 человек (203 мальчиков и 182 девочки), разделенные на несколько групп: контрольная группа — 60 детей с показателями относительного соматического и психического здоровья; основная группа — 325 детей с ССВП, включающая несколько подгрупп в зависимости от установленного диагноза (БА — 108 детей; АтД — 105 детей; ГЭРБ — 112 детей).

Клинико-анамнестическое исследование у всех детей изучаемых групп предполагало анализ основных сведений истории развития ребенка с целью выявления факторов, предрасполагающих к формированию нейропсихиатрических и соматовегетативных нарушений. В ходе исследования проводились клинико-неврологическое и психопатологическое исследования для выявления и описания признаков нейропсихиатрических расстройств.

Модифицированная для детского возраста методика нейропсихологического исследования А.Р. Лурия была использована для установления уровня развития и отклонения высших психических функций у детей во всех случаях. Методика разработана и апробирована сотрудниками лаборатории нейропсихологии факультета психологии МГУ под руководством Т.В. Ахутиной [13]. Отличием методики является возможность определения балльной оценки работы трех блоков мозга: индекс программирования, регуляции и контроля, серийной организации действий (III блок); индекс левополушарной стратегии переработки информации (слухоречевых и кинестетических функций) (II-лев. блок); индекс правополушарной стратегии переработки информации (зрительных и зрительно-пространственных функций) (II-пр. блок); индекс регуляции активации (I блок) [14].

Для обоснования принципа синдромного анализа были избраны следующие нейропсихологические пробы:

Реципрокная координация (РК) — попеременное сжимание в кулак ладоней поднятых вверх рук, позволяет оценить межполушарное взаимодействие и уровень активации коры головного мозга.

Динамический праксис (ДП) — проба «кулак» — «ребро» — «ладонь», позволяющая оценить способность к построению программы действия и поддержанию активного внимания, формирующихся в лобной коре.

Кинестетический праксис позы пальцев (КП) — повторение фигур из пальцев для левой и правой руки, позволяет оценить тонкую моторику, формируемую в теменно-центральных отделах коры головного мозга.

Слухо-моторная координация (СМК) — воспроизведение заданного ритма (по слуховому образцу и устной инструкции), позволяет оценить состояние слухового восприятия и памяти (височная кора), взаимодействие между двигательной системой и слуховым анализатором (теменно-височные связи).

Зрительно-пространственная координация (ЗПК) — воспроизведение трехмерного изображения домика и копирование фигуры Тейлора, позволяет оценить состояние зрительной памяти (затылочная кора), взаимодействие между двигательной системой и зрительным анализатором (теменно-затылочные связи).

При проведении нейропсихологических проб оценивался ряд факторов: усвоение и удержание программы действий, способность к автоматизации и переключаемости, темп и время выполнения, характер ошибок, плавность и размах движений, гипер- или гипотонус рук. Указанные параметры были оценены в баллах следующим образом: усвоение инструкции (0-4 балла), качество выполнения (0-3 балла), снижение или повышение тонуса (0-2 балла). Минимальный балл соответствовал наилучшему выполнению, максимальный — наихудшему. Далее, проводилось суммирование стандартизированных оценок всех параметров для каждой нейропсихологической пробы согласно формуле

$$\sum Z = \sum \frac{(X-\bar{X})}{s} \ ,$$

где Z — стандартизированная оценка, X — значение выбранного параметра; $\bar{X}$ — среднее значение выбранного параметра совокупной выборки; s — стандартное отклонение выбранного параметра совокупной выборки.

Ввиду существенной разницы в возрасте сравнение результатов нейропсихологического исследования проводилась в двух возрастных категориях — с 6 до 8 лет и с 9 до 12 лет.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 12 [15]. Применялись следующие статистические методы: сравнения долей для анализа качественных признаков (критерий «Хи-квадрат» с поправкой Йейтса на непрерывность); непараметрический анализ для сравнения порядковых признаков (U-критерий Манна-Уитни). Различия расценивались как значимые при уровне достоверности $p < 0,05$ [16].

Результаты

В ходе клинико-анамнестического исследования были получены данные о патогенных факторах, предрасполагающих к развитию нейропсихиатрической патологии и соматовегетативных нарушений.

Отягощенность наследственности по аллергическим заболевания отмечалась среди детей всех групп (БА — 60,2 %, n = 108; АтД — 35,4 %, n = 105; ГЭРБ — 23,8 %, n = 112; Контроль — 12,7 %, n = 60).

Среди детей с ССВП достоверно чаще встречалась патология беременности (БА — 100 %, n = 108; АтД — 100 %, n = 105; ГЭРБ — 100 %, n = 112; Контроль — 41,7 %, n = 60), проявляющая в виде отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, угрозы прерывания беременности на разных сроках, внутриутробной гипоксии, токсикозов 1 и/или 2 половины беременности с гестозами, инфекционно-вирусными заболеваниями во время беременности).

Во время родов у детей основной группы чаще устанавливали такие нарушения как недоношенность, низкая масса тела, асфиксия и перинатальная травма (БА — 90,7 %, n = 108; АтД — 97,1 %, n = 105; ГЭРБ — 97,3 %, n = 112; Контроль — 38,3 %, n = 60).

В первые три года жизни детей с ССВП доминировал синдром органической невропатии в виде повышенной возбудимости, тревожности и страха перед новыми людьми или обстановкой, игровой пассивности (БА — 60,2 %, n = 108; АтД — 81,6 %, n = 105; ГЭРБ — 67,6 %, n = 112; Контроль — 21,3 %, **n = 60). В этот же период выявляюсь** признаки вегетативной дизрегуляции в виде диссомний, гипергидроза, пароксизмальных состояний (БА — 80,6 %, n = 108; АтД — 100 %, n = 105; ГЭРБ — 77,8 %, n = 112; Контроль — 8,3 %, n = 60).

Совокупность неблагоприятных факторов, воздействовавших на ЦНС на ранних этапах онтогенеза, приобрела клиническую форму к дошкольному (4—6 лет) и младшему школьному возрасту (7—12 лет) в виде отчетливых церебрастенического и неврозоподобного синдромов.

Согласно данным анамнеза, церебрастения у детей была представлена частыми головными болями, метеозависимостью, повышенной утомляемостью и сменяющей ее раздражительностью, непереносимостью вестибулярных нагрузок (БА — 76,4 %, n = 108; АтД — 82,3 %, n = 105; ГЭРБ — 71,2 %, n = 112; Контроль — 25,0 %, n = 60).

Неврозоподбные проявления были представлены нарушениями сна, повышенной тревожностью, нарушением пищевого поведения, легкими депрессивными состояниями и истерическими реакциями (БА — 78,2 %, n = 108; АтД — 89,4 %, n = 105; ГЭРБ — 67,1 %, n = 112; Контроль — 13,3 %, n = 60).

У некоторых детей к возрасту 7-12 лет отчетливо сформировались системные психические нарушения с затяжным течением в виде тиков, заикания, энуреза, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, а также их сочетания (БА — 47,9 %, n = 83; АтД — 32,4 %, n = 85; ГЭРБ — 77,8 %, n = 94; Контроль — 8,3 %, n=54).

Манифестация ССВП у детей основной группы приходилась в основном на первые три года жизни. В случае АД, когда установление диагноза не вызывает трудностей, первые признаки патологического кожного процесса отмечена в возрасте до 1 года.

Установление диагноза ГЭРБ требует инструментального подтверждения. Поэтому, в амбулаторных картах диагноз ГЭРБ появляется не раньше 4—5 лет. Однако, признаки патологического гастроэзофагеального рефлюкса могут быть отчетливыми уже к возрасту 5-6 месяцев в виде систематического частого срыгивания и связанного с этим беспокойного поведения.

Наибольших усилий и ответственности требует установление диагноза БА, имеющего наибольшую стигматизацию в обществе. В тяжелых случаях и с явным наследственным фактором устанавливают диагноз в возрасте до 1 года. В случаях неявной и нерезко выраженных симптомов специалисты предпочитают диагноз — бронхообструктивный синдром (БОС). Ретроспективно можно говорить о манифестации БА по повторным приступам БОС, которые в большинстве случаев четко оформляются в возрасте от 1 до 3 лет.

Результаты нейропсихологического исследования в виде стандартизированных *Z*-оценок представлены в табл. 1 и 2.

Сравнение показателей нейропсихологических проб исследуемых детей согласно данным табл. 1 и 2 демонстрирует выраженные нейропсихологические нарушения в группе с ССВП.

При проведении пробы реципрокной координации было обнаружено, что среди детей с ССВП у 37,2 % в возрасте 6—8 лет (n = 174) и 12,0 % в возрасте 9—12 лет (n = 240) происходит уподобление рук (0 % в контрольной группе, **n = 60). Полное формирование реципрокной ко**ординации происходит к 9 годам. Однако, более чем в половине случаев среди детей с ССВП в возрасте 9—12 лет (58,9 %; n = 240) отмечено некачественное выполнение пробы в виде невозможности ускорения движений по инструкции, повышения тонуса кистей, приведения рук к туловищу и снижения амплитуды движений до минимальной (5,9 % в контрольной группе; n = 34).

Выполнение пробы на динамический праксис представляет трудности для всех детей, особенно в возрасте до 9 лет. Однако у детей основной группы значительно хуже выглядит процесс автоматизации и плавность осуществления движений. У 37,3 % детей основной группы в возрасте 6—8 лет (n = 174) и 22,7 % детей в возрасте 9—12 лет (**n = 240) отмечался быстрый «распад» серийной ор**ганизации движений за счет невозможность усвоения двигательной программы или значительного повышения тонуса и «застревания» на одном элементе без возможности переключения.

Проба на кинеститический праксис при своей простате таит множество нюансов, требующих напряжения внимания ребенка. Так, у детей основной группы в возрасте 6—8 лет отмечались многочисленные ошибки кинестетической организации, а также импульсивные и пространственные переходы на другую руку (68,3 % n = 174). Особенно плохое выполнение пробы отмечено в группе детей с АтД. У сверстников из контрольной группы подобные нарушения обнаруживались в 19,3 % случаев (n=26). Улучшение показателей этой пробы отмечается в более старшей возрастной категории 9—12 лет. При этом треть детей основной группы по-прежнему демонстрируют грубые соматотопические и пространственные ошибки (35,7 %, n = 240). В контрольной группе сверстников грубые ошибки отмечены только в 5,9 % случаев (n = 34).

Исследование слухо-моторной координации с помощью пробы на воспроизведение ритма выявило нарушение слухового восприятия у 68,4 % детей основной группы в возрасте 6—8 лет (n = 174); 37,2 % детей в возрасте 9—12 лет (n = 240) и 13,3 % детей контрольной группы (n = 60). В указанных случаях дети не могли различить

Таблица / *Table* 1

Среднее значение суммы *Z*-оценок по нейропсихологическим пробам для детей основной группы 6—8 лет
The average value of Z-estimates sums for neuropsychological tests in 6—8 years old children

	РК *Reciprocal coordination*	ДП *Dynamic praxis*	КП *Kinesthetic praxis*	СМК *Auditory-motor coordination*	ЗПК *Visual-spatial coordination*
БА *Bronchial asthma* (n=68)	6,1±0,63*	6,2±2,03*	4,9±1,62*	4,8±1,69*	6,0±1,73*
АтД *Atopic dermatitis* (n=51)	5,1±0,93*	6,1±2,71*	7,9±2,22*	6,4±1,94*	7,1±2,76*
ГЭРБ *Gastroesophageal Reflux Disease* (n=55)	5,9±1,41*	5,7±2,11*	5,3±0,97*	5,4±0,93*	6,9±1,00*
Контроль *Control group* (n=26)	1,4±0,78	2,1±0,81	1,1±0,86	1,3±0,90	2,0±0,89

*P < 0,05 — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.
** P < 0.05 — significance of differences compared with the control group.*

Таблица / *Table* 2

Среднее значение суммы *Z*-оценок по нейропсихологическим пробам для детей основной группы 9—12 лет
The average value of Z-estimates sum for neuropsychological tests in 9—12 years old children

	РК *Reciprocal coordination*	ДП *Dynamic praxis*	КП *Kinesthetic praxis*	СМК *Auditory-motor coordination*	ЗПК *Visual-spatial coordination*
РК *Reciprocal coordination*	ДП *Dynamic praxis*	КП *Kinesthetic praxis*	СМК *Auditory-motor coordination*	ЗПК *Visual-spatial coordination*	4,2±1,42*
АтД *Atopic dermatitis* (n=96)	3,2±0,51*	5,8±1,83*	5,2±1,10*	4,6±1,92*	6,0±2,02*
ГЭРБ Gastroesophageal Reflux Disease (n=77)	5,2±0,63*	3,6±1,04*	3,6±1,87*	3,6±0,76*	5,8±1,93*
Контроль Control group (n=34)	1,01±0,32	1,0±0,69	0,7±0,42	0,7±0,20	1,7±1,57

**P <0 ,05 — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.*
**P < 0.05 — significance of differences compared with the control group.*

количество ударов, отличить один ритма от другого, определить структуру ритма. В результате, нередко, появлялись лишние удары, трудности при переходе от одного ритма к другому. Реже выявлялись нарушения произвольной регуляции в виде выраженных затруднений воспроизведения ритма по инструкции (6—8 лет — 17,2 %, n = 174; 9—12 лет — 15,4 %, n = 240; контроль — 0 %, n = 60).

Оценка зрительно-пространственная координация по предложенным тестам оказалось весьма трудоемкой задачей для всех исследуемых детей. При копировании трехмерного изображения домика выявлялись грубые нарушения пространственного восприятия в виде отсутствия объемных элементов и пространственных соотношений (6—8 лет — 47,1 %, n = 174; 9—12 лет — 38,4 %, n = 240; контроль — 23,3 %, n = 60). Нарушение конструктивной деятельности выявлялось при копировании фигуры Тейлора в виде трансформации линий в знак, изменения места деталей, разделения фигуры на части, упрощения и пропуска элементов (6—8 лет — 69,2 %, n = 174; 9—12 лет — 54,8 %, n = 240; контроль — 32,4 %, n = 60).

В ряде случаев дети не завершали выполнение проб, особенно требующих концентрации произвольного внимания, что проявлялось в виде гипертонуса, приводящего к невозможности выполнения необходимой амплитуды движений и «микрографии», потери интереса, появления раздражительности и отказных реакций,

Обсуждение

Выявленные по результатам клинико-анамнестического исследования неблагоприятные для ЦНС факторы действовали на ранних этапах онтогенеза, предопределяя клиническую динамику нейропсихиатрического дефицита, соответствующего признакам резидуально-органической церебральной недостаточности.

Ранняя (до 3-х лет) манифестация ССВП в виде БА, АтД и ГЭРБ неизбежно приводит к нарушению телесного контакта с матерью, ограничению вкусовых и кинестетических ощущений, а также снижению двигательной активности, что является дополнительным депривационным фактором, оказывающим влияние на развитие нейропсихологических функций [5].

Совокупное негативное воздействие отмеченных патогенных факторов приводит к формированию обнаруженных нейропсихологических синдромов, соответствующие локальным поражениям головного мозга и внутримозговых связей. У детей с ССВП выявляются отчетливые признаки нарушения восприятия своего тела, несформированности кинестетических и двигательных функций, пространственных и квазипространственных представлений.

Согласно уровневой организации ЦНС (по А.Р. Лурия), выявленные синдромы являются следствием повреждения основных функциональных блоков головного мозга [17].

Первый функциональный блок (энергетический блок, блок регуляции активности) включает в себя подкорковые и стволовые образования, являющиеся наиболее чувствительными к действию биологических и психогенных факторов в период до 1 года, обуславливая слабость энергетического обеспечения головного мозга [18]. В совокупности с присущей детскому возрасту несбалансированностью процессов возбуждения и торможения возникают характерные нарушения блока регуляции активности, обнаруженные у детей с ССВП: в группе младшей возрастной категории (6—8 лет) в виде слабости поддержания активного внимания, быстрой истощаемости, гипертонуса кистей рук, ограничивающего выполнение задания; у детей 9—12 лет в виде заторможенности процессов фиксации и ретенции, отвлекаемости и непродуктивности, микро- и макрографии.

Второй функциональный блок (блока приема, переработки и хранения информации) отражает работу все инфраструктуры центрально-теменно-височно-затылочных связей. Дисфункция его работы у детей с ССВП была представлена нарушениями обработки кинестетической информации в форме диспраксии позы пальцев, нарушений обработки слуховой, зрительной и полимодальной информации, нарушении зрительно-пространственной координации.

Работа третьего функционального блока (блока программирования и контроля) полностью обусловлена активностью лобных отделов коры и их тормозным влиянием на низлежащие корковые и подкорковые образования. Проявления дисфункции третьего функционального блоку у детей с ССВП в ходе исследования были следующие: нарушение усвоения программы и серийной организации движений, затруднение межполушарного взаимодействия, нарушение конструктивной деятельности и пространственных соотношений в рисуночных пробах.

В ходе динамического анализа результатов клинико-анамнестического и нейропсихологического исследования прослеживается характерная для детей с ССВП последовательность патологических процессов. Повреждение действие биологических патогенных факторов на этапах внутриутробного и раннего постнатального периода приводит к нарушению работы энергетического функционального блока и симптомам органической невропатии. Происходит усиление возможных генетических предикторов ССВП. Манифестация соматического страдания изменяет природную систему отношений мать — дитя в форме ограничения телесного и эмоционального контакта; разрушается необходимое ребенку единство с телом матери [19]. Сформированный таким образом депривационный фактор способствует неполноценному развитию схемы собственного тела и координаторных представлений. Несформированность сенсомоторной базы обусловливает скудные связи кинестетических и моторных зон с корковым представительством зрительного, слухового и других анализаторов [20]. В итоге затрудняется освоение оптомануального внешнего пространства; нарушается формирование пространственно-временных матриц актуализации человека [21]. Все это приводит к серьезному ограничению потенциальных возможностей развития последующих исполнительных функций [22].

Современными нейропсихологическими исследованиями установлено, что дефицит нейродинамичесчкой регуляции встречается в трех вариантах: без выраженных признаков слабости I функционального блока мозга, с преобладанием замедленности и утомляемости и с преобладанием гиперактивности и импульсивности. Отмечена тесная связь между дефицитом I блока и трудностями в обучении, в частности, освоении школьной программы [23].

Для детей с преобладанием гиперактивности и импульсивности более характерны проявления гиперактивности-импульсивности, трудности программирования и контроля, дефицит переработки зрительно-пространственной информации, а также проявления общей моторной расторможенности, в сочетании с гипертонусом мышц. В данной группе менее выражены проблемы переработки слухоречевой и кинестетической информации, серийной организации движений.

Для детей с преобладанием симптомов утомляемости-замедленности более характерны следующие нарушения в выполнении проб: низкий темп выполнения пробы на реакцию выбора; проблемы включения в работу, ухудшение качества и снижение скорости выполнения в пробе на реципрокную координацию движения, а также показатель межполушарного взаимодействия (разница выполнения двуручной пробы на реципрокную координацию и одноручной пробы на динамический праксис); увеличение времени самостоятельного рассказа по серии картинок (без ответов на вопросы) и рассказа с вопросами; увеличение времени выполнения

пробы на свободные зрительные ассоциации, быстрая утомляемость и понижение продуктивности при выполнении ряда проб.

В ходе исследования у детей с СВВП отмечены трудности в выполнении: пробы реципрокной координации в виде невозможности ускорения движений по инструкции, повышения тонуса кистей, приведения рук к туловищу и снижения амплитуды движений до минимальной; пробы на динамический праксис в виде невозможности усвоения двигательной программы или значительного повышения тонуса и «застревания» на одном элементе без возможности переключения, пробы на воспроизведение ритма в виде нарушения слухового восприятия. В основной группе выявлены многочисленные ошибки кинестетической организации, а также импульсивные и пространственные переходы на другую руку. На основании приведённых результатов можно предположить наличие двух вариантов нейропсихологического дефицита у детей с СВВП: с преобладанием заторможенности и утомляемости (78,2 % среди детей 6—8 лет, n = 174; 80,0 % среди детей 9—12 лет, n = 240) и с преобладанием гиперактивности и импульсивности (21,8 % среди детей 6—8 лет, n = 174; 20,0 % среди детей 9—12 лет, n = 240).

Выводы

Нейропсихиатрические наращения у детей с ССВП обусловлены действием патогенных для ЦНС экзогенно-органических факторов на ранних этапах онтогенеза. Сенсорная и моторная депривация ребенка в раннем возрасте (до 3-х лет), неизбежно наступающая в силу манифестации соматического страдания, усугубляет формирование нейропсихологического дефицита и структурирование нейропсихиатрических синдромов резидуального цереброорганического круга.

Наиболее выраженные нейропсихологические нарушения у детей с БА, АтД и ГЭРБ отмечаются в работе первого (энергетического) функционального блока, проявляющиеся дефицитом нейродинамической регуляции. Работа второго и третьего функциональных блоков у детей с ССВП заторможена в силу нетренированности, что, вероятно, обусловлено несформированностью инфраструктуры системы внутри- и межполушарных связей.

Анализ нейропсихиатрических и нейропсихологических особенностей детей с ССВП на примере рассмотренных нозологических форм, сулит перспективы эффективной нейропсихологической коррекции нейропсихиатрических нарушений с высокой вероятностью компенсации соматовегетативных функций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность начмеду ОДКБ 9 (г. Екатеринбург) Огаркову И.П. за помощь в организации практической работы с пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драчук Т.Э. Анализ распространенности и причинных факторов развития психических расстройств у детей // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. - 2016. - Т. 1, № 1ю – С.12.
2. Дубровина Л.Н., Казначеева Л.Ф., Геращенко Н.В. Атопический дерматит у подростков: факторы риска, триггерные факторы и спектр сенсибилизации // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. - 2009. - Т. 7, № 2. - С. 108–114.
3. Рыкова С.М., Погромов А.П., Дюкова Г.М., Вейн А.М. Психовегетативные нарушения у больных с функциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2003. - № 4. - С. 21–26.
4. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Психо-вегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2012. - Т. 48, № 1. - С. 3–7.
5. Ретюнский К.Ю., Пашинина И.Ю. Психические функции детей дошкольного возраста, страдающих атопическим дерматитом // *Уральский Медицинский Журнал*. - 2016. - № 8 (141). - С. 47–51.
6. Ахпаров Н.Н., Каган А.В., Немилова Т.К. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с неврологическими нарушениями // *Детская хирургия*. - 2015. - Т. 19, № 6. - С. 23–27.
7. Маринич В.В. Нейропсихологические механизмы формирования бронхиальной астмы у детей // *Здоровье Для Всех*. - 2011. - № 2.- С. 15–22.

REFERENCES

1. Drachuk TE. Analysis of the prevalence and causal factors of the development of mental disorders in children. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016;1(1 (12)). (in Russ.)
2. Dubrovina LN, Kaznacheeva LF, Gerashchenko NV. Atopic dermatitis in adolescents: risk factors, trigger factors, and the spectrum of sensitization. *Vestnik NGU Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2009;7(2):108–14. (in Russ.)
3. Rykova SM, Pogromov AP, Dyukova GM, Vein AM. Psychovegetative disorders in patients with functional disorders of the upper gastrointestinal tract and gastroesophageal reflux disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003;(4):21–6. (in Russ.)
4. Drakina SA, Perevoshchikova NK. Psycho-vegetative features of adolescents with bronchial asthma. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2012;48(1):3–7. (in Russ.)
5. Retyunskii KYu, Pashinina IYu. Mental functions of preschool children suffering from atopic dermatitis. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2016;(8 (141)):47–51. (in Russ.)
6. Akhparov NN, Kagan AV, Nemilova TK. Gastroesophageal reflux disease in children with neurological disorders. *Detskaya khirurgiya*. 2015;19(6):23–7. (in Russ.)
7. Marinich VV. Neuropsychological mechanisms of the formation of bronchial asthma in children. *Zdorov'e Dlya Vsekh.* 2011;(2):15–22. (in Russ.)
8. Retyunskii KYu, Butorina NE. *Protracted systemic disorders in childhood (clinic, pathogenesis, therapy).* Ekaterinburg: «Ekspress-dizain»; 2005. 208 p. (in Russ.)
9. Biletskaya MP. A systematic family approach to the study of psychosomatic disorders in children with diseases of

8. Ретюнский К.Ю., Буторина Н.Е. *Затяжные системные расстройства в детском возрасте (клиника, патогенез, терапия).* - Екатеринбург: «Экспресс-дизайн», 2005.
9. Билецкая М.П. Системный семейный подход к изучению психосоматических расстройств у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астмой и семейная психотерапия // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* - 2011. - Т. XLIII, № 1. - С. 14–18.
10. Паникратова Я.Р., Ахутина Т.В. Рождение отечественной постнеклассической нейропсихологии // *Конференциум АСОУ: Сборник научных трудов и материалов научно-практических конференций*. - 2018. - № 2. - С. 491–501.
11. Goldberg E. *The Executive Brain: Frontal Lobes and the Civilized Mind*. - Oxford: «Oxford University Press», 2002.
12. Горячева Т.Г., Султанова А.С. Эмоциональные расстройства при различных нейропсихологических синдромах в детском возрасте // *Альманах Института коррекционной педагогики*. - 2006. - № 9. - С. 12–17.
13. Полонская Н.*Н. Нейропсихологическая диагностика детей младшего школьного возраста: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений.* - Москва: Издательский центр «Академия», 2007.
14. Ахутина Т.В., Матвеева Е.Ю., Романова А.А. Применение луриевского принципа синдромальной анализа в обработке данных нейропсихологического обследования детей с отклонениями в развитии // *Вестник Московского Университета*. - 2012. - № 2. - С. 84–95.
15. *STATISTICA (data analysis software system).* - USA: StatSoft Inc., 2014.
16. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. - Москва: Издательский дом «Практика», 1999.
17. Лурия А.Р. *Основы нейропсихологии.* - Москва: «Академия», 2003.
18. Микадзе Ю.В. *Нейропсихология детского возраста*. - Санкт-Петербург: «Питер», 2013.
19. Семаго Н.Я. *Методика формирования пространственных представлений у детей дошкольного и младшего школьного возраста: практическое пособие*. - Москва: «Айрис-Пресс», 2007.
20. Семенович А.В. *Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте.* - Москва: «Академия», 2002.
21. Манелис Н.Г. Развитие оптико-пространственных функций в онтогенезе // *Школа здоровья.* - 1997. - Т. 4, № 3. - С. 25–37.
22. Akhutina T.V., Pylaeva N.M. *Overcoming Learning Disabilities*. - Cambridge: «Cambridge University Press», 2012.
23. Агрис А.Р., Ахутина Т.В., Корнеев А.А. Варианты дефицита функций I блока мозга у детей с трудностями обучения // *Вестник Московского Университета.* - 2014. - № 3. - С. 34–46.

the gastrointestinal tract, bronchial asthma and family psychotherapy. *Nevrologicheskii vestnik Zhurnal im VM Bekhtereva*. 2011;XLIII(1):14–8. (in Russ.)
10. Panikratova YaR, Akhutina TV. Birth of Russian post-nonclassical neuropsychology. *Konferentsium ASOU: sbornik nauchnykh trudov i materialov nauchno-prakticheskikh konferentsii*. 2018;(2):491–501. (in Russ.)
11. Goldberg E. *The Executive Brain: Frontal Lobes and the Civilized Mind.* Oxford: Oxford University Press; 2002. 251 p.
12. Goryacheva TG, Sultanova AS. Emotional disorders in various neuropsychological syndromes in childhood. *Al'manakh Instituta korrektsionnoi pedagogiki*. 2006;(9):12–7. (in Russ.)
13. Polonskaya NN. *Neuropsychological diagnosis of primary school children: a textbook for students of higher educational institutions*. Moskva: Izdatel'skii tsentr "Akademiya"; 2007. 192 p. (in Russ.)
14. Akhutina TV, Matveeva EYu, Romanova AA. Application of the Luriev principle of syndromic analysis in the processing of data from a neuropsychological examination of children with developmental disabilities. *Vestnik Moskovskogo Universiteta*. 2012;(2):84–95. (in Russ.)
15. *STATISTICA (data analysis software system) [Internet]*. USA: StatSoft Inc.; 2014. Available from: www.statsoft.com
16. Glants S. *Biomedical statistics.* Moskva: Izdatel'skii dom «Praktika»; 1999. 460 p. (in Russ.)
17. Luriya AR. *Fundamentals of Neuropsychology*. Moskva: Akademiya; 2003. 384 p. (in Russ.)
18. Mikadze YuV. *Neuropsychology of childhood.* Sankt-Peterburg: Piter; 2013. 288 p. (in Russ.)
19. Semago NYa. *Methodology for the formation of spatial representations in children of preschool and primary school age: a practical guide*. Airis-Press. Moskva; 2007. 112 p. (in Russ.)
20. Semenovich AV. *Neuropsychological diagnosis and correction in childhood.* Moskva: Akademiya; 2002. 232 p. (in Russ.)
21. Manelis NG. Development of optical-spatial functions in ontogenesis. *Shkola zdorov'ya*. 1997;4(3):25–37. (in Russ.)
22. Akhutina TV, Pylaeva NM. *Overcoming Learning Disabilities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. 123 p.
23. Agris AR, Akhutina TV, Korneev AA. Variants of deficit of functions of the I block of the brain in children with learning difficulties. *Vestnik Moskovskogo universiteta.* 2014;(3):34–46. (in Russ.)

Информация об авторах

Петренко Тимур Сергеевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0001-7328-9894. E-mail: psy66@yandex.ru.

Ретюнский Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, профессор департамента радиоэлектроники и информационных технологий, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0003-1302-483X. E-mail: retiunsk@mail.ru.

Information about the authors

Timur S. Petrenko, candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7328-9894. E-mail: psy66@yandex.ru.

Konstantin Y. Retyunskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Radio Electronics and Information Technologies, B.N.Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0003-1302-483X. E-mail: retiunsk@mail.ru.

Боровских Мария Дмитриевна, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: m.d.borovskikh@gmail.com.

Диана Радиковна Девяткина, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: dianochka_devyat@mail.ru.

Алина Вячеславовна Перешитова, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: 2394220@gmail.com.

Ирина Юрьевна Пашинина, руководитель Центра нейропсихологического сопровождения детей и семейного консультирования, Екатеринбург, Россия. E-mail: pashinina.75@mail.ru.

Анна Константиновна Гурьева, Соискатель кафедры теоретической и прикладной психологии, Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, Россия. E-mail: yanakotov@mail.ru.

Maria D. Borovskikh, a 5th year student at the medical faculty, Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: m.d.borovskikh@gmail.com.

Diana R. Devyatkina, a 5th year student at the medical faculty, Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: dianochka_devyat@mail.ru.

Alina V. Pereshitova, a 5th year student at the medical faculty , Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: 2394220@gmail.com.

Irina Y. Pashinina, Head of Center for Neuropsychological Support for Children and Family Counseling, Ekaterinburg, Russia. E-mail: pashinina.75@mail.ru.

Anna K. Gurieva, Applicant of the Department of Theoretical and Applied Psychology, South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: yanakotov@mail.ru.

Получено / Recived: 20.05.2019
Принято к печати / Accepted: 19.04.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.157:616-053.4/.5.351.774.7
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-49-56

Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар

С.А. Пыркова[1,2], Л.П. Воронина[3], М.Э. Кузин[1,2], В.В. Черепова[2], Е.А. Полунина[3]

[1]Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
[2]Самарская городская клиническая поликлиника № 15 Промышленного района, Самара, Россия
[3]Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: провести анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар. **Материалы методы:** были проанализированы медицинские карты 590 детей в возрасте с 1 до 5 лет. Всех обследуемых разделили на две группы. Первую группу составили привитые дети (n = 490), рождённые в 2014 г. и вакцинированные против пневмококка 13-валентной вакциной Превенар. Вторую группу составили непривитые дети (n = 100), родившиеся в 2013 г. и не получившие вакцинацию Превенаром. Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от возрастного периода (1—2 года, 2—3 года, 3—4 года, 4—5 лет). **Результаты:** проведение специфической профилактики пневмококковой инфекции вакциной Превенар-13 у детей первых 4 лет жизни эффективно снижает заболеваемость внебольничной пневмонией в 7,6 раза, острым отитом — в 8,5 раз. Было выявлено статистически значимое снижение заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом в каждой возрастной подгруппе привитых, по сравнению с соответствующими подгруппами непривитых. **Заключение:** проведение специфической профилактики пневмококковой инфекции 13-валентной вакциной Превенар у детей первых четырех лет жизни, согласно календарю, прививок эффективно снижает заболеваемость внебольничной пневмонией (на 87 %) и острым отитом (на 42,8 %). Эффективность применения вакцины прослеживалась во всех возрастных подгруппах. В случаях развития у привитого ребенка острого отита снижает риск развития тяжелых форм и осложнений заболевания. Анализ течения поствакцинального периода свидетельствует о высоком уровне безопасности и хорошей переносимость вакцины.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, пневмококковая инфекция у детей, 13-валентная вакцина Превенар.

Для цитирования: Пыркова С.А., Воронина Л.П., Кузин М.Э., Черепова В.В., Полунина Е.А. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):49-56. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-49-56.

Контактное лицо: Екатерина Андреевна Полунина, gilti2@yandex.ru.

Analysis of the incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children during the first four years of life in different age groups vaccinated with pneumococcal 13-valent vaccine Prevenar

S.A. Pyrkova[1,2], L.P. Voronina[3], M.E. Kuzin[1,2], V.V. Cherepova[2], E.A. Polunina[3]

[1]Samara State Medical University, Samara, Russia
[2]Samara city clinical hospital № 15 of the Promyshlennogo rayona, Samara, Russia
[3]Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Objective: to analyze the incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children during the first four years of life in different age groups vaccinated with pneumococcal 13-valent vaccine Prevenar. **Materials and methods:** medical records of 590 children aged 1 to 5 years were analyzed. All subjects were divided into 2 groups. The first group consisted of vaccinated children (n = 490), born in 2014, and vaccinated against pneumococcal 13-valent vaccine Prevenar. The second group

consisted of unvaccinated children (n = 100) born in 2013 and not vaccinated. Each group was divided into subgroups depending on the age period (1—2 years, 2—3 years, 3—4 years, 4—5 years). **Results:** it is established that the conduct of specific prophylaxis of pneumococcal infection vaccine Prevenar-13 in children during the first 4 years of life effectively reduces the incidence of community-acquired pneumonia (in 7,6 times) and acute otitis media (in 8,5 times). The effectiveness of the vaccine was observed in all age groups. In cases of development of an inoculated child acute otitis reduces the risk of severe forms and complications of the disease. Analysis of the course of the post-vaccination period indicates a high level of safety and good tolerability of the vaccine. **Conclusion:** Implementation of specific prophylaxis of pneumococcal 13-valent vaccine Prevenar in children during the first four years of life according to the calendar of vaccination effectively reduces the incidence of community-acquired pneumonia (87 %) and acute otitis media (42,8 %) in all age subgroups. In cases of development of an inoculated child acute otitis reduces the risk of severe forms and complications of the disease. Analysis of the course of the post-vaccination period indicates a high level of safety and good tolerability of the vaccine.

Key words: vaccination, pneumococcal infection in children, 13-valent vaccine – Prevenar.

For citation: Pyrkova S.A., Voronina L.P., Kuzin M.E., Cherepova V.V., Polunina E.A. Analysis of the incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children during the first four years of life in different age groups vaccinated with pneumococcal 13-valent vaccine Prevenar. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):49-56. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-49-56.

Corresponding author: Polunina Ekaterina Andreevna,e-mail: gilti2@yandex.ru.

Введение

Инфекции респираторного тракта в настоящее время занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского населения [1,2,3].

Одним из основных возбудителей муконазальных тяжелых форм инфекций является Streptococcus pneumoniae — условно-патогенный микроорганизм. В норме носителями одного или нескольких типов пневмококков являются от 5 до 70 % людей. К настоящему времени выделено более 90 различных серотипов (иммунологических вариантов) пневмококков, все они потенциально патогенны [4].

Самая высокая заболеваемость тяжелыми пневмококковыми инфекциями регистрируется у детей в возрасте до 5 лет и среди пожилых людей (старше 65 лет). Именно в этих возрастных группах, грипп и пневмонии занимают первое место как причина смерти среди всех инфекций и 5-е место среди всех причин смерти [5]. В РФ на внебольничную пневмококковую пневмонию приходится от 15 до 76 % этиологически расшифрованных случаев у взрослых и до 94 % у детей [6]. Согласно статистике США, пневмококковый отит является самой частой причиной снижения слуха у детей, не привитых против пневмококковой инфекции. Практически каждый ребенок до возраста 5 лет один или больше раз переносит острый средний отит, который является основной причиной назначения антибиотиков у детей в возрасте до 4 лет [7].

Перспективным подходом к решению проблемы широкого распространения инфекций респираторного тракта у детей является специфическая профилактика против пневмококка. Опыт применения конъюгированных пневмококковых вакцин в России, а также мировой опыт, отраженный в позиции ВОЗ, убедительно свидетельствует об их высокой защитной эффективности. Благодаря их применению в настоящее время наметилась тенденция к снижению высокой частоты тяжелого течения муконазальных форм пневмококковых инфекций (отитов, гайморитов, синуситов, пневмонии) и значительной опасности ее массового распространения среди всего населения [8, 9].

Цель исследования — провести анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар.

Материалы и методы

Были проанализированы медицинские карты 590 детей в возрасте с 1 до 5 лет, обследуемых на базе ГБУЗ СО «Самарской городской клинической поликлиники №15 Промышленного района». Всех обследуемых разделили на две группы. Первую группу составили привитые дети (n = 490), рождённые в 2014 г. и вакцинированные против пневмококка 13-валентной вакциной Превенар. Вторую группу составилинепривитые дети (**n = 100), родившие**ся в 2013 г. и не получившие вакцинацию Превенаром. Каждая группа была разделена на четыре подгруппы в зависимости от возрастного периода (табл.1).

Критерии включения в исследование: доношенные дети, родившиеся в период 2013-2015 гг. Критерии невключения в исследование — наличие хронических заболеваний, которые могли быть причиной медицинского отвода от прививок. Характеристика обследуемых в зависимости от наличия сопутствующей патологии представлена в табл. 1.

Вакцинацию против пневмококковой инфекции вакциной Превенар у пациентов группы привитых осуществляли по рекомендованным схемам с учетом возраста ребенка на момент начала иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. №125н. двукратно с интервалом не менее 2 месяцев и ревакцинацией в 15 мес., или двукратно с интервалом от 2 мес. Контроль состояния привитого ребенка осуществлялся в течение 3—4 дней после иммунизации. Анализ течения поствакцинального периода показал, что 97,8 % (479 чел.) детей перенесли вакцинацию бессимптомно.

Таблица / *Table 1*

Количество обследуемых в подгруппах в зависимости от возрастного периода
Number of subjects in subgroups depending on the age period

Возраст, лет / *Age, year*	Привитые / *Vaccinated* (n=490)	Непривитые / *Unvaccinated* (n=100)
1-2, n	121 (25 %)	24 (24 %)
2-3, n	133 (27 %)	28 (28 %)
3-4, n	127 (26 %)	23 (23 %)
4-5, n	109 (22 %)	25 (25 %)

Примечание: по процентному распределению в зависимости от возрастного периода обследуемые группы были сопоставимы.
Note: *According to the percentage distribution depending on the age period, the studied groups were comparable.*

Таблица / *Table 2*

Характеристика обследуемых в зависимости от наличия сопутствующей патологии
Characteristics of the subjects depending on the presence of comorbidity

Сопутствующая патология/ *Concomitant pathology*	Привитые / *Vaccinated* (n=490)	Непривитые / *Unvaccinated* (n=100)
Аллергические заболевания / *Allergic disease*, n	78 (16 %)	9 (9 %)
Неврологические заболевания / *Neurological disease*, n	49 (10 %)	16 (16 %)
ЛОР-патология / *ENT pathology*, n	19 (4 %)	2 (2 %)
Соматические заболевания / *Somatic disease* (гипотрофия / *hypotrophy*, рахит / *rickets*), n	19 (4 %)	7 (7 %)
Пульмонологические заболевания / *Pulmonological diseases* (бронхолегочная дисплазия / *broncho pulmonary dysplasia*, бронхиальная астма / *bronchial asthma*), n	10 (2 %)	2 (2 %)
Кардиологическая патология / *Cardiovascular disease* (врожденные пороки сердца / *congenital heart disease*), n	-	2 (2 %)
Всего / *In total*	372 (76 %)	75 (75 %)
Более одной сопутствующей патологии / *More than one concomitant pathology*, n	196 (40 %)	37 (37 %)
Безсопутствующейпатологии / *Without concomitant pathology*, n	117 (24 %)	25 (25 %)

Примечание: по наличию сопутствующей патологии обследуемые группы были сопоставимы.
Note: *according to the presence of concomitant pathology, the examined groups were comparable.*

Диагноз внебольничная пневмония был установлен врачом-педиатром на основе жалоб, анамнеза, объективных, лабораторных и рентгенологических данных, с учетом клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония у детей» 2015 г. Диагноз острый отит был установлен врачом-педиатром и врачом оториноларингологом на основе жалоб, анамнеза, объективных, лабораторных данных, результатов отоскопии с учетом клинических рекомендаций «Острый средний отит» 2016 г.

Наблюдение за обследуемымииз группы привитых проводилось в течение 12 мес. после вакцинации.

Проведение представленного исследования одобрено региональным независимым биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицин-

ский университет» Минздрава России протокол №3 от 13.02.2019 г. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 12.0» (StatSoft, Inc., США). Для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат (c^2) Пирсона. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05. Показатель заболеваемости человек - время (показатель плотности инцидентности, PtR) рассчитывался по формуле: PtR = N/ЧЧЛ* 1000 (‰), где N — число новых случаев болезни за период наблюдения в группе, ЧЧЛ - число человеко-лет наблюдения. Для оценки профилактической эффективности вакцинации использовался коэффициент эффективности (Е) и индекс эффективности (К), которые рассчитывались по формулам: K = b/a и E=100*(b-a)/ b (%), где b — заболеваемость среди невакцинированных, а — заболеваемость среди вакцинированных.

Результаты

Было установлено, что внебольничную пневмонию до вакцинации перенесли 2 % (10 чел.) обследуемых из группы привитых и 3 % (3 чел.) обследуемых из группы непривитых, причем различия были статистически не значимы (c^2) с попр.Йетса = 0,03; df = 1p = 0,874).

После проведения вакцинации в группе привитых общие поствакцинальные реакции слабой силы в виде повышения температуры тела до 37,5 – 37,7 ^{0}C имели 2,2 % (11 чел.) детей. Местных реакций не отмечено ни у одного ребёнка. Состояние здоровья матерей в обеих группах

Таблица / *Table 3*

Результаты анализа заболеваемости внебольничной пневмонией у обследуемых в зависимости от возрастного периода

The results of the analysis of the incidence of community-acquired pneumonia in the subjects depending on the age period

Возраст, лет / *Age, year*	Количествопациентов / *Number of patients*, n	Абсолютное количество случаев заболевания внебольничной пневмонией / *Absolute number of cases of community-acquired pneumonia*, n (%)	Заболеваемость / *Morbidity*, ‰
Привитые / *Vaccinated* (n=490)			
1-2	121	2 (1,6)	16,5
2-3	133	1 (1,3) p_1=0,941	7,5 p_1=0,112
3-4	127	0	0
4-5	109	0	0
Итого	490	3 (0,6)	6,1
Непривитые / *Unvaccinated* (n=100)			
1-2	24	4 (17) p_4=0,011	166,6 p_4<0,001
2-3	28	6 (21) p_1=0,991; p_4<0,001	214,2 p_4<0,001; p_1=0,024
3-4	23	6 (26%) p_1=0,774; p_2=0,988	260,8 p_1<0,001; p_2=0,057
4-5	25	7 (28%) p_1=0,672; p_2=0,903; p_3=0,841	280,0 p_1<0,001; p_2=0,008; p_3=0,445
Итого	100	23 (23%) p_4<0,001	230,0 p_4<0,001

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 1 —2 лет в соответствующей группе исследования; p_2 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 2—3 лет в соответствующей группе исследования; p_3 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 3—4 года в соответствующей группе исследования; p_4 — уровень статистической значимости различий с группой привитых.

Note: *p_1 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 1-2 years of age in the corresponding study group; p_2 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 2-3 years of age in the corresponding study group; p_3 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 3-4 years of age in the corresponding study group; p_4 is the level of statistical significance of differences with the group of vaccinated.*

детей, включенных в исследование, было сопоставимо.

По результатам анализа заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом после вакцинации, было выявлено, что в группе привитых после вакцинации за период наблюдения было диагностировано только 3 случая (0,6 %) внебольничной пневмонии (табл. 3).

Рассчитанный показатель заболеваемости внебольничной пневмонией составил в подгруппе в возрасте 1—2 лет 16,5 ‰, а в подгруппе в возрасте 2—3 лет — 7,5 ‰. (p=0,112).

Среди непривитых детей в каждой возрастной подгруппе были выявлены случаи внебольничной пневмонии. По абсолютному количеству выявленных случаев внебольничной пневмонии все возрастные подгруппы были сопоставимы. Однако при анализе заболеваемости в каждой возрастной подгруппе в группе непривитых детей отмечалось статистически значимое увеличение заболеваемости: в подгруппе в возрасте 2—3, 3—4 и 4—5 лет, по сравнению с подгруппой в возрасте 1—2 лет ($p = 0,024$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), в подгруппе в возрасте 4—5 лет, по сравнению с подгруппой в возрасте 2—3 лет ($p = 0,008$). При этом по заболеваемости подгруппа в возрасте 2—3 и 3—4 лет, а также в возрасте 3—4 и 4—5 лет были сопоставимы.

По сравнению с группой привитых, среди непривитых наблюдалось статистически значимое увеличение как абсолютного количества пациентов с внебольничной пневмонией ($p < 0,001$), так и показателя заболеваемости

Таблица / *Table 4*

Результаты анализа заболеваемости острым отитом у обследуемых в зависимости от возрастного периода
The results of the analysis of the incidence of acute otitis media in subjects depending on the age period

Возраст, лет / *Age, year*	Количествопациентов / *Number of patients*, n	Абсолютное количество случаев заболевания острым отитом/ *Absolute number of cases of a cute otitis media*, n (%)	Заболеваемость / *Morbidity*, ‰
Привитые / *Vaccinated* (n=490)			
1-2	121	11 (9,1)	90,9
2-3	133	9 (6,8) p_1=0,526	67,6 p_1=0,079
3-4	127	7 (5,5) p_1=0,444; p_2=0,89	55,1 p_1=0,004;p_2=0,255
4-5	109	1 (0,92) p_1=0,019;p_2=0,062;p_3=0,128	9,1 p_1<0,001; p_2<0,001;p_3<0,001
Итого	490	28 (5,7)	57,1
Непривитые / *Unvaccinated* (n=100)			
1-2	24	14 (58,3) p_4<0,001	583,3 p_4<0,001
2-3	28	16 (57,1) p_1=0,964; p_4<0,001	571,4 p_1=0,024; p_4<0,001
3-4	23	11 (47,8) p_1=0,689; p_2=0,712; p_4<0,001	478,2 p_1=0,009; p_2=0,02; p_4<0,001
4-5	25	8 (32%) p_1=0,252; p_2=0,375 p_3=0,642; p_4<0,001	320,0 p_1<0,001;p_2<0,001; p_3<0,001; p_4<0,001
Итого	100	49 (49 %) p_4<0,001	490,0 p_4<0,001

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 1 —2 лет в соответствующей группе исследования; p_2 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 2—3 лет в соответствующей группе исследования; p_3 — уровень статистической значимости различий с подгруппой в возрасте 3—4 года в соответствующей группе исследования; p_4 — уровень статистической значимости различий с группой привитых.

Note: *p_1 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 1-2 years of age in the corresponding study group; p_2 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 2-3 years of age in the corresponding study group; p_3 is the level of statistical significance of differences with the subgroup of 3-4 years of age in the corresponding study group; p_4 is the level of statistical significance of differences with the group of vaccinated.*

внебольничной пневмонией ($p < 0,001$). При сопоставлении показателей в возрастных подгруппах в группе непривитых наблюдалось статистически значимое увеличение как абсолютного количества пациентов, так и заболеваемости внебольничной пневмонией в каждой возрастной подгруппе, по сравнению с соответствующими подгруппами группы привитых.

Заболеваемость внебольничной пневмонией в группе привитых была, в среднем, в 7,6 раза меньше. Индекс эффективности вакцинации составил 7,6 %, то есть привитые болеют пневмониями в 7,6 раз меньше. Коэффициент эффективности вакцинации в отношении пневмонии составил 87 %.

За период наблюдения в группе привитых было зарегистрировано 28 случаевзаболевания острым отитом, что составило 5,7 % (табл. 4).

В группе привитых отмечалось уменьшение абсолютного количества случаев заболевания в подгруппах детей более старшего возраста, однако статистически значимое уменьшение прослеживалось только в подгруппе в возрасте 4—5 лет, по сравнению с подгруппой в возрасте 1—2 лет ($p = 0,019$). При анализе заболеваемости острым отитом в возрастных подгруппах среди привитых детей было установлено статистически значимое снижение заболеваемости в подгруппе в возрасте 3—4 лет, по сравнению с подгруппой в возрасте 1—2 лет ($p = 0,004$) и в подгруппе в возрасте 4—5 лет, по сравнению со всеми возрастными подгруппами ($p < 0,001$). Во всех случаях диагностирована катаральная форма отита, осложнений не отмечалось, госпитализация не потребовалась ни одному ребенку. Антибактериальную терапию получали 18 детей.

В группе непривитых за весь период наблюдения зарегистрировано 49 случаев (49 %) острого отита, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем в группе привитых.

Абсолютное количество случаев заболевания острым отитом было сопоставимо во всех возрастных подгруппах, однако, наблюдалось статистически значимое снижение показателя заболеваемости с увеличением возраста пациентов. В 11 случаях диагностирована гнойная форма. Антибактериальная терапия использовалась у 41 пациента.

При проведении межгрупповых сравнений наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение абсолютного количества случаев заболевания острым отитом и статистически значимое ($p<0,001$) снижение заболеваемости в соответствующих возрастных подгруппах у привитых, по сравнению с непривитыми. Заболеваемость острым отитом в группе привитых была в среднем 8,5 раза меньше. Индекс эффективности вакцинации составил 1,8 %. Коэффициент эффективности вакцинации в отношении заболеваемости отитами — 42,8 %.

Обсуждение

В настоящее времяэ ффективность профилактики заболеваний вызываемых Streptococcus pneumoniae пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной Превенар не вызывает сомнений, о чем свидетельствует большое количество исследований проведенных отечественными и зарубежными авторами. Представляет интерес проведение анализа заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом после вакцинации у обследуемых в зависимости от возрастного периода, так как в современной литературе представлено незначительное количество исследований, посвященных данному вопросу [10, 11].

По результатам анализа полученных данных, наиболее высокая заболеваемость внебольничной пневмонией среди привитых детей была зарегистрирована у детей в возрасте 1—2 лет, а у детей в возрасте 3—4 и 4—5 лет не было выявлено случаев внебольничной пневмонии, что подтверждает представленные в литературе данные о том, что эффект вакцинации зависит от своевременного начала и соблюдения схемы иммунизации. Так Харит С.М. (2016) с соавторами в своемисследовании, изучая частоту случаев острой респираторной инфекцией, отита и пневмоний у детей первых 3 лет жизни в зависимости от времени, когда они были привиты установили, что чем раньше начало вакцинации, тем больше снижение количества случаев внебольничной пневмонии и отита у детей [12]. Что также подтверждается результатами нашего исследования. Среди непривитых детей самая высокая заболеваемость внебольничной пневмонией была в подгруппах детей в возрасте 3—4 и 4—5 лет (280 ‰ и 260,8 ‰ соответственно). Анализ заболеваемости острым отитом показал, что у непривитых детей во всех возрастных группах заболеваемость была статистически значимо выше, чем у привитых детей. Самая высокая заболеваемость острым отитом в группе привитых наблюдалась у детей в возрасте 1—2 лет, а у детей более старшего возраста была установлена тенденция к уменьшению заболеваемости, что, как и в случае с внебольничной пневмонией, связано с накопительным эффектом вакцинации [13,14]. У непривитых детей самая высокая заболеваемость острым отитом была представлена в подгруппе в возрасте 1—2 лет. Стоит отметить, что по результатам настоящего исследования коэффициент эффективности вакцинации в отношении пневмонии составил 87 % и 42,8 % в отношении заболеваемости отитами, при этом у привытых детей при возникновении острого отита регистрировались более легкие формы заболевания, чему непривитых детей.

Заключение

Проведение специфической профилактики пневмококковой инфекции 13-валентной вакциной Превенар у детей первых четырех лет жизни, согласно календарю прививок, эффективно снижает заболеваемость внебольничной пневмонией (на 87 %) и острым отитом (на 42,8 %). Эффективность применения вакцины прослеживалась во всех возрастных подгруппах. В случаях развития у привитого ребенка острого отита снижает риск развития тяжелых форм и осложнений заболевания. Анализ течения поствакцинального периода свидетельствует о высоком уровне безопасности и хорошую переносимость вакцины.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко Н.А., Гаврилов Т.А., Хакимов М.И, Казанова В.Б., Васильева Е.И., Ботвинкин А.Д. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*.- 2019. – Т.18. - №1. – С. 96-104. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104
2. Гапархоева З.М., Башкина О.А., Селиверстова Е.Н. Сравнительная характеристика триггерных механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом. // *Казанский медицинский журнал*. - 2016. - Т. 97. - №1. - С. 66-69.doi:10.17750/KMJ2016-66
3. Бабаченко И.В., Самодова О.В., Анохин В.А., Михайлова Е.В., Богданова А.В., Евдокимов К.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни. // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т. 10. -№3. – С. 70-76. doi.10.22625/2072-6732-2018-10-3-70-76
4. Смирнова А.О. Методы идентификации Streptococcus pneumoniae и характеристика его серотиповой принадлежности. // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2017. – Т. 31. – №. 9. – С. 8-10.
5. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., Лазарева А.В., Катосова Л.К. и др. Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2015. - Т. 14. - №. 2. - С. 246-255. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1293
6. Муравьев А.А., Козлов Р.С., Лебедева Н.Н. Эпидемиология серотипов S. pneumoniae на территории Российской Федерации. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2017. -Т. 19. № 3. - С. 200-206.
7. Tong S., Amand C., Kieffer A., Kyaw M.H. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. // *BMC Health Serv Res*. - 2018. –Vol. 18. - № 1. –P. 318. doi: 10.1186/s12913-018-3139-1.
8. Федосеенко М.В., Карнеева О.В., Галицкая М.Г., Поляков Д.П., Гайворонская А.Г. Острый средний отит у детей. Современный взгляд на проблему. Возможности вакцинопрофилактики. // *Педиатрическая фармакология*. – 2008. – Т. 5, № 4. -С. 25-29.
9. Grant L.R., Hammitt L.L., O'Brien S.E., Jacobs M.R., Donaldson C., Weatherholtz R.C. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians. // *Pediatr. Infect. Dis. J*. - 2016. - Vol. 35. - № 8. - P. 907–914. doi: 10.1097/INF.0000000000001207
10. Jallow S., Madhi S.A., Madimabe R., Sipambo N., Violari A., Kala U. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among children with underlying medical conditions. // *Vaccine*.-2017. – Vol. 35. - № 34. –P. 4321-4329. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.081.
11. Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л. В., Костинов М.П. Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2018. – Т. 17. - № 2 (99). – С.65-69. doi:10.24411/2073-3046-2018-10009
12. Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., Фролова Е.Я., Рулёва А.А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у де-

REFERENCES

1. Kravchenko NA, Gavrilov TA, Khakimov MI Kazanova VB, Vasil'eva EI, Botvinkin AD. The Experience of a Comparative Analysis of the Incidence of Pneumonia and Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract after the Introduction of a System of Epidemiological Monitoring of Pneumonia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):96-104. (in Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104
2. Gaparkhoeva ZM, Bashkina OA, Seliverstova EN. Comparative characteristics of bronchial obstruction formation trigger mechanisms in children with bronchial asthma and recurrent obstructive bronchitis. *Kazan medical journal*. 2016;97(1):66-69. (in Russ.). doi:10.17750/KMJ2016-66
3. Babachenko IV, Samodova OV, Anokhin VA, Mikhaylova EV ,Bogdanova AV, EvdokimovKV, et al.Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children the first year of life. *Journal Infectology*. 2018;10(3):70-76. (in Russ.). doi.10.22625/2072-6732-2018-10-3-70-76
4. Smirnova AO. Identification methods of streptococcus pneumoniae and description its serotype belonging. *Journal Adnvancesin Chemistry and Chemical Technology*. 2017;31(9):8-10. (in Russ.).
5. Lazareva MA, Kulichenko TV, Alyab'eva NM, Ponomarenko OA, Lazareva AV, Katosova LK, et al. Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Orphans, Preschool Children and Unorganized Children under 5 Years. *Current Pediatrics*. 2015;14(2):246-255. (in Russ.). doi: 10.15690/vsp.v14i2.1293
6. Murav'ev AA, Kozlov RS, Lebedeva NN. Epidemiology of S. pneumoniae serotypes in the Russian Federation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;19(3):200-206. (in Russ.).
7. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):318. doi: 10.1186/s12913-018-3139-1.
8. Fedoseenko MV, Karneeva OV, Galitskaya MG, Polyakov DP, Gayvoronskaya AG. Acute otitis media among children. Modern approach to the problem. Vaccine prevention opportunities. *Pediatric pharmacology* 2008;5(4):25-29. (in Russ.).
9. Grant LR, Hammitt LL, O'Brien SE, Jacobs MR, Donaldson C, Weatherholtz RC, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2016;35(8):907–914. doi: 10.1097/INF.0000000000001207
10. Jallow S, Madhi SA, Madimabe R, Sipambo N, Violari A, Kala U. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among children with underlying medical conditions. *Vaccine*. 2017;35(34):4321-4329. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.081.
11. Zubova ES, Semerikov VV, Sofronova LV, Kostinov MP. Assessment of Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of Prevenar-13 in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2018;17(2(99)):65-69. (in Russ.). doi:10.24411/2073-3046-2018-10009
12. Kharit SM, Fridman IV, Pavlyukova AN, FrolovaEYa, Ruleva AA. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):443-447. (in Russ.).
13. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valentpneumococcalconjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31. (in Russ.).doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.112.

тей раннего возраста. // *Педиатрическая фармакология.* – 2016. – Т. 13, № 5. - С. 443-447.
13. Miller E., Andrews N.J., Waight P.A., Slack M.P., George R.C. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valentpneumococcalconjugate vaccine. // *Vaccine*. – 2011. – Т. 29, № 49. – P. 9127-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.112.
14. Zhou X., de Luise C., Gaffney M., Burt C.W., Scott D.A., Gatto N., et al. National impact of 13-valentpneumococcalconjugate vaccine on ambulatory care visits forotitismedia in children under 5 years in the United States. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 119. - P. 96-102. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.01.023.

14. Zhou X, de Luise C, Gaffney M, Burt CW, Scott DA, Gatto N, et al. National impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on ambulatory care visits for otitis media in children under 5 years in the United States. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 2019;119:96-102. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.01.023.

Информация об авторах

Пыркова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; заместитель главного врача по детству, Самарская городская клиническая поликлиника № 15 Промышленного района, Самара, Россия. ORCID 0000-0002-8048-9947. E-mail: doktorsvetlana@inbox.ru.

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID 0000-0002-2395-745X. E-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Кузин Максим Эдуардович, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; врач-педиатр участковый, Самарская городская клиническая поликлиника № 15 Промышленного района, Самара, Россия. ORCID 0000-0003-4656-3995. E-mail: kkide@yandex.ru.

Черепова Виктория Валерьевна, врач-педиатр участковый, Самарская городская клиническая поликлиника № 15 Промышленного района, Самара, Россия. ORCID 0000-0003-1753-5194. E-mail: D5718@yandex.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilti2@yandex.ru.

Information about the authors

Svetlana A. Pyrkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Associate Professor at the Department of hospital Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russia; Deputy chief physician for childhood in Samara city clinical hospital № 15 of the Promyshlennogo rayona, Samara, Russia. ORCID 0000-0002-8048-9947. E-mail: doktorsvetlana@inbox.ru.

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of internal diseases of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0002-2395-745X. E-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Maksim E. Kuzin, resident of the Department at the Department of hospital Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russia; primary care pediatrician in Samara city clinical hospital № 15 of the Promyshlennogo rayona, Samara, Russia. ORCID 0000-0003-4656-3995. E-mail: kkide@yandex.ru.

Viktoriya V. Cherepova, primary care pediatrician in Samara city clinical hospital № 15 of the Promyshlennogo rayona, Samara, Russia ORCID 0000-0003-1753-5194. E-mail: D5718@yandex.ru.

Ekaterina A. Polunina, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of internal medicine Department of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia ORCID 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilti2@yandex.ru.

Получено / Recived: 14.04.2019
Принято к печати / Accepted: 20.05.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.921:314.4:614.4:528.9:911.375
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-57-61

Использование геоинформационных систем для оперативного эпидемиологического анализа заболеваемости гриппом на территории г. Ростова-на-Дону, в том числе при проведении массовых мероприятий

С.С. Слись[1], Е.В. Ковалев[1], С.А. Ненадская[1], А.С. Водопьянов[2], Л.В. Лялина[3]

[1]Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия
[2]Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия
[3]Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценка пространственного распространения гриппа в условиях мегаполиса и создание геоинформационной системы (далее — ГИС) «Грипп Ростов-на-Дону», содержащая данные о местах регистрации случаев заболевания. **Материалы и методы:** использованы статистические данные по заболеваемости гриппом на основе первичных и окончательных донесений, ПЦР исследований. Геокодирование адресов проводили с использованием сервисов Nominatum и Спутник. Для разработки ГИС применяли бесплатное программное обеспечение QGIS версии 3.2.2. В качестве картографической основы использовали карты сообщества OpenStreetmap. **Результаты:** построение вариограмм («тепловых карт») выявило формирование нескольких территорий риска («эпидемиологических пятен»), границы которых не совпадают с границами административных районов города. **Выводы:** проведенный анализ показал, что распространение каждого из субтипов вируса гриппа А на территории г. Ростова-на-Дону в сезон 2018-2019 гг. имеет особенности. Показано, что в условиях мегаполиса проведение пространственного анализа, проводимого без учета административных границ, дает более точные результаты по сравнению с традиционным районированием.

Ключевые слова: геоинформационные системы, грипп, субтипы, эпидемиологическое пятно

Для цитирования: Слись С.С., Ковалев Е.В., Ненадская С.А., Водопьянов А.С., Лялина Л.В., Использование геоинформационных систем для оперативного эпидемиологического анализа заболеваемости гриппом на территории г. Ростова-на-Дону, в том числе при проведении массовых мероприятий. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):57-61. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-57-61

Контактное лицо: Сергей Сергеевич Слись, serzh.slis@mail.ru.

The usage of geographic information systems for operational epidemiological analysis of influenza incidence in the territory of Rostov-on-Don including mass events

S.S. Slis'[1], E.V. Kovalev[1], S.A. Nenadskaya[1], A.S. Vodop'yanov[2], L.V. Lyalina[3]

[1]Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia
[3]Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Objective: the assessment of spatial distribution of influenza in the metropolis and creation of the geographic information system (hereinafter – GIS) « Influenza: Rostov-on-Don «, containing data on places of case registration. **Materials and methods:** statistical data on influenza cases based on primary and final reports, PCR studies were used. Geocoding of addresses was performed using the servers Nominatum and the Satellite. For development of GIS we used free software QGIS version 3.2.2. As the cartographic basis OpenStreetMap community maps were used. **Results:** construction of variograms («heat maps») revealed the formation of several risk areas («epidemiological spots»), the boundaries of which do not coincide with the boundaries of the administrative districts of the city. **Conclusions:** the analysis showed that distribution of each of the subtypes of influenza A virus in the territory of Rostov-on-Don in the 2018-2019 season has specific features. We showed that in conditions of the megalopolis the spatial analysis which was carried out without taking into account the administrative boundaries provided more accurate results in comparison with traditional zoning.

Key words: geoinformation systems, influenza, subtypes, epidemiological spot.
For citation: Slis' S.S., Kovalev E.V., Nenadskaya S.A., Vodop'yanov A.S., Lyalina L.V., Usage of geographic information systems for operational epidemiological analysis of influenza incidence in the territory of Rostov-on-Don including mass events. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):57-61. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-57-61
Corresponding author: Sergey S. Slis, serzh.slis@mail.ru.

Введение

Актуальность гриппа как медико-социальной проблемы не вызывает сомнения, в настоящее время ВОЗ определяет его как одну из самых массовых болезней [1]. В связи с этим большое значение приобретает оперативная оценка текущей эпидемиологической ситуации, с прогнозированием возможного развития эпидемий.

Первые попытки моделирования эпидемий гриппа в нашей стране были предприняты еще в 70-х гг. прошлого века [2]. Использование математической модели Л.А. Рвачева позволило дать довольно точный прогноз ежедневной заболеваемости гриппом для крупных городов и предсказать время развития пика эпидемии [3].

Развитие современных ГИС открывает новые возможности для пространственного анализа распространения различных заболеваний, в том числе и гриппа. Актуальным является использование компьютерного анализа для выявления факторов риска развития эпидемических осложнений при этой инфекции. Так использование ГИС для анализа связи климатических факторов с заболеваемостью гриппом в провинции Чиангмай на севере Таиланда позволила установить временную и пространственную корреляцию между сезонами осадков и вспышками гриппа в средней и северной частях провинции [4].

Изучение пространственного расположения очагов инфекции может иметь большое значение для планирования противоэпидемических мероприятий. Так картографирование и компьютерное моделирование с помощью кригинга мест регистрации гриппа H7N9 в Китае позволило установить, что одной из основных мер борьбы является именно вакцинация домашней птицы [5].

В связи с этим цель настоящего исследования состояла в разработке ГИС, содержащей данные по заболеваемости гриппом, и оценке эпидемических осложнений по гриппу в г. Ростове-на-Дону в 2019 г.

Материалы и методы

В качестве первичного источника данных использованы статистические данные по заболеваемости гриппом на основе первичных и окончательных донесений, ПЦР исследований, поступившие в Управление Роспотребнадзора по Ростовской области. Геокодирование адресов проводили с использованием сервисов Nominatum и Спутник. Для разработки ГИС применяли бесплатное программное обеспечение QGIS версии 3.2.2. В качестве картографической основы использовали карты сообщества OpenStreetmap.

Результаты

Первый этап работы состоял в геокодировании мест проживания заболевших гриппом и нанесении на карту первичной информации. При этом каждый случай регистрации гриппа был представлен в виде точки на электронной карте. Одним из удобных для визуального анализа является метод выявления «эпидемиологических пятен» — пространственного расположение случаев заболевания за анализируемый период времени [6,7]. С этой целью были построены различные вариограммы, отражающие плотность регистрации случаев заболевания («тепловые карты»). Существенной проблемой при анализе заболеваемости может являться несовпадение мест регистрации заболевания и истинного места заражения. Однако, на наш взгляд, именно оценка плотности регистрации случаев заболевания по сравнению с простым учетом заболевших позволяет решить эту проблему, так как при таком методе анализа единичные выпадающие из общей тенденции случаи просто не будут учтены при расчете.

Обсуждение

Обращает на себя внимание, что при проведении анализа без учета субтипа вируса места регистрации случаев заболеваний были равномерно распределены в восьми районах города. Иная картина наблюдалась при проведении анализа по каждому субтипу в отдельности. Так грипп A(H3N2) сформировал два «эпидемиологических пятна» — в центральном (Кировском) районе города и, в меньшей степени, в Ворошиловском районе (Северном жилом массиве). Для гриппа A(H1N1)pdm09 основной очаг также располагался в Кировском районе, однако было сформировано более протяженное «эпидемиологическое пятно» в Северном жилом массиве (рис. 1). Это позволило оперативно принимать Управленческие решения, а именно своевременное проведение комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение распространения заболеваемости гриппом и ОРВИ, обсуждение вопроса на заседании комиссии по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения г. Ростова-на-Дону «О неотложных мерах по профилактике гриппа и ОРВИ на территории г. Ростова-на-Дону» (протокол № 1 от 08.02.2019).

Традиционный анализ заболеваемости предполагает расчет показателей по административным районам города. В этом аспекте весьма интересным является оцен-

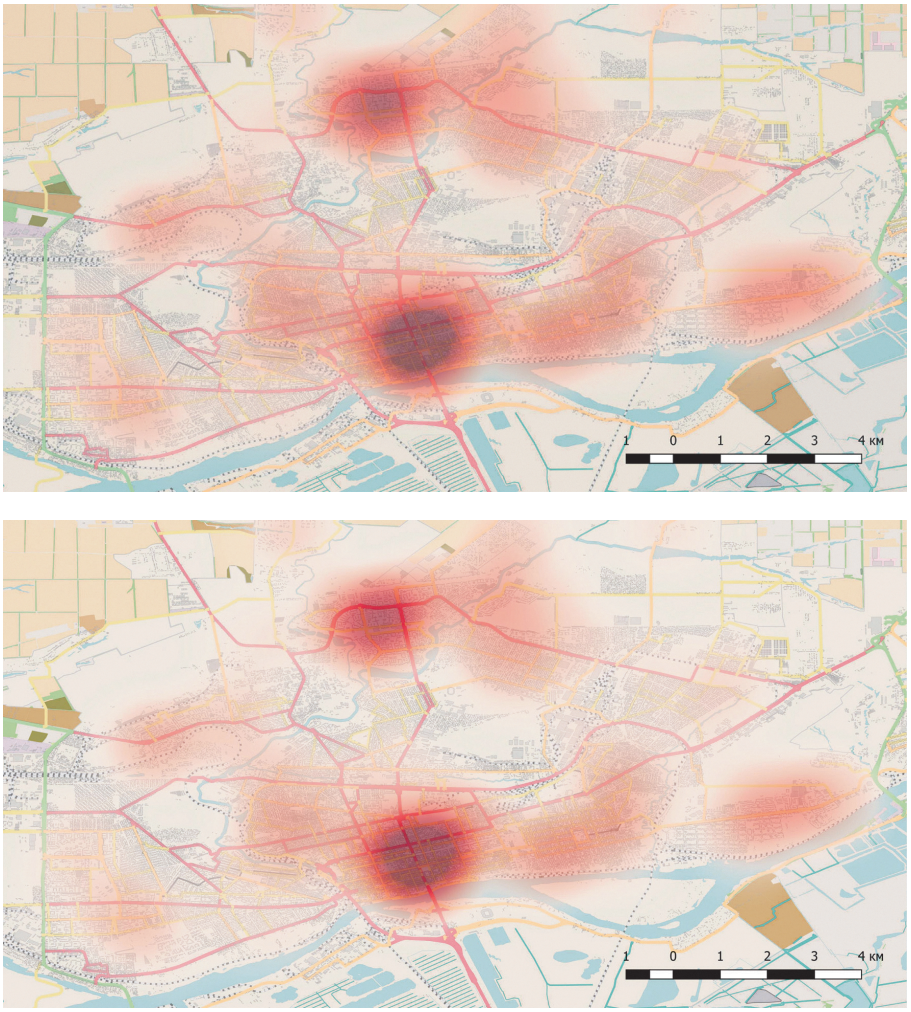


Рисунок 1. ГИС «Грипп Ростов-на-Дону» — вариограммы плотности регистрации случаев гриппа с 52 недели 2018 г. по 15 неделю 2019 г. A(H3N2) (А) и A(H1N1)pdm09 (Б).

Figure 1. GIS « Influenza: Rostov-on-Don « — variograms of registration density of influenza cases A(H3N2) (A) and A(H1N1) pdm09 (B) from the 52-th week, 2018 till the 15-th week, 2019.

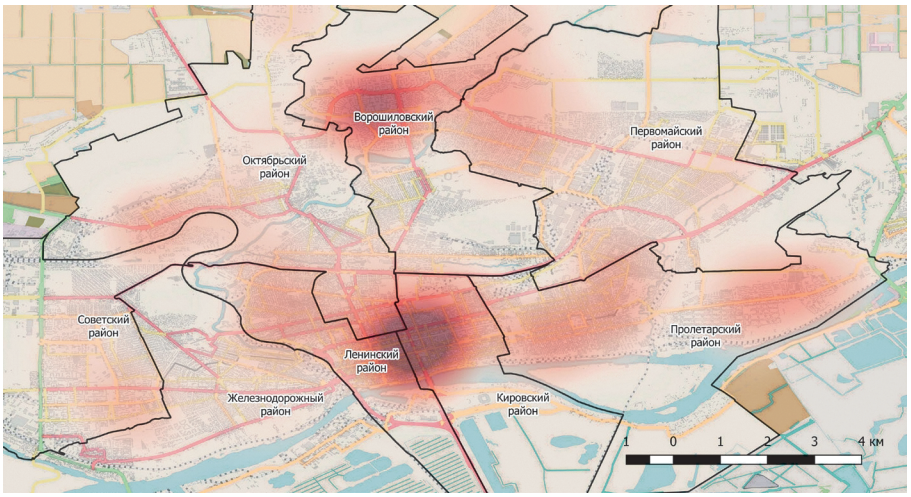


Рисунок 2. ГИС «Грипп Ростов-на-Дону» — вариограмма плотности регистрации случаев гриппа H3N2 с 52 недели 2018 г. по 15 неделю 2019 г. и административное деление г. Ростова-на-Дону.

Figure 2. GIS « Influenza: Rostov-on-Don « – the variogram of registration density of influenza cases H3N2 cases from the 52-th week, 2018 till the 15-th week, 2019 and the administrative division of Rostov-on-Don.

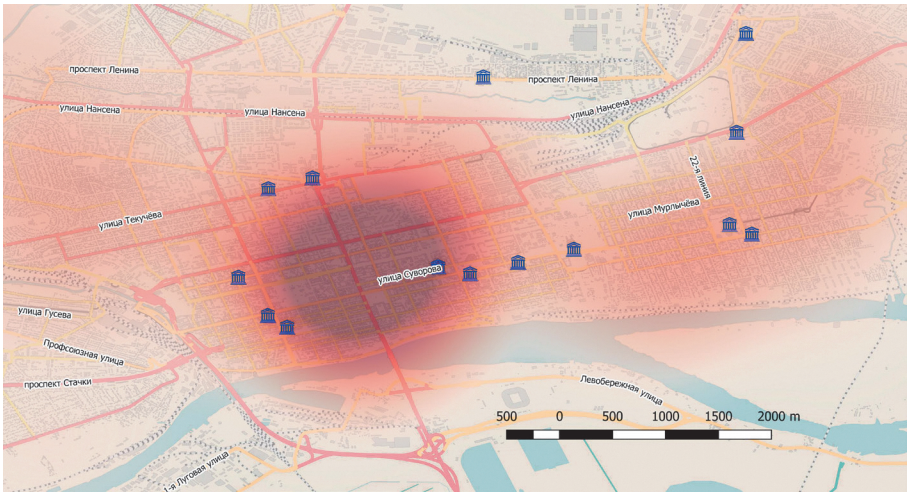


Рисунок 3. ГИС «Грипп Ростов-на-Дону» — вариограмма плотности регистрации всех случаев гриппа с 52 недели 2018 г. по 15 неделю 2019 г. и места проведения конкурсных мероприятий Восемнадцатых молодежных Дельфийских игр России.

Figure 3. GIS «Influenza: Rostov-on-Don» — the variogram of registration the density of all influenza cases from the 52-th week, 2018 till the 15-th week, 2019 and places of competitive events of the Eighteenth Youth Delphic Games of Russia.

ка построенных вариограмм относительно существующего административного деления г. Ростова-на-Дону. Эпидемиологическое пятно максимальной плотности регистрации случаев заболевания гриппом A(H3N2) расположается на границе трех районов — Ленинского, Кировского и Октябрьского. При этом в Октябрьском районе основное число случаев регистрации гриппа A(H3N2) приходится на его южную часть, в то время как основная часть этого района практически свободна от гриппа A(H3N2). Это позволяет сделать важный вывод о том, что в условиях мегаполиса пространственный анализ, проводимый без учета административных границ, дает более точные результаты по сравнению с традиционным районированием (рис. 2).

В апреле 2019 г. в Ростове-на-Дону прошли Восемнадцатые молодежные Дельфийские игры России. Нам представлялось логичным использовать созданную ГИС «Грипп — Ростов-на-Дону» для ранжирования мест проведения конкурсных мероприятий по риску заражения гриппом. Как видно из рис. 3, часть объектов находилось в непосредственной близости от «эпидемиологического пятна», в то время как другие были расположены на значительном удалении от очагов регистрации гриппа. Это позволило дифференцированно подходить к планированию противоэпидемических мероприятий и сконцентрировать усилия на наиболее проблемных участках.

Выводы

Таким образом, в ходе проведенного исследования создана ГИС «Грипп Ростов-на-Дону», отражающая пространственное распределение случаев регистрации гриппа в условиях крупного мегаполиса. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что анализ плотности расположения мест регистрации случаев инфекции более информативен, по сравнению с простым учетом мест регистрации заболеваний, что может быть полезным при планировании противоэпидемических мероприятий. Показано, что пространственный анализ распространения каждого из субтипов вируса более информативен, чем учет совокупной заболеваемости гриппом. В условиях крупного мегаполиса предпочтительным является проведение пространственного анализа без учета административного деления на районы. Использование ГИС позволяет определять наиболее проблемные участки не только в обычной практике эпидемиологического надзора, но и при проведении массовых мероприятий различных по содержанию и направленности.

ЛИТЕРАТУРА

1 *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения.* - 2012. - Вып. 90. № 4. - С. 245–320.
2. Бароян О.В., Рвачев Л.А., Иванников Ю.Г. *Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории СССР* – Москва; 1977. – 546 с.
3. Иванников Ю.Г., Огарков П.И. Опыт математического компьютерного прогнозирования эпидемий гриппа для больших территорий // *Журнал инфектологии.* – 2012. - Т. 4, № 3. - С. 101-106.
4. Nakapan S., Tripathi N.K., Tipdecho T., Souris M. Spatial diffusion of influenza outbreak-related climate factors in Chiang

REFERENCES

1 *WHO Bulletin*. 2012;90(4):245–320. (in Russ.)
2. Baroyan OV, Rvachev LA, Ivannikov YUG. *Modelirovanie i prognozirovanie epidemij grippa dlya territorii SSSR*. Moskva; 1977. (in Russ.)
3. Ivannikov YuG, Ogarkov PI. An Experience of mathematical computing Forecasting of the Influenza Epidemics for big Territory. *Zhurnal infektologii*. 2012;4(3):101-106. (in Russ.)
4. Nakapan S, Tripathi NK, Tipdecho T, Souris M. Spatial diffusion of influenza outbreak-related climate factors in Chiang Mai Province, Thailand. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2012 9(11):3824-42. doi: 10.3390/ijerph9113824.

Mai Province, Thailand // *Int J Environ Res Public Health.* – 2012. – V. 9(11). – P. 3824-42. doi: 10.3390/ijerph9113824.
5. Chen Y., Wen Y. Spatiotemporal Distributions and Dynamics of Human Infections with the A H7N9 Avian Influenza Virus // *Comput Math Methods Med.* – 2019. - 9248246. doi: 10.1155/2019/9248246. eCollection 2019.
6. Ефременко Д.В., Кузнецова И.В., Оробей В.Г., Ефременко А.А., Дубянский В.М., и др. Применение риск-ориентированного подхода при планировании и организации противоэпидемического обеспечения массовых мероприятий // *Анализ риска здоровью.* – 2017. – № 1. – С. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.01.
7. Попова А.Ю., Кузькин Б.П., Демина Ю.В., Дубянский В.М., Култенко А.Н. и др. Использование современных информационных технологий в практике санитарно-эпидемиологического надзора в период проведения XXII Олимпийских зимних игр и XI Паралимпийских зимних игр в г. Сочи // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* – 2015. - № 2. – С. 113-118.

5. Chen Y, Wen Y. Spatiotemporal Distributions and Dynamics of Human Infections with the A H7N9 Avian Influenza Virus. *Comput. Math. Methods Med.* 2019;9248246. doi: 10.1155/2019/9248246. eCollection 2019.
6. Efremenko DV, Kuznetsova IV, Orobey VG, Efremenko AA, Dubyanskiy VM, et al. Risk-oriented approach application at planning and orginizing antiepidemic provision of mass events. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017;(1):4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.01.
7. Popova AYu, Kuzkin BP, Demina YuV, Dubyansky VM, Kulichenko AN, et al. Using modern information technology in the practice of the sanitary-epidemiological surveillance during the XXII Olympic winter games and XI Paralympic winter games in Sochi. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2015;2:113-118.

Информация об авторах

Слись Сергей Сергеевич, главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

Ковалев Евгений Владимирович, Руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

Ненадская Светлана Алексеевна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

Водопьянов Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник — руководитель группы вирусологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Лялина Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний и отделом подготовки кадров высшей квалификации, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors

Sergej S. Slis', Leading Researcher of the Department of Epidemiological surveillance of Head Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Evgenij V. Kovalev, the Chief of Surveillance of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Svetlana A. Nenadskaya, Head of the Department of Epidemiological surveillance of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Aleksej S. Vodop'yanov, Ph. D., Senior researcher – Head of Virology group, Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Lyudmila V. Lyalina, Doctor of Medical Sciences; Professor, Head of laboratory of epidemiology infectious and non-infectious diseases and the Department of training of highly qualified personnel. Pasteur Research Institute of epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia.

Получено / Recived: 11.07.2019
Принято к печати / Accepted: 2.09.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.12 – 008.331. 1 - 08
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

Опыт комплексной оценки эффективности антигипертензивной терапии в клинической практике

С.А. Солгалова, Т.В. Глухова, И.А. Знаменская, И.Б. Романова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Цель: изучить антигипертензивную эффективность новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемые в полости рта, — в группе пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. **Материала и методы:** в исследование были включены 30 пациентов (средний возраст 53,8 ± 0,9 лет) с наличием артериальной гипертонии, диагностированной первично, или с отсутствием контроля артериального давления на фоне предшествующей антигипертензивной терапии. Всем исследуемым назначался периндоприл А в виде диспергируемой формы в дозе 10 мг в монотерапии или в составе комбинации с индапамидом в случае недостижения целевого АД через две недели наблюдения. Общая продолжительность исследования — 3 месяца. **Результаты:** к концу наблюдения систолическое артериальное давление/диастолическое артериальное давление снизилось на 35,6±2,3/16,5±1,0 мм рт.ст. Коррекция терапии с добавлением индапамида-ретард потребовалась у 6 (20 %) пациентов. Эффективная антигипертензивная терапия сопровождалась достоверным уменьшением суточной (по данным СКАД), внутривизитной, и межвизитной вариабельности систолического артериального давления, которая к концу наблюдения составляла 4,4 мм рт.ст., по показателю стандартного отклонения. Использование новой лекарственной формы периндоприла А сопровождалось значительным повышением приверженности к проводимой терапии. **Заключение:** применение новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в монотерапии или комбинации с индапамидом-ретард позволяет повысить эффективность лечения больных с артериальной гипертензией, не имеющих целевых значений артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, приверженность к терапии.

Для цитирования: Солгалова С.А., Глухова Т.В., Знаменская И.А., Романова И.Б. Опыт комплексной оценки эффективности антигипертензивной терапии в клинической практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):62-71. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

Контактное лицо: Солгалова Светлана Александровна, svetlanassa@mail.ru.

The experience of a comprehensive assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice

S.A. Solgalova, T.V. Glukhova, I.A. Znamenskaya, I.B. Romanova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Objective: to study the antihypertensive efficacy of a new dosage form of perindopril A — tablets dispersed in the oral cavity — in the group of patients with arterial hypertension (AH) on an outpatient basis. **Material and methods:** the study included 30 patients (mean age 53.8 ± 0.9 years) with the presence of arterial hypertension, diagnosed initially, or with no control of blood pressure at the background of previous antihypertensive therapy. All investigators were administered perindopril A in the form of a dispersible form in a dose of 10 mg in monotherapy or in combination with indapamide – in case of failure to achieve target blood pressure after 2 weeks of observation. The total duration of the study is 3 months. **Results:** by the end of the observation, the SBP / DBP decreased by 35.6 ± 2.3 / 16.5 ± 1.0 mm Hg. Correction of therapy with the addition of indapamide-retard was required in 6 (20%) patients. Effective antihypertensive therapy was accompanied by a significant decrease in daily (according to ICBP data), intravisit, and visit-to-visit variability of the SBP, which was 4.4 mm Hg in terms of standard deviation by the end of the observation. The use of a new dosage form of perindopril A was accompanied by a significant increase in adherence to therapy. **Conclusion:** the use of a new dosage form of perindopril A — tablets dispersed in the oral cavity — in monotherapy or in combination with indapamide-retard can improve the treatment of patients with hypertension who do not have target BP values.

Key words: arterial hypertension, variability of blood pressure, adherence to therapy.

For citation: Solgalova S.A., Glukhova T.V., Znamenskaya I.A., Romanova I.B. The experience of a comprehensive assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):62-71. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

Corresponding author: Svetlana A. Solgalova, svetlanassa@mail.ru.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС) , хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных осложнений (хроническая болезнь почек). Как показали клинические исследования, контроль артериального давления (АД) значительно снижает риск церебральных и кардиальных событий и связанных с ними смертельных исходов, на долю которых в числе умерших от всех причин приходится более 55 % смертей [1]. Вместе с тем, в РФ, по данным ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ, эффективно лечатся лишь 22 % больных АГ [2]. Недостатки лечения обычно обусловлены неправильным выбором препаратов или их доз, использованием нерациональных комбинаций препаратов, а также проблемами, связанными с приверженностью к лечению [3].

Широкая распространенность АГ, сохраняющаяся на достаточно высоком уровне частота осложнений, инвалидизация, снижение качества жизни больных инициируют создание и внедрение в клиническую практику новых лекарственных форм препаратов для увеличения удобства приема и повышения приверженности больных к рекомендациям, данными лечащим врачом [4].

В 2012 г. на отечественной фармацевтическом рынке зарегистрирована измененная лекарственная форма препарата периндоприл А (Престариум А — таблетки, диспергируемые в полости рта, — лаборатории Сервье, Франция). Периндоприл А — лидер в отношении уровня доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия, и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата при АГ. Он продемонстрировал способность не только снижать АД, но и замедлять поражение органов-мишеней и улучшать прогноз, что убедительно доказано в таких крупных международных клинических исследованиях как PROGRESS, EUROPA, снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (ADVANCE, ASCOT, HYVET, EVROPA) [5].

Растворенный в полости рта периндоприл А попадает в желудок, где подвергается гидролизу под воздействием кислой среды и распадается на аргинин и периндоприл. И уже далее периндоприл начинает всасываться в начальных отделах тонкого кишечника, имея такую же фармакинетику, как и таблетированная лекарственная форма. Таким образом, диспергируемый вариант препарата сохраняет все свойства классической лекарственной формы периндоприла А.

Для оценки эффективности, безопасности и переносимости новой формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, —было проведено наблюдение за пациентами, принимающими данный лекарственный препарат при АГ в амбулаторных условиях.

В рамках проводимого исследования мы поставили следующие задачи:

1. Изучить степень контроля АД на фоне приема формы периндоприла А — таблеток, растворимых во рту.
2. Оценить влияние препарата на суточную, внутри и межвизитную вариабельности АД на фоне проводимой терапии.
3. Оценить потенциальную потребность пациентов в диспергируемой форме периндоприла А.
4. Оценить приверженность к лечению пациентов при приеме новой лекарственной формы периндоприла А.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 лет и старше с наличием АГ, диагностированной первично или отсутствием контроля АД (САД > 140/90 и /или ДАД > 90 мм рт. ст.) на фоне предшествующей моно- или комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе с использованием классической формы периндоприла А в дозе 5 мг.

Все больные подписали письменное согласие на обследование. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

В состав группы наблюдения вошли 15 мужчин и 15 женщин (средний возраст 53,8 ± 0,9 лет). Продолжительность заболевания в среднем составляла 5,7 ± 0,6 лет.

У исследуемых выявлены следующие наиболее значимые факторы риска: нарушения липидного спектра у 16 (53,3 %), увеличение ИМТ ≥ 25 у 28 (93,3 %), курение у 8 (26,6 %), малоподвижный образ жизни у 21 (70 %) пациентов. Признаки гипертрофии левого желудочка зарегистрированы у 20 (66,6 %) больных.

Критериями исключения служили непереносимость ИАПФ, участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед набором. Тяжелые сердечно-сосудистые и легочные заболевания, включающие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ИБС (стабильную стенокардию III-IV ФК, нестабильную стенокардию), ХСН, декомпенсированный сахарный диабет II типа, бронхиальную астму, ХОБЛ, хроническую почечную недостаточность, беременность, отёк Квинке в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий.

После предварительного скрининга, согласно критериям включения/исключения, пациентам, ранее не лечившимся (13 человек), получавшим обычную классическую форму периндоприла А (6 человек) или монотерапию другими ИАПФ (4 человека), назначался периндоприла А, растворимая во рту форма, в дозе 10 мг. У 7 пациентов была проведена замена ИАПФ на 10 мг диспергируемой формы периндоприла А в составе предшествующей комбинированной терапии: ИАПФ+диуретик-у 3-х , ИАПФ+диуретик + бета-адреноблокатор — у 1-го, ИАПФ + бета-адреноблокатор — у 2-х, ИАПФ+агонист имидазолиновых рецепторов — у 1-го из них .

Через 2 недели терапии при недостижении целевого АД у 6 (20 %) человек был добавлен индапамид-ретард (Арифон-ретард лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг. Общая продолжительность наблюдения составила 3 месяца, в течение которого состоялись 4 визита с измерением АД, определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценкой эффективности диспергируемой

формы периндоприла А (визит включения через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца терапии).

В настоящем исследовании для оценки уровня АД на фоне проводимой терапии применили трехуровневую систему контроля с использованием клинического мониторирования АД (в кабинете врача на определённых этапах лечения — визитах), измерение АД в домашних условиях-самостоятельный контроль АД (СКАД) за 4 недели наблюдения и суточное мониторирование АД (СМАД) в начале наблюдения и через 3 месяца терапии.

Измерение клинического АД и ЧСС

Измерение АД и ЧСС выполнял врач. АД измеряли на одной и той же руке в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха. В ходе одного визита выполнялось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом 1 мин в положении пациента сидя с расчётом средних показателей.

После каждого визита и перед последним визитом исследуемые выполняли **СКАД.** Измерение артериального давления проводилось пациентом в течение 7 суток утром (с 6.00 до 9.00) и вечером (с 18.00 до 21.00) по 2 измерения с интервалом 5 минут до приёма пищи с занесением данных в дневники. Все результаты, в том числе рассчитанные средние значения, вносились в дальнейшем врачом в индивидуальную регистрационную карту больного.

СМАД проводилось амбулаторно по общепринятой методике с расчётом средних величин, суточных индексов систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, индексов времени АГ.

Вариабельность АД

Внутривизитная вариабельность САД и ДАД рассчитывалась как стандартное отклонение среднего для 3-х измерений АД на приеме у врача. Межвизитную вариабельность мы оценивали для пар последовательных визитов как стандартное отклонение среднего для средних значений АД. Суточная вариабельность АД определялась как стандартное отклонение (SD) утренних минус вечерние значения, колебаний АД в различные дни (утро-утро, вечер-вечер) с расчетом средних показателей за неделю после каждого визита и перед окончанием исследования по данным СКАД.

Приверженность к терапии оценивалась по анкете комплаентности Батюшина М.М, которую пациенты заполняли самостоятельно на первом и последнем визитах. Приверженность к терапии рассчитывалась в баллах, сумма которых определяла коэффициент комплаентности у каждого участника исследования (0 – 14 баллов – высокий, 15 – 19 баллов – средний, 20 и более баллов – низкий).

Все исследуемые параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Данные обрабатывались на персональном компьютере при помощи Microsoft Excel и статистического пакета Medstat. Для каждого параметра указывалось число больных, среднее значение, стандартная ошибка. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае — непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Данные клинического контроля АД представлены на рис. 1.

Как видно из полученных результатов, исходное АД составляло, в среднем, по группе 159,6 ± 1,5/96,5 ± 0,8 мм рт.ст. Уже через 2 недели после начала применения диспергируемой формы периндоприла А в составе антигипертензивной терапии отмечалось достоверное снижение САД и ДАД. ($p < 0,05$). К концу третьего месяца наблюдения абсолютное снижение САД/ДАД составило 35,6 ± 2,3/16,5 ± 1,0 мм рт.ст.

Указанная динамика АД, зарегистрированная на приеме у врача, сопровождалась достоверным уменьшением ЧСС (69,4 ± 1,0 vs 65,6 ± 0,6; $p = 0,001$).

Коррекция терапии на втором визите потребовалась 6 (20 %) пациентам.

Параллельно с клиническим измерением АД проводился **СКАД**.

На рис. 2 отражены сравнительные результаты клинического измерения АД и СКАД.

Как видно из представленных данных, средние величины АД, полученные в результате недельного двукратного (утро-вечер) измерения АД в домашних условиях, были аналогичны офисным показателям, повторяли интенсивность снижения АД, и через 3 месяца наблюдения оказались идентичны данным клинического АД. Уже через 2 недели после начала лечения было отмечено достоверное снижение АД до 135,9 ± 1,9/85 ± 1,3 мм рт.ст., через 1 мес. — 128,8 ± 1,4/81,6 ± 1,2, через 3 мес. — 125,3 ± 0,6/79,4 ± 0,8 мм рт.ст.

СМАД выполнено 18 пациентам. По данным СМАД, через 3 месяца исследования среднесуточное САД снизилось на 25,9 ± 1,7 мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднесуточное ДАД — на 11,4 ± 1,4 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Параллельно со снижением уровня АД наблюдалось достоверное уменьшение индекса времени гипертонии САД и ДАД на 27,3 ± 2,4 и 24,7 ± 2,2 соответственно; $p < 0,001$ (табл. 1). Кроме того, отмечено снижение суточного индекса САД и ДАД (21,1 ± 0,2 vs 16,4 ± 2,1; 23,1 ± 0,6 vs 16,6 ± 2,0 соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, при применении различных методов контроля АД на фоне приёма диспергируемой формы периндоприла А, в том числе в комбинации с индапамидом-ретард, было зарегистрировано достоверное уменьшение АД уже со второй недели терапии с нормализацией САД и ДАД, в целом, по группе через 3 месяца наблюдения и снижением данных показателей за время наблюдения на 35,6/16,5 мм рт.ст. соответственно. Проведенная терапия привела к оптимизации суточного профиля АД у большинства исследуемых.

В Европейских рекомендациях по лечению АГ рекомендовано не только контролировать АД на определенном визите, но и оценивать его изменчивость от визита к визиту, а также в разные дни или недели по суточному СКАД, в связи с чем было решено оценить различные виды вариабельности АД (ВАД) на фоне проводимой антигипертензивной терапии.

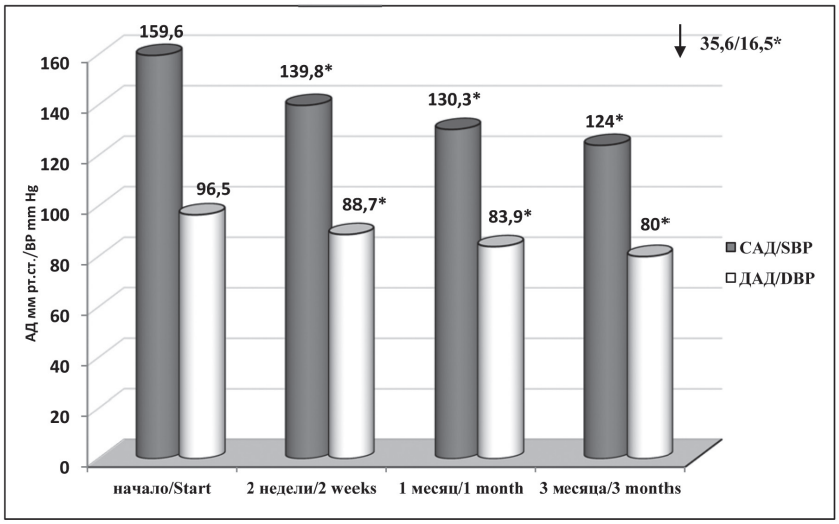


Рисунок 1. Динамика клинического АД на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А.

*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05.

Figure 1. Dynamics of clinical blood pressure on the top of already administered therapy with the use of a dispersible form of perindopril A.

** Reliability of changes compared with an initial index, p < 0,05.*

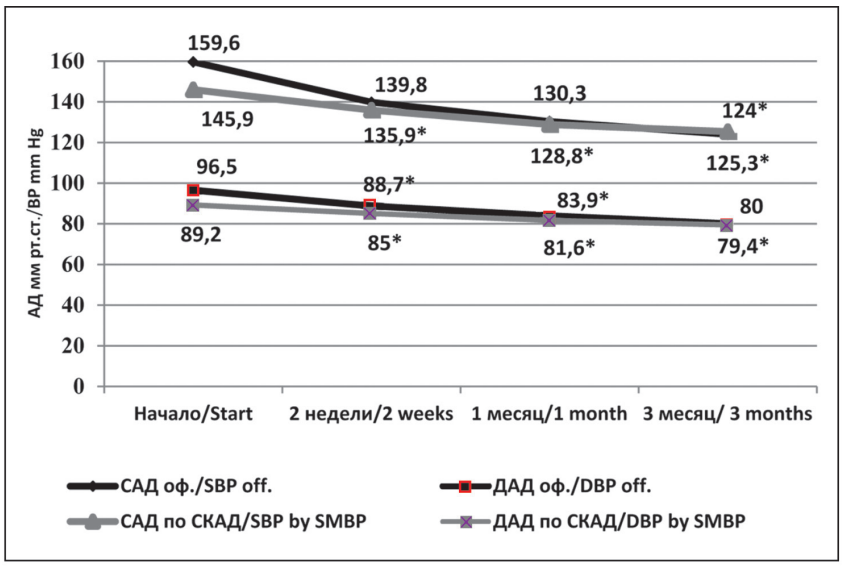


Рисунок 2. Сравнительная динамика уровня клинического АД и АД на фоне проводимой терапии по данным СКАД.

*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05.

Figure 2. Comparative dynamics of the level of clinical blood pressure and blood pressure on the top of already administered therapy according to SMBP data.

**Reliability of changes compared with an initial index, p < 0,05.*

Анализ вариабельности АД

В табл. 2 представлены показатели внутривизитной вариабельности САД и ДАД в общей группе наблюдения на фоне лечения.

Как видно из представленных данных, изменения внутривизитной ВАД для САД и ДАД не всегда имели полную линейную зависимость от динамики снижения АД. Достоверное снижение данного показателя (до 4,6/4,0 мм рт.ст.) зарегистрировано только при достиже-

Таблица / *Table 1*

Динамика уровня артериального давления на фоне проводимой терапии по данным СМАД. *Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05

Dynamics of the level of blood pressure on the top of already administered therapy according to DMBP data. * Reliability of changes compared with an initial index, p < 0,05

Показатели СМАД/ *DMBP indicators*	**Исходно (n=18)** *Initial (n = 18)*	**Через 3 мес (n=18)** *After 3 months (n = 18)*
САД среднесуточное/ *average daily SBP*	152,1±1,6	126,2±0,8*
ДАД среднесуточное/ *average daily DBP*	92,5±0,9	81,1±1,1*
Суточный индекс САД/ *Daily index of SBP*	21,1±0,2	16,4±2,1*
Суточный индекс ДАД/ *Daily index of DBP*	23,1±0,6	16,6±2,0*
Индекс времени гипертонии САД/ *Hypertension time index of SBP*	37,1±2,2	9,8±1,2*
Индекс времени гипертонии ДАД/ *Hypertension time index of DBP*	28,8±2,1	4,1±0,7*

Таблица / *Table 2*

Динамика внутривизитной вариабельности САД и ДАД на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А

Dynamics of intravisit variability of SBP and DBP on the top of already administered therapy with the dispersible form of perindopril A

Визиты/ ***Visits***	**Среднее САД/ДАД/** ***Mean SBP / DBP***	**SD мм рт.ст. САД/ДАД/** ***SD mm Hg SBP / DBP***	**CV (%) САД/ДАД/** ***CV (%) SBP / DBP***
0	156,6±1,5/96,5±0,8	8,4/4,6	5/5
1	139,8±2,3/88,7±1,2	12,9/6,7	9/8
2	130,3±1,7/83,9±1,2	9,4/6,3	7/8
3	124±0,8/80±0,7*	4,6*/4,0*	4/5

*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05. SD — стандартное отклонение; CV — коэффициент вариации.

** Significance of change compared with an initial index, p < 0,05. SD — standard deviation; CV — the coefficient of variation.*

нии целевых значений АД у большинства исследуемых к 3-му месяцу лечения.

При анализе межвизитной ВАД (рис. 3 а, б) видно, что наибольшие показатели были между визитом включения и 1-ым (14,0 ± 9,9 и 5,5 ± 3,9 мм рт.ст.), что может быть обусловлено выраженным снижением АД у большинства исследуемых после начала измененной терапии. Достоверное (p < 0,05) уменьшение межвизитной ВАД зарегистрировано в дальнейшем, начиная со 2-го визита (6,7 ± 4,7 и 3,3 ± 2,4 мм рт.ст., для САД и ДАД соответственно) и между 2-м и 3-м визитами (4,4 ± 3,1 и 2,7 ± 1,9 мм рт.ст.).

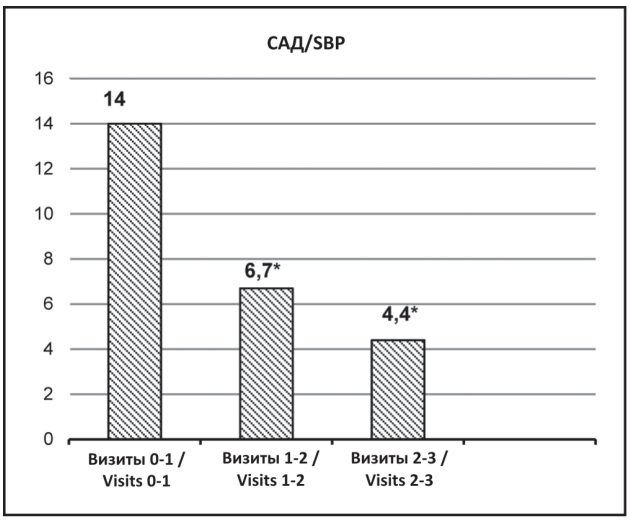
Показатели суточной вариабельности САД и ДАД указаны в табл. 3.

По результатам СКАД, начиная со второй недели терапии выявлено достоверное (p < 0,05) и сохраняющееся в течение всего срока наблюдения уменьшение ВАД, измеренного утром и вечером (первый визит — 2,1 ± 0,4 для САД и 1,6 ± 0,2 для ДАД; второй визит — 1,3 ± 0,3 для САД и 1,7 ± 0,3 для ДАД; третий визит — 1,6 ± 0,3 для САД и 1,3 ± 0,2 для ДАД мм рт.ст.), что свидетельствует о стойком снижении уровня АД в течение суток.

Утренние и вечерние колебания САД и ДАД в разные дни (утро — утро, вечер — вечер) были практически одинаковы и не зависели от динамики изменения АД в процессе проводимой терапии.

Таким образом, проведенная оценка различных видов вариабельности САД и ДАД на фоне антигипертензивной терапии в реальной клинической практике показала, что исходная внутривизитная вариабельность и ее динамика на фоне лечения зависели от степени АГ и достижения целевых значений АД. Эффективная антигипертензивная терапия с применением новой лекарственной формы периндоприла А в моно-и комбинированной терапии с индапамидом-ретард в течение трех месяцев сопровождалась достоверным уменьшением межвизитной вариабельности САД с достижением SD, равным 4,4 мм рт.ст. Для оценки суточной вариабельности наиболее показательными были колебания АД, измеренного утром и вечером самим паци-

(a/a)



(в/b)

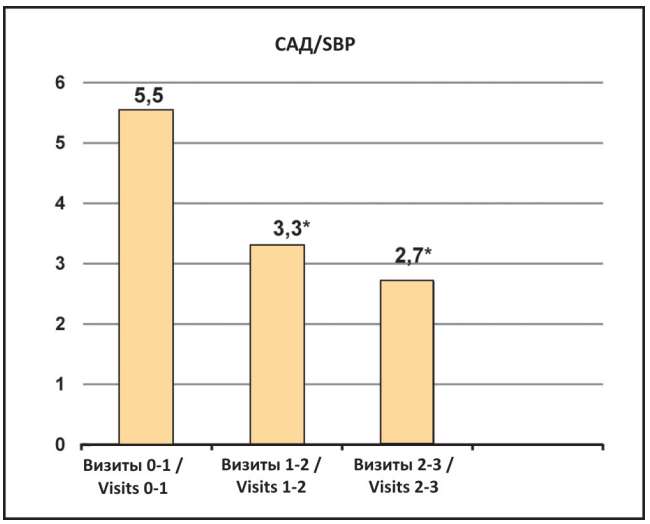


Рисунок 3. Динамика межвизитной вариабельности САД и ДАД для парных визитов на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А. *Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05.

Figure 3. Dynamics of visit-to-visit variability of SBP and DBP for paired visits on the top of already administered therapy with the dispersible form of perindopril A. * Reliability of changes compared with an initial index, p < 0.05.

ентом. Обоснованием создания и использования периндоприла А, растворимого в полости рта, явилась, в первую очередь, возможность увеличения удобства приема лекарства в любых условиях без применения жидкости и незаметно для окружающих, что могло существенно повысить приверженность больных к проводимой терапии.

В настоящем исследовании было решено попытаться ответить на вопрос: «Действительно ли новая лекарственная форма периндоприла А удобна в применении по мнению пациентов?» Так стало возможным оценить потенциальную потребность больных в диспергируемой форме периндоприла А. С этой целью все участники исследования заполнили две анкеты: в период формирования группы наблюдения — анкету по оценке удобства приема любого лекарственного препарата, а после 3-х месячной терапии — анкету по оценке удобства использования растворимого в полости рта периндоприла А.

В начале наблюдения на вопрос «Сложно ли Вам проглотить таблетки без воды (не запивая)?» 22 человека (73,3 %) ответили: «Да». На вопрос «Если нет возможности запить таблетки, то что Вы сделаете?» 18 пациентов (60 %) ответили: «Приму позже», 7 (23,3 %) — «Разжую и проглочу», а 5 (16,7 %) — «Проглочу, не запивая». На вопрос «Представляется ли Вам удобным приём диспергируемых таблеток?» утвердительно ответило большинство (28; 93,3 %) исследуемых.

Повторный опрос больных после завершения терапии при оценке новой лекарственной формы периндоприла А

Таблица / *Table 3*

Суточная вариабельность САД и ДАД по данным СКАД на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А.
Daily variability of SBP and DBP according to SMBP data on the top of already administered therapy with the use of a dispersible form of perindopril A.

	0 визит/ ***Visit 0***	**1 визит/** *Visit 1*	**2 визит/** ***Visit 2***	**3 визит/** ***Visit 3***
В разные дни САД/ДАД/ *At different days SBP / DBP*	145,4±2,2/89,2±1,1	135,9±1,9*/85,0±1,3*	128,8±1,4* /81,6±1,2*	125,3±0,6*/79,4±0,8*
Утро-вечер САД/ДАД/ *Morning – evening SBP / DBP*	3,9±0,6/1,9±0,3	2,1±0,4*/1,6±0,2*	1,3±0,3 */1,7±0,3*	1,6±0,3*/ 1,3±0,2*
Утреннее в разные дни САД/ДАД/ *Morning BP on different days SBP / DBP*	1,2±0,07/1,0±0,03	1,3±0,08/1,1±0,06	1,2±0,08/ 1,0±0,04	1,2±0,09/1,0±0,04
Вечерние в разные дни САД/ДАД/ *Evening BP on different days SBP / DBP*	1,1±0,06/1,0±0,05	1,2±0,07/1,0±0,04	1,1±0,06/ 1,3±0,08	1,3±0,09/1,25±0,09

***Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем, p < 0,05.**
*** Significance of change compared with baseline, p < 0,05.***

показал следующее: 28 (93,3 %) респондентов полностью сохранили свое первоначальное мнение и 21 исследуемый (70 %) оказался готов перейти на прием диспергируемой формы периндоприла А в дальнейшем.

Таким образом, использование лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в реальной клинической практике оказалось удобным для большинства пациентов.

Приверженность к терапии

До начала исследования приверженность к терапии в среднем по группе составляла 13,3 ± 1,9 балла, что, по анкете Батюшина М.М., расценивается как высокая. Вместе с тем, только 19 человек (63 %) имели высокую мотивацию к проводимой терапии (средний балл по группе — 6,3 ± 1,0), 3 человека (10 %) — среднюю (15,7 ± 0,6 баллов), а у 8 человек (27 %) приверженность оценивалась по полученным результатам как низкая (29 ± 1,7 баллов по анкете комплаентности). Через 3 месяца, по данным анкетирования, приверженность к терапии в целом по группе достоверно (p < 0,003) увеличилась: средний балл составил 5,8 ± 1,4, а исследуемых с высокой комплаентностью (в среднем, 4,1 ± 0,6 баллов) стало 26 человек (86,7%); низкая приверженность к лечению (38 баллов) сохранилась у одного больного. У пациентов, находящихся на монотерапии периндоприлом А к концу исследования зарегистрирована высокая комплаентность в 100 % случаев (средний показатель по группе — 3,5 ± 0,7 баллов).

Итак, проведенная эффективная терапия АГ с достижением целевых значений АД у всех пациентов сопровождалась значительным повышением у них мотивации к продолжению назначенного лечения.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено для изучения антигипертензивной эффективности новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в группе пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. В процессе наблюдения применили трехуровневую систему контроля с использованием клинического мониторирования АД (в кабинете врача на определённых этапах лечения — визитах), СКАД за 4 недели наблюдения и СМАД через 3 месяца терапии.

По данным офисных измерений, на фоне приёма диспергируемой формы периндоприла А, в том числе в комбинации с идапамидом-ретард, было отмечено достоверное уменьшение АД уже со второй недели терапии, а через 3 месяца снижение составило по САД и ДАД 35,6/16,5 мм рт.ст. соответственно с достижением целевых значений АД у всех участников группы наблюдения.

Экспертами Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуется, помимо офисного измерения АД, проводить и внеофисное, которое включает не только суточное мониторирование АД (СМАД), но и самоконтроль АД (СКАД) [6].

По сравнению с офисным АД, при СКАД имеется множество значений за несколько дней или даже за более продолжительное время, полученных в привычной для пациента обстановке. В отличие от СМАД, СКАД более дешево, более доступно и его легче повторить [7]. Домашнее АД сильнее коррелирует с вызванным АГ поражени-

ем органов мишеней, в частности, с гипертрофией левого желудочка, чем офисное АД [8,9]. Последние мета-анализы небольшого числа проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют о том, что домашнее АД гораздо лучше помогает прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем офисное АД [10,11]. Исследования, в которых выполнялось и СМАД, и СКАД, показывают, что домашнее АД как минимум столь же хорошо коррелирует с поражением органов-мишеней, как амбулаторное АД [8,9].

При оценке результатов СКАД в настоящем исследовании получены величины АД, которые, в целом, были аналогичны офисным показателям и повторяли тенденцию к уменьшению АД на фоне терапии, что свидетельствует о равнозначности этих методов контроля уровня АД при условии соблюдения установленных правил измерения АД в домашних условиях.

Многие исследования свидетельствуют о том, что показатели СМАД являются более чувствительными, чем клинически измеренное АД, предикторами риска сердечно-сосудистых исходов [12,13,14]. По данным этих исследований преимущество СМАД было продемонстрировано как в общей популяции, так и в различных группах больных АГ (у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и нелеченых, из группы высокого риска и у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями).

Использование СМАД для оценки эффективности проводимого лечения, позволило исключить участие в исследовании больных с «гипертонией белого халата». По данным СМАД, которое проводилось дважды — на этапе включения и в конце исследования, — наряду с уточнением динамики АД зарегистрировано положительное влияние проводимой терапии на суточные колебания АД.

В литературе широко обсуждается прогностическое значение вариабельности АД. По данным многих исследований [15,16,17,18,19] наибольшее влияние на прогноз у больных с АГ оказывает межвизитная ВАД, в том числе в развитии инсульта и коронарных осложнений. Среднесрочная ВАД, оцениваемая по данным СКАД, показала свое высокое прогностическое значение в общей популяции в исследовании Finn-Home Study и Охасамском исследовании [20].

В нашем наблюдении осуществлена оценка суточной, внутри- и межвизитной вариабельности АД на фоне антигипертензивной терапии.

Проведённый анализ внутривизитной вариабельности САД и ДАД показал, что исходная внутривизитная вариабельность и ее динамика на фоне лечения зависели от степени АГ с достоверным изменением лишь при достижения целевых значений АД. Эффективная антигипертензивная терапии с применением новой лекарственной формы периндоприла А в моно-и комбинированной терапии с индапамидом-ретард в течение трех месяцев сопровождалось достоверным уменьшением межвизитной вариабельности САД с достижением SD, равным 4,4 мм рт.ст., что, по мнению исследователей, ассоциируется с уменьшением риска смерти от любой причины. Так, по данным популяционного исследования NHANES III, риск смерти от любой причины был на 50 % выше у лиц, у которых (SD) среднего САД для трёх визитов составило более 8,3 мм рт.ст., по сравнению с лицами, у которых SD было менее 4,8 мм рт.ст. [16].

Для оценки суточной вариабельности АД наиболее показательными были колебания АД, измеренного утром и вечером, которые уменьшались по мере нормализации АД, и отражали равномерность изменения АД в течение суток. Утренние и вечерние колебания САД и ДАД в разные дни (утро — утро, вечер — вечер) были практически одинаковы и не зависели от динамики изменения АД в процессе проводимой терапии.

Одним из ведущих факторов неэффективности лекарственной терапии является некорректное соблюдение больными рекомендаций, полученных от врача. Так, по данным исследования ЭПОХА — 2 (2004 г.), в котором были проанализированы результаты терапии 19500 респондентов с АГ из 8 субъектов европейской части РФ, не привержены к терапии были 76,5 % из них. Повышению комплаентности пациентов к фармакотерапии способствует упрощение схем терапии, применение рациональных комбинаций, создание новых усовершенствованных лекарственных форм.

Изучение потенциальной потребности пациентов в новой диспергируемой форме периндоприла А показало, что использование данного препарата в реальной клинической практике удобно для большинства больных, и в процессе терапии зарегистрировано значительное повышение мотивации пациентов к продолжению назначенного лечения, что можно объяснить также эффективной терапией АГ с достижением целевых значений АД.

Заключение

Проведенная трехмесячная терапия АГ с использованием новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в моно- или комбинированной терапии привела к достижению целевых значений АД у всех исследуемых, оказалась удобной для большинства пациентов и сопровождалась достоверным уменьшением суточной, внутри- и межвизитной вариабельности АД, что, по-видимому, явилось причиной повышения их мотивации к продолжению назначенного лечения.

Некоторые данные были частично опубликованы в виде тезисов [21,22,23].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по

REFERENCES

1. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the Russian

артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // *Системные гипертензии*. – 2010. - №3. – с. 5-26.
2. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. - №10(1). – С.9-13.
3. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2014. - №1. – С.2-8.
4. Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. // *Лечебное дело*. – 2009. № 3. – С. 18–26.
5. Феррари Р. *Престариум А с точки зрения доказательной медицины*. -2014.
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. - № 1 (105). – С. 7-94.
7. Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Hara A., et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. // *Hypertension*. – 2008. – 52. – P.1045–1050. doi:10.1161/hypertensionaha.107.104620
8. Bliziotis I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J Hypertens*. – 2012. – 30. – P.1289–1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3283531eaf
9. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // *J Hypertens*. – 2008. – 26. – P.1919–1927. doi: 10.1097/hjh.0b013e32830c4368
10. Stergiou G.S., Siontis K.C., Ioannidis J.P. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. // *Hypertension*. – 2010. – V.55. – P.1301–1303. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.150771
11. Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. // *J Hypertens*. – 2012. – 30. - P.449–456. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e4aed
12. Boggia J., Li Y., Thijs L., Hansen T., Kikuya M., et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 1219–1229. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61538-4
13. Conen D., Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens*. – 2008. – 26. – P.1290–1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3282f97854
14. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Staessen J.A., Clement D.L., et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension // *Hypertension*. – 2008. – V.51. – P. 55–61. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.100727
15. Rothwell P., Howard S., Dolan E., O'Brien E., Dobson J., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet*. – 2010. – V.375. - P.895—905. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60308-x
16. Muntner P., Shimbo D., Tonelli M., Reynolds K., Arnett D., Oparil, S. The relationship between visit-to-visit variability in

Society of Cardiology). *Sistemnye Gipertenzii* 2010;(3):5-26. (in Russ.)
2. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(1):9–13. (in Russ.)
3. Karpov YuA, Gorbunov VM., Deev AD. PRORYV 2 Study: the effect of a fixed combination of perindopril/ amlodipine on blood pressure measured in the doctor's office, with daily monitoring and selfmonitoring, in patients with uncontrolled arterial hypertension. Atmosphere. *Cardiology news* 2014;1:28. (in Russ.)
4. Leonova MV. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms. *Medical business*. 2009;(3):18–26. (in Russ.)
5. Ferrari R. *Prestarium A in terms of evidence-based medicine*. 2014.
6. Recommendations for the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC), 2013. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94. (in Russ.)
7. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050. doi:10.1161/hypertensionaha.107.104620
8. Bliziotis I, Destounis A, Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012;30(7):1289-1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3283531eaf
9. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *Journal of Hypertension*. 2008;26(10):1919-1927. doi: 10.1097/hjh.0b013e32830c4368
10. Stergiou G, Siontis K, Ioannidis J. Home Blood Pressure as a Cardiovascular Outcome Predictor. *Hypertension*. 2010;55(6):1301-1303. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.150771
11. Ward A, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):449-456. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e4aed
12. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen T, Kikuya M, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *The Lancet*. 2007;370(9594):1219-1229. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61538-4
13. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008;26(7):1290-1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3282f97854
14. Fagard R, Celis H, Thijs L, Staessen J, Clement D, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.100727
15. Rothwell P, Howard S, Dolan E, O'Brien E, Dobson J, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60308-x
16. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett D, Oparil S. The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160-166. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.162255

systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 // *Hypertension*. – 2011. – V.57. - **P. 160—166. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.162255**

17. Webb A., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*. - 2010. – V.375. - P.906—915. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60235-8
18. Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. // *Lancet*. – 2010. – V.375. – P. 938— 948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1
19. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. // *J Hypertens*. - 2012. – V.30. – P.1241—1251. doi: 10.1097/hjh.0b013e32835339ac
20. Кобалава, Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. *Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение, практическое применение*. – Москва; 2013.
21. Глухова Т.В., Солгалова С.А., Путренок Л.С. Исследование вариабельности артериального давления в клинической практике. // *Здоровье населения и среда обитания : материалы научно-практической конференции. 19-я ежегодная Неделя медицины Ставрополья*. – Ставрополь : Ставропольское издательство «Параграф», 2015. – 184 с.
22. Глухова Т.В., Солгалова С.А. Вариабельность артериального давления: значение в амбулаторной практике. // *Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии: материалы VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа, I межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым*. – Ставрополь – Симферополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 278 с.
23. Глухова Т.В., Солгалова С.А. Характеристика приверженности терапии больных с артериальной гипертонией. // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы научно-практических конференций Форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе. Часть I*. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. – 328 с.

17. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell P. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906-915. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60235-8
18. Rothwell P. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):938-948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1
19. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension*. 2012;30(6):1241-1251. doi: 10.1097/hjh.0b013e32835339ac
20. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Troitskaya EA. *Visit-to-visit variability of arterial pressure: clinical and prognostic significance, practical application*. Moscow 2013. (in Russ.)
21. Glukhova TV, Solgalova SA, Putrenok LS. The study of variability of blood pressure in clinical practice. *Population health and habitat : materials of scientific and practical conference. 19th annual Week of medicine of Stavropol*. Stavropol: Stavropol publishing house "Paragraph"; 2015. (in Russ.)
22. Glukhova TV, Solgalova SA. Blood pressure variability: the importance in ambulatory practice. *Topical issues of modern medicine and geriatrics: materials of VII interregional scientific and practical geriatric conference of primary health care physicians of the North Caucasus Federal district, I interregional scientific and practical geriatric conference of primary health care physicians of the Republic of Crimea*. Stavropol – Simferopol: Publishing house SGMU, 2016. – 278 p. (in Russ.)
23. Glukhova TV, Solgalova SA. Characteristics of adherence to therapy in patients with arterial hypertension. *Topical issues of modern medicine: materials of scientific and practical conferences of the Forum dedicated to the 50th anniversary of additional professional medical education in the North Caucasus. Part I*. – Stavropol: Publishing house SGMU, 2015. – 328 p. (in Russ.)

Информация об авторах

Солгалова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, реабилитации с курсом гериатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. ORCID iD 0000-0001-7467-7055. E-mail: Svetlanassa@mail.ru

Глухова Татьяна Вениаминовна, к.м.н, доцент кафедры терапии с курсом диетологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

Знаменская Илона Александровна, к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

Романова Ирина Борисовна, кафедра госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

Information about the authors

Svetlana A. Solgalova, C.Med.Sci., Associate Professor, the Department of Medical and Social Expertise, Rehabilitation with Geriatrics Course, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. ORCID iD 0000-0001-7467-7055. E-mail: Svetlanassa@mail.ru

Tatiana V. Glukhova, C.Med.Sci., Associate Professor, the Department of Therapy with a Course of Dietetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Ilona A. Znamenskaya, C.Med.Sci., Associate Professor of the Hospital Therapy Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Irina B. Romanova, PhD student, the Department of clinical pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Получено / Recived: 21.12.2018
Принято к печати / Accepted: 27.06.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.833-009.11
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-72-82

Паранеопластические нейромышечные синдромы на амбулаторно-поликлиническом уровне

А.Е. Чертоусова[1], И.В. Черникова[2]

[1]Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия
[2]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону Россия

Цель: разработать тактику дифференциальной диагностики паранеопластических нейромышечных синдромов у пациентов на амбулаторно-поликлиническом уровне. **Материалы и методы:** выборочным методом в исследование включены 50 пациентов с классическими нейромышечными паранеопластическими синдромами (опытная группа) и 50 пациентов с нейромышечными синдромами непаранеопластической природы (контрольная группа). Всем пациентам проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование в государственном автономном учреждении Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» Минздрава Ростовской области с 2014 по 2018 гг. **Результаты:** выполнена оценка клинических различий у пациентов опытной и контрольной групп. При сравнении лабораторных показателей выявлено, что уровни РФМК, D-димер, CRP-2 значимо повышаются у пациентов с паранеопластическими поражениями ($p<0,05$). В опытной группе отмечено значимое увеличение амплитуды М-ответа от сенсорных нервов (>5,25 мВ). На основании анализа полученных данных разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики для пациентов с изучаемыми нейромышечными поражениями на амбулаторно-поликлиническом уровне. **Выводы:** проведенное исследование позволяет внедрить алгоритмы несерологической диагностики классических нейромышечных паранеопластических синдромов в амбулаторной практике.

Ключевые слова: паранеопластические нейромышечные синдромы, злокачественные опухоли, полинейропатия, миастенический синдром, дерматомиозит.

Для цитирования: Чертоусова А.Е., Черникова И.В. Паранеопластические нейромышечные синдромы на амбулаторно-поликлиническом уровне. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):72-82. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-72-82

Контактное лицо: Анастасия Евгеньевна Чертоусова, Yanasata@yanex.ru.

Paraneoplastic neuromuscular syndromes at the outpatient level

A.E. Chertousova[1], I.V. Chernikova[2]

[1]Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to develop tactics for the differential diagnosis of paraneoplastic neuromuscular syndromes in patients at the outpatient level. **Materials and methods:** the study included 50 patients with classical neuromuscular paraneoplastic syndromes (experimental group) and 50 patients with neuromuscular syndromes of non-paraneoplastic nature (control group). All patients underwent a comprehensive laboratory and instrumental examination at the Regional Consultative and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Rostov Region from 2014 to 2018. **Results:** the evaluation of clinical differences in patients of the experimental and control groups was created. When comparing the laboratory parameters, it was revealed that the SFMC, D-dimer, CRP-2 levels significantly increased in patients with paraneoplastic lesions ($p<0.05$). In the experimental group, a significant increase in the amplitude of the M-response from the sensory nerves (> 5.25 mV) was noted. Based on obtained data, differential diagnosis algorithms for patients with studied neuromuscular lesions at the outpatient level have been developed. **Conclusions:** the conducted study allows the implementation of non-serological diagnostics algorithms for classical neuromuscular paraneoplastic syndromes in outpatient practice.

Key words: paraneoplastic neuromuscular syndromes, malignant tumors, polyneuropathy, myasthenic syndrome, dermatomyositis.

For citation: Chertousova A.E., Chernikova I.V. Paraneoplastic neuromuscular syndromes at the outpatient level. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):72-82. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-72-82

Corresponding author: Anastasiya E. Chertousova, Yanasata@yanex.ru.

Введение

При развитии онкологического процесса в организме пациента происходит ряд структурных и биохимических изменений, называемых обобщенным термином «паранеопластический синдром». Паранеопластические синдромы являются системными проявлениями злокачественных новообразований, не связанными с прямым действием опухоли или ее метастазов, инфекцией, коагулопатией, а также побочными эффектами лекарственной терапии [1,2]. Наряду с опухолевым процессом паранеопластические поражения значительно ухудшают клинический статус больных, а значимость их изучения значительно возросла с момента открытия иммунологических механизмов как основной причины их формирования (F.Graus et al., 1997).

Паранеопластические неврологическе синдромы (ПНС) характеризуются большой вариабельностью и идентичностью некоторых из них с самостоятельными неврологическими нарушениями. Дебют ПНС в 80 % случаев предшествует развитию опухолей, а оценка подобных изменений в динамике может свидетельствовать о естественном течении и рецидиве онкологического процесса [3].

С другой стороны, при развитии ПНС необходимо проведение специфического лечения, так как контроль опухолевого заболевания не гарантирует обратного развития изменений в нервной системе. При этом неврологическая симптоматика может быть доминирующей в клиническом статусе больного [4].

Все эти факторы и обусловили актуальность изучения паранеопластических неврологических синдромов как самостоятельной клининической проблемы, представляющей интерес не только для неврологов, участвующих в первичной диагностике данной категории пациентов, но и для других клиницистов, осуществляющих комплексное лечение онкологических больных.

Несмотря на опубликованные работы по данной проблеме, исследований, касающихся дифференциальной диагностики пациентов с паранеопластическими неврологическими синдромами на амбулаторно-поликлиническом уровне, практически нет, что делает актуальным изучение этого вопроса с определением клинико-диагностических алгоритмов и их этапности.

Целью исследования — разработка тактики дифференциальной диагностики паранеопластических нейромышечных синдромов у пациентов на амбулаторно-поликлиническом уровне.

Материалы и методы

В исследование выборочным методом включены 100 пациентов с нейромышечными синдромами, разделенные на опытную (n = 50) и контрольную (n = 50) группы. Всем больным проводилось комплексное обследование в Государственном автономном учреждении Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» Минздрава Ростовской области с 2014 по 2018 гг.

Клинический диагноз нейромышечного поражения устанавливался по клинико-анамнестическим данным при первичном осмотре неврологом. Затем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное исследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма, электрофорез белков сыворотки крови, определение онкомаркеров в сыворотке крови, электронейромиография, ультразвуковые исследования, мангитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография.

Опытную группу составили 24 мужчины и 26 женщин с нейромышечными поражениями паранеопластической природы в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст — 63,8 лет). Нейромышечные синдромы выявлены на основании клинико-анамнестических данных, дополненных электронейромиографией (ЭНМГ). Опухоли диагностированы посредством инструментальных методов исследования и верифицированы методом предоперационной биопсии или гистологического (иммуногистохимического) исследования операционного материла в условиях лаборатории патоморфологии ГАУ РО ОКДЦ или специализированных онкологических учреждений.

По гистологической структуре опухоли распределились следующим образом: карциномы кишечника — 20 случаев, карциномы почек — 6 наблюдений, карциномы легких — 4 пациента, карциномы простаты — 4 случая, карциномы яичников, молочной железы, желудка, кожи и холангиокарцинома — по два случая, четверо пациентов с хроническим лимфолейкозом и два — с POEMS.

Учитывая низкую доступность проведения анализа на онконевральные антитела, при установлении диагноза паранеопластического нейромышечного поражения мы пользовались одним из абсолютных диагностических критериев, включающем наличие классического паранеопластического неврологического синдрома и выявленной злокачественной опухоли в течение 5 лет до или после развития неврологической симптоматики.

Распределение по типу паранеопластического синдрома: 28 пациентов с хронической сенсорной полинейропатией, 12 пациентов с синдромом Ламберта-Итона и 10 — с дерматомиозитом (рис. 1).

Для сравнения с опытной группой выборочным методом сформирована когорта пациентов с аналогичной структурой нейромышечных синдромов, возникших на фоне неонкологической патологии, выявленной согласно соответствующим диагностическим критериям. Контрольная группа состоит из 18 мужчин и 32 женщин с нейромышечными синдромами непаранеопластической природы в возрасте от 35 до 82 лет (средний возраст — 56,3 лет).

Распределение пациентов по непаранеопластическими нейромышечными синдромам в контрольной группе (n = 50): 28 пациентов с хронической сенсорной полинейропатией диабетического или дисметаболического генеза, 12 пациентов с различными формами миастении гравис и 10 пациентов с идиопатическим дерматомиозитом (рис. 2).

Статистическая обработка данных производилась методами описательной статистики и корреляционного анализа с использованием программного пакета STATISTICA 8. Оценка нормальности распределения производилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, корреляция оценивалась посредством

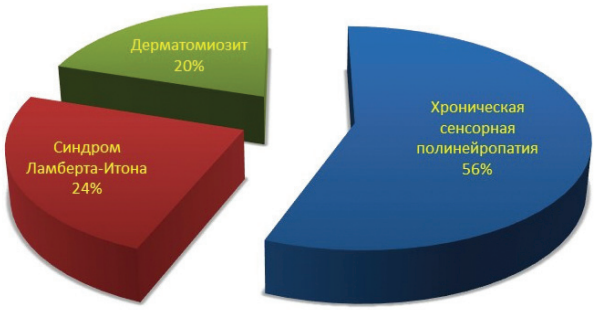


Рисунок 1. Распределение пациентов по типам паранеопластических нейромышечных синдромов (опытная группа).
Figure 1. The distribution of patients according to the types of paraneoplastic neuromuscular syndromes (experimental group).

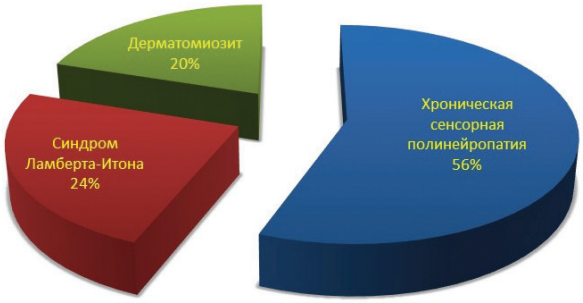


Рисунок 2. Распределение пациентов по типам непаранеопластических нейромышечных синдромов (контрольная группа).
Figure 2. The distribution of patients according to the types of paraneoplastic neuromuscular syndromes (control group).

коэффициента линейной корреляции Пирсона, а достоверность различий — с помощью t-критерия Стьюдента с учетом количества наблюдений и параметрического характера данных.

Результаты

В группе в пациентов с паранеопластическими полинейропатиями первыми дебютировали грубые расстройства поверхностной и глубокой чувствительности, выраженные нейропатические боли (более 70 % пациентов) и нарушения равновесия. В группе с диабетическими полинейропатиями также доминировали нарушения чувствительности, тогда как нейропатические боли, превышавшие 6 баллов по ВАШ, отмечались лишь в 4 случаях (табл. 1).

В группах пациентов с паранеопластическим миастеническим синдромом и миастенией гравис в равной степени отмечались выраженные окулобульбарные нарушения и проксимальная мышечная слабость. У пациентов с миастеническим синдромом нарушений дыхания не отмечено, тогда как в группе сравнения выявлена высокая встречаемость дыхательных расстройств. Вегетативные нарушения возникали исключительно у пациентов опытной группы (таблица 2).

В группах пациентов с дерматомиозитами паранеопластической и непаранеопластической природы не было значимых различий по интенсивности болевого синдрома, слабости проксимальных мышц и гипорефлексии. Однако у пациентов с паранеопластическим поражением превалировали бульбарные нарушения (6 из 10), среди больных с идиопатическими дерматомиозитами зафиксировано только два подобных случая. В группе сравнения в 4 случаях из 10 отмечен субфебрилитет и нарушения чувствительности (таб. 3).

По итогам обследования пациентов опытной группы выявлен ряд показателей, превышающих референсные значения в абсолютном большинстве случаев: СОЭ, уровень высокочувствительного белка острой фазы CRP-2, РФМК и D-димера в сыворотке крови. При этом ни у кого из больных не выявлено тромбозов, признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и септического воспалительного процесса.

Основываясь на полученных данных, выполнен статистический анализ соответствующих показателей в опытной и контрольной группах, в ходе которого проведена оценка «нормальности» распределения всех исследуемых параметров. Для этого использован критерий Колмогорова-Смирнова, значение которого во всех случай составило менее 0,895 (табл. 4).

Результат обработки данных дал основание для гипотезы об однородности выборок, несмотря на синдромологические различия составляющего их материала (сенсорная полинейропатия, дерматомиозит и миастенический синдром).

Во всех случаях в опытной группе опухоли выявлены после развития неврологической симптоматики, при этом длительность временного промежутка составила от 1 до 60 месяцев, в среднем —13,35 месяцев. Среднее время между изменениями в лабораторных тестах и выявлением опухоли составило 35,5 месяцев.

В опытной группе выполнена оценка корреляции между распределением лабораторных данных, для чего был использован коэффициент линейной корреляции Пирсона. Выявлена лишь слабая прямая корреляция между уровнем CRP-2 и СОЭ с коэффициентом r = 0,22 (рис. 3).

Выявлена слабая отрицательная связь между уровнем D-димера и длительностью временного промежутка между появлением неврологической симптоматики и выявлением опухоли. Иными словами, чем длительнее анамнез, тем ниже уровень D-димера в сыворотке крови (рис. 5).

Аналогическая оценка корреляции между распределением параметров выполнена в группе пациентов с непаранеопластическими нейромышечными поражениями. Подобно опытной группе, выявлена слабая

Таблица / *Table* 1

Клиническая характеристика пациентов с полинейропатией
Clinical characteristics of patients with polyneuropathy

Симптом / *Symptom*	Опытная группа / *Experimental group* n=28	Контрольная группа / *Control group* n=28
Нарушение поверхностной чувствительности / *Surface sensitivity disorders*	28	24
Нарушение глубокой чувствительности / *Deep sensitivity disorders*	16	20
Нарушение равновесия / *Imbalance*	18	2
Гипорефлексия / *Hyporeflexia*	14	12
Атрофии мышц / *Muscle atrophy*	10	2
Нейропатическая боль (>6 баллов по ВАШ) / *Neuropathic pain (> 6 scores by VAS)*	20	4

Таблица / *Table* 2

Клиническая характеристика пациентов с миастеническим синдромом
Clinical characteristics of patients with myasthenic syndrome

Симптом / *Symptom*	Опытная группа / *Experimental group* n=12	Контрольная группа / *Control group* n=12
Птоз / *Ptosis*	12	8
Диплопия / *Diplopia*	8	8
Бульбарный синдром / *Bulbar syndrome*	8	12
Гипорефлексия / *Hyporeflexia*	6	2
Слабость проксимальных мышц / *Proximal muscle weakness*	6	8
Вегетативные проявления / *Vegetative manifestations*	8	0
Дыхательные нарушения / *Respiratory disorders*	0	8

прямая корреляция между уровнем CRP-2 и СОЭ с коэффициентом r = 0,30 (рис. 6).

Проведен сравнительный анализ параметров, полученных в двух исследуемых группах, с последующей оценкой статистически значимых различий. Учитывая параметрический характер данных и относительно небольшое количество наблюдений оценка различий выполнялась с использованием t-критерия Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$. При этом выявлены значимые различия распределения всех рассматриваемых показателей (табл. 5).

Для оценки инструментальных данных проведен статистический анализ параметров стимуляционной электронейромиографии у пациентов с сенсорной полинейропатией. В исследуемые показатели включены: время латентности (мс), амплитуда сигнала (мВ), скорость распространения возбуждения (м/с), полученные при стимуляции сенсорных порций срединного и икроножного нервов с двух сторон, а также величина F-ответа (%), полученная от срединных нервов с двух сторон.

При сравнении распределения времени латентности (мс), амплитуды М-ответа (мВ), скорость распространения возбуждения (м/с) и величины F-ответа (%), полученных от правых и левых срединных и икроножных нервов, различий не выявлено как в опытной, так и в контрольной группах. Таким образом, удалось объединить электрофизиологические характеристики от нервов обеих сторон и проводить оценку различий между общими выборками. В результате анализа получены статистически значимые различия только при сравнении распределения амплитуды М-ответа от икроножных не-

Таблица / *Table* 3

Клиническая характеристика пациентов с дерматомиозитом
Clinical characteristics of patients with dermatomyositis

Симптом / *Symptom*	Опытная группа / *Experimental group* n=10	Контрольная группа / *Control group* n=10
Боли в мышцах > 6 баллов по ВАШ / *Muscle pain (> 6 scores by VAS)*	6	6
Слабость проксимальных мышц / *Proximal muscle weakness*	10	10
Гипорефлексия / *Hyporeflexia*	4	4
Нарушение поверхностной чувствительности / *Surface sensitivity disorders*	0	4
Бульбарные расстройства / *Bulbar syndrome*	6	2
Субфебрилитет / *Subfebrile condition*	0	4
Кожная сыпь / *Skin rash*	6	8
Дыхательные нарушения / *Respiratory disorders*	4	6

Таблица / *Table* 4

Оценка «нормальности» распределения параметров в опытной и контрольной группах (p< 0,05)
Evaluation of the "normality" of the distribution of parameters in the experimental and control groups (p <0.05)

Статистические значения / *Statistical values*	Опытная группа / *Experimental group*				Контрольная группа / *Control group*			
	D-димер, нг/мл *D-dimer, ng/ml*	РФМК, мг/100 мл *SFMC, mg/100 ml*	CRP-2, мг/л *CRP-2, mg/*	СОЭ, мм/час *ESR, mm/h*	D-димер, нг/мл *D-dimer, ng/ml*	РФМК, мг/100 мл *SFMC, mg/100 ml*	CRP-2, мг/л *CRP-2, mg/l*	СОЭ, мм/час *ESR, mm/h*
K-S критерий / *K-S criterion*	0,28	0,20	0,24	0,14	0,18	0,29	0,28	0,12
Средние значения (со стандартным отклонением) / *Mean values (with standard deviation)*	1406,32± 1517,24	6,93± 3,70	7,08± 6,78	25,24± 12,70	493,52± 299,23	4,77± 3,82	3,84± 4,29	18,88± 8,44
Средние значения (со стандартной ошибкой средней) / *Mean values (with standard error of mean)*	1406,32± 303,45	6,93± 0,74	7,08± 1,36	25,24± 2,54	493,52± 59,85	4,77± 0,76	3,84± 0,86	18,88± 1,69

рвов (p=0,00047), а также значительное отличие значений средних (табл. 6).

Какой-либо корреляции между значениями амплитуды М-ответа и длительностью анамнеза полинейропатии перед выявлением онкологического заболевания не выявлено (r = 0,078).

Становится очевидным, что значимой диагностической ролью обладают повышение уровней D-димера, РФМК, белка CRP-2, СОЭ и показатели амплитуды М-ответа сенсорных нервов.

На основании полученных данных мы сформировали алгоритм диагностики пациентов с нейромышечными неврологическими расстройствами на амбулаторно-поликлиническом уровне. Всем пациентам с миастеническим синдромом, дерматомиозитом, а также сенсорной полинейропатией предлагаем определять уровень D-димера, РФМК, CRP-2, СОЭ, а пациентам с сенсорной полинейропатией — также выполнять оценку амплитуды М-ответа чувствительных нервов, по данным электронейромиографии, Значимый уровень для D-димера составляет

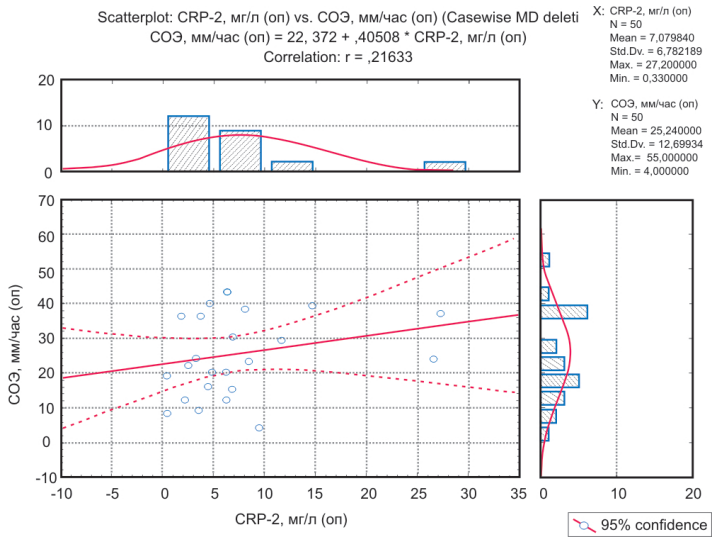


Рисунок 3. График оценки корреляции между значениями CRP-2 и СОЭ в опытной группе.
Figure 3. Graph of the estimate of the correlation between CRP-2 and ESR values (experimental group).

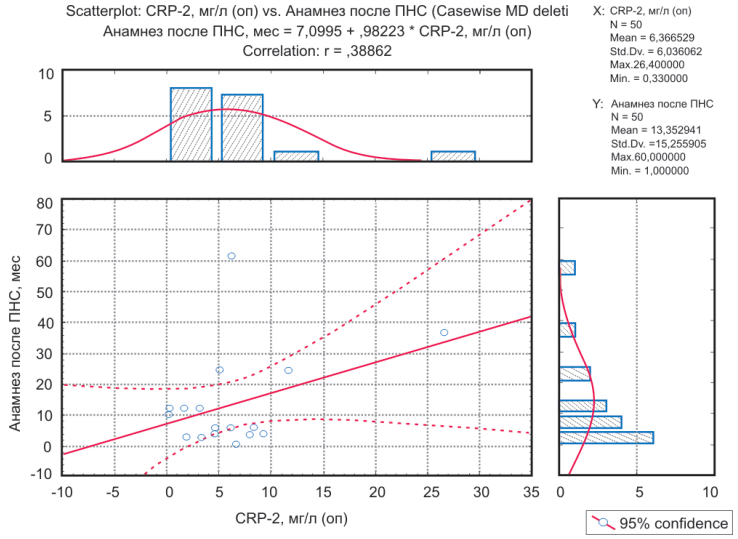


Рисунок 4. График оценки корреляции между значениями CRP-2 и временным промежутком между развитием паранеопластического синдрома и выявлением опухоли.
Figure 4. Graph of the assessment of the correlation between the values of CRP-2 and the time interval between the paraneoplastic syndrome development and the detection of a tumor.

1406,32±303,45 нг/мл, для РФМК — 6,93±0,74 мг/100 мл, для CRP-2 — 7,08±1,36 мг/л, для СОЭ — 25,24±2,54 мм/час, а для амплитуды М-ответа (при сенсорных полинейропатиях) — 5,25±2,54 мВ. При превышении указанных значений неврологическую симптоматику рекомендовано расценивать как паранеопластическую и проводить соматический скрининг. Если опухоль не выявлена, то необходимо повторять онкопоиск через интервалы от 3 до 6 мес. в течение 5 лет. При отсутствии значимого изменения рассматриваемых лабораторных и инструментальных показателей целесообразно расценивать нейромышечный синдром как непаранеопластический и следовать соответствующему диагностическому алгоритму (рис. 7).

Обсуждение

Выполнена комплексная оценка лабораторно-инструментальных показателей, полученных от пациентов с нейромышечными поражениями паранеопластической и непаранеопластической природы. Включение в исследование пациентов с классическими ПНС позволило избежать дорогостоящих серологических тестов и сформировать диагностические алгоритмы, основанные на рутинных и общедоступных исследованиях.

По данным литературы сенсорная паранеопластическая полинейропатия характеризуется мультифокальными асимметричными поражениями, проявляется псевдоатетозом, постуральной неустойчивостью и арефлексией

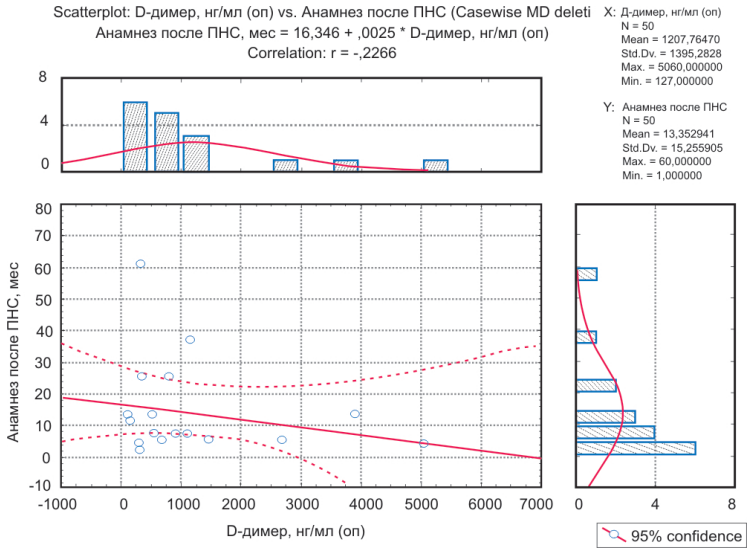


Рисунок 5. График оценки корреляции между значениями D-димера и временным промежутком между развитием паранеопластического синдрома и выявлением опухоли.
Figure 5. Graph of the assessment of the correlation between the values of D-dimer and the time interval between the paraneoplastic syndrome development and the detection of a tumor.

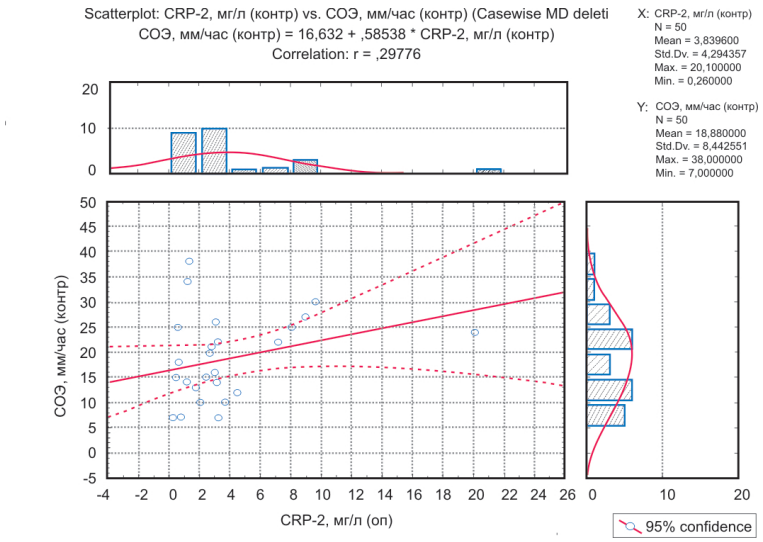


Рисунок 6. График оценки корреляции между значениями CRP-2 и СОЭ в контрольной группе.
Figure 6. Graph of the estimate of the correlation between CRP-2 and ESR values (contral group).

[5]. Диабетическая нейропатия характеризуется болью, парестезиями и потерей чувствительности. Механизмы, участвующие в развитии болевых ощущений до сих пор плохо изучены, но есть достаточно доказательств того, что причиной являются аномальные разряды в соматосенсорных волокнах [6,7]. Спонтанная активность в периферической ноцицепторной системе может также вызывать изменения в центральной нервной системе, обусловливающую гипералгезию и аллодинию [8,9].

При миастеническом синдроме пациенты обычно отмечают прогрессирующую слабость и утомляемость мышц проксимальных отделов конечностей [10,11]. В дополнение можно отметить, что при паранеопластическом миастеническом синдроме симптомы развиваются значительно быстрее, чем при миастении гравис. Мышечная слабость может нарастать постепенно по мере физической нагрузки. Дисфункция двигательной части краниальных нервов менее характерна для паранеопластического нейромышечного синдрома, чем для миастении гравис. Наиболее частыми симптомами со стороны краниальных нервов являются птоз и диплопия, однако могут встречаться дизартрия и дисфагия [12]. Когда окулобульбарные симптомы выражены, необходимо задуматься о миастении гравис [13].

Медианой интервала между появлением признаков синдрома Ламберта-Итона и выявлением опухоли является 6 месяцев, хотя известны случаи, когда данный период составил 36 лет [10]. С возможностью современной рентгенологической техники мелкоклеточный рак легкого удается выявить в течение года после появления

Таблица / *Table* 5

Уровень достоверности различий параметров в опытной и контрольной группах с использованием t-критерия
The level of reliability of differences in parameters in the experimental and control groups using t-test

Опытная группа / *Experimental group* / Контрольная группа / *Control group*	D-димер / *D-dimer*	РФМК / *SFMC*	CRP-2 / *CRP-2*	СОЭ / *ESR*
D-димер / *D-dimer*	P=0,005	-	-	-
РФМК / *SFMC*	-	P=0,047	-	-
CRP-2 / *CRP-2*	-	-	P=0,049	-
СОЭ / *ESR*	-	-	-	P=0,043

Таблица / *Table* 6

Сравнение электрофизиологических данных в опытной и контрольной группах с использованием t-критерия
Comparison of electrophysiological data in the experimental and control groups using t-test

Значения / *Values* / Параметры / *Parameters*	Средние значения в опытной группе / *Average values in the experimental group*	Средние значения в контрольной группе / *Average values in the control group*	Достоверность различия, / *Credibility of differences P*	Оценка различий / *Evaluation of differences*
Терминальная латентность от срединного нерва, мс / *Terminal latency from the median nerve, ms*	2,89	2,84	0,80	нет
Амплитуда М-ответа от срединного нерва, мВ / *Amplitude of M-response from the median nerve, mV*	4,41	5,23	0,48	нет
Скорость проведения от срединного нерва, м/с / *Rate of excitation along the median nerve, m/s*	45,75	47,51	0,46	нет
F-ответ от срединного нерва, % / *F-response from the median nerve, %*	76,68	80,39	0,44	нет
Терминальная латентность от икроножного нерва, мс / *Terminal latency from the calf nerve, ms*	2,67	2,44	0,06	нет
Амплитуда М-ответа от икроножного нерва, мВ / *Amplitude of M-response from the calf nerve, mV*	3,00	7,49	0,00047	есть
Скорость проведения от икроножного нерва, м/с / *Rate of excitation along the calf nerve, m/s*	47,38	48,21	0,65	нет

миастенического синдрома в 96 % случаев [14]. Для паранеопластического миастенического синдрома респираторные нарушения менее характерны, чем для миастении гравис, однако встречаются в 16 % случаев, причем в 6 % наблюдений возникает необходимость проведения аппаратной поддержки, а в 6 % — необходимость пролонгированной вентиляции легких после хирургической операции [10,15,16].

При полимиозите и дерматомиозите мышечная слабость развивается в течение нескольких недель или месяцев, а иногда и быстрее. Поражаются обычно проксимальные группы мышц конечностей, чаще – симметрично.

Средний временной промежуток между изменениями в лабораторных тестах и выявлением опухоли в нашем исследовании составил 35,5 месяцев, а между дебютом неврологического синдрома и выявлением опухоли — 13,35 месяцев.

Согласно анализу клинических данных, для полинейропатии паранеопластического генеза характерными явились расстройства равновесия и высокая интенсивность нейропатической боли по ВАШ (> 6 баллов). При миастеническом синдроме в большинстве случаев отмечались сопутствующие вегетативные нарушения, тогда как нарушения дыхания, в отличие от пациентов с

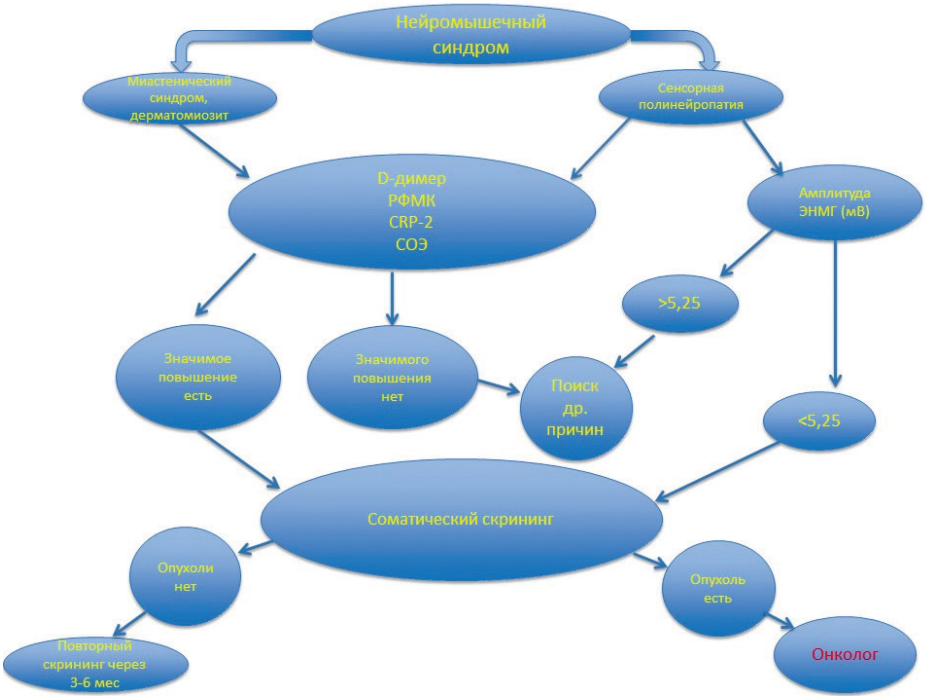


Рисунок 7. Алгоритм дифференциальной диагностики паранеопластических и непаранеопластических нейромышечных синдромов.

Figure 7. Algorithm for the differential diagnosis of paraneoplastic and non-paraneoplastic neuromuscular syndromes.

непаранеопластическими синдромами, не отмечены. У пациентов с паранеопластическим дерматомиозитом превалировали бульбарные нарушения, а в группе больных с идиопатическими дерматомиозитами в 4 случаях из 10 отмечен субфебрилитет и нарушения чувствительности.

Главным лабораторным паттерном явилось достоверно более значимое увеличение показателей D-димера, РФМК, CRP-2 и СОЭ при паранеопластических процессах. По данным стимуляционной ЭНМГ при паранеопластической полинейропатии отмечено значимое повышение амплитуды М-ответа от сенсорных нервов (>5,25 мВ). Преимуществом предлагаемых тестов является их доступность на амбулаторно-поликлиническом уровне, однако исключить онкологический процесс при отсутствии изменений изучаемых показателей не представляется возможным.

Разработаны оптимальные диагностические алгоритмы для пациентов с нейромышечными синдромами в зависимости от исходных клинических и анамнестических данных. Всем пациентам с сенсорной полинейропатией, миастеническим синдромом и дерматомиозитом рекомендовано определение РФМК, D-димера и высокочувствительного белка острой фазы CRP-2. При значимом повышении этих показателей (6,93±0,74 мг/100 мл для РФМК, 1406,32±303,45 нг/мл для D-димера, 7,08±1,36 мг/л для CRP-2), а также при превышении значений амплитуды М-ответа от сенсорных нервов при полинейропатиях (>5,25 мВ) необходимо проведение инструментального онкологического скрининга для выявления опухоли, а при отрицательном результате данных тестов – повторить исследования через 3—6 месяцев.

В литературе опубликован ряд статей о значимом повышении уровня D-димера у пациентов с раком легких, простаты, молочной железы и колоректальным раком [17-23]. Однако прогностическая ценность уровня данного маркера остается спорной. Некоторые авторы сообщают, что повышение уровня D-димера до лечения онкологической патологии свидетельствует о поздней стадии прогрессии опухоли и ассоциируется с плохим прогнозом. Это особенно актуально для опухолей женской репродуктивной системы [24].

Растворимые фибрин-мономерные комплексы, определяемые в сыворотке крови, представляют собой мономеры фибрина, фибриногена, а также их производные, образующиеся в ранней фазе коагуляции [25,26]. Определение уровня РФМК имеет важное диагностическое значение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, когда фаза гиперкоагуляции сменяется быстрым фибринолизом [27]. В отличие от D-димера, образующегося при вторичном фибринолизе, РФМК образуются в фазе гиперкоагуляции. Иными словами, РФКМ являются претромботическим маркером [28]. Данных о прогностической значимости уровня РФМК, а также CRP-2, у пациентов со злокачественными опухолями в литературе мы не встретили.

Выводы

Проведенное исследование позволяет внедрить алгоритмы несерологической диагностики классических нейромышечных паранеопластических синдромов в амбулаторной практике.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Darnell R.B., Posner J.B. eds. *Paraneoplastic syndromes*. - New York: Oxford University Press, 2011; 7–17.
2. Yu H., Fu R., Wang H., Liu H., Shao Z. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with adenocarcinoma of the lung: A case report. // *Thoracic cancer*. – 2017. – V.8. – P.57-60. doi: 10.1111/1759-7714.12398
3. Pelosof L.C., Gerber D.E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. // *Mayo Clin Proc*. – 2010. – V.85(9). – P. 838-854. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
4. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., Graus F., Grisold W., et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. // *Eur J Neurol*. – 2006. – V.13(7). – P.682-90. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01266.x.
5. Kuntzer T., Antoine J.C., A. Steck J. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). // *Muscle Nerve*. – 2004. – V.30(3). – P.255–268. doi: 10.1002/mus.20100
6. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. // *Pharmacol Ther*. – 2008. – V.120. – P.1–34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
7. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V, Feldman EL, et al. American Diabetes Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. // *Diabetes Care*. – 2005. – V.28. – P.956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
8. Yasuda H., Terada M., Maeda K., Kogawa S., Sanada M., et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. // *Prog Neurobiol*. – 2003. – V.69. – P.229–285.
9. Duby J.J., Campbell R.K., Setter S.M., White J.R., Rasmussen K.A. Diabetic neuropathy: an intensive review. // *Am J Health Syst Pharm*. - 2004. – V.61. – P.160–173. doi: 10.1093/ajhp/61.2.160
10. Wirtz P.W., Smallegange T.M., Wintzen A.R., Verschuuren J.J. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2002. – V.104(4). – P.359-63.
11. Sanders D.B. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2003. – V.998. – P.500-8.
12. Burns T.M., Russell J.A., LaChance D.H., Jones H.R. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. // *Ann Neurol*. – 2003. – V.53(2). – P.270-3. doi: 10.1002/ana.10477
13. Toyka K.V., Schneider-Gold C. Oculomotor signs in Lambert-Eaton myasthenic syndrome-coincidence with myasthenia gravis. // *Ann Neurol*. – 2003. – V.54(1). – P.135-6;author reply 136-7. doi: 10.1002/ana.10640
14. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. // *J Clin Oncol*. – 2008. – V.26(26). – P.4276-81. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5133.
15. Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. // *Neurology*. – 1996. – V.46(4). – P.1143-5.
16. Tseng A., Claussen G.C., Oh S.J. Respiratory failure in lambert-eaton myasthenic syndrome precipitated by calcium-channel blockers: report of a case and literature review. // *J Clin Neuromuscul Dis*. – 2002. – V. 4(2). – P.60-3.
17. Komurcuoglu B., Ulusoy S., Gayaf M., Guler A., Ozden E. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung

REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB eds. *Paraneoplastic syndromes*. New York: Oxford University Press, 2011; 7–17.
2. Yu H, Fu R, Wang H, Liu H, Shao Z. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with adenocarcinoma of the lung: A case report. *Thoracic cancer*. 2017;8:57-60. doi: 10.1111/1759-7714.12398
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):838-854. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
4. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):682-90. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01266.x
5. Kuntzer T, Antoine JC, A. Steck J. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve*. 2004;30(3):255–268. doi: 10.1002/mus.20100
6. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120:1–34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, et al. American Diabetes Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
8. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, , et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol*. 2003;69:229–285.
9. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:160–173. doi: 10.1093/ajhp/61.2.160
10. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(4):359-63.
11. Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:500-8.
12. Burns TM, Russell JA, LaChance DH, Jones HR. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(2):270-3. doi: 10.1002/ana.10477
13. Toyka KV, Schneider-Gold C. Oculomotor signs in Lambert-Eaton myasthenic syndrome-coincidence with myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2003;54(1):135-6; author reply 136-7. doi: 10.1002/ana.10640
14. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4276-81. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5133.
15. Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *Neurology*. 1996;46(4):1143-5.
16. Tseng A, Claussen GC, Oh SJ. Respiratory failure in lambert-eaton myasthenic syndrome precipitated by calcium-channel blockers: report of a case and literature review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;4(2):60-3.
17. Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, Guler A, Ozden E. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma. *Tumori*. 2011;97:743-748. doi: 10.1700/1018.11091.
18. Wang Y, Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:805-808. doi: 10.2147/OTT.S78154

carcinoma. // *Tumori*. – 2011. – V.97. – P.743-748. doi: 10.1700/1018.11091.
18. Wang Y., Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. // *Onco Targets Ther* – 2015. – V.8. – P.805-808. doi: 10.2147/OTT.S78154
19. Fukumoto K., Taniguchi T., Usami N., Kawaguchi K., Fukui T., et al. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer. // *Surg Today*. – 2015. – V.45. – P.63-67. doi: 10.1007/s00595-014-0894-4
20. Nakashima J., Tachibana M., Ueno M., Baba S., Tazaki H. Tumor necrosis factor and coagulopathy in patients with prostate cancer. // *Cancer Res.* – 1995. – V.55. – P.4881-4885.
21. Okajima K., Kohno I., Tsuruta J., Okabe H., Takatsuki K., Binder B.R. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in a patient with metastatic prostatic cancer. // *Thromb Res.* – 1992. – V.66. – P.717-727.
22. Ferroni P., Roselli M., Portarena I., Formica V., Riondino S., et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer - relationship with clinical outcome. // *Anticancer Res*. – 2014. – V.34. – P.1153-1161.
23. Stender M.T., Larsen T.B., Sorensen H.T., Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer predicts 1-year survival in colorectal cancer patients with absence of venous thromboembolism (VTE): a prospective clinical cohort study. // *J Thromb Haemost*. – 2012. – V.10. – P.2027-2031. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04887.x.
24. Li W., Tang Y., Song Y., Chen S.H., Sisliyan N., et al. Prognostic Role of Pretreatment Plasma D-Dimer in Patients with Solid Tumors: a Systematic Review and Meta-Analysis. // *Cell Physiol Biochem*. – 2018. – V.45. – P.1663-1676. doi: 10.1159/000487734.
25. Dempfle C.E. The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. // *Thromb Haemost*. – 1999. – V. 82(2). – P.673-83.
26. Koga S. A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis--clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SF). // *Rinsho Byori*. – 2004. – V.52(4). – P.355-61.
27. Leko M. Soluble fibrin monomer degradation products as a potential useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis. // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. – V.386. – P.38. doi: 10.1016/j.cca.2007.07.023
28. Park K.-J., Kwon E.-H., Kim H.-J., Kim S.-H. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. // Korean J Lab Med. – 2011. – V.31. – P. 143-147. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143

Информация об авторах

Чертоусова Анастасия Евгеньевна, врач-невролог, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5498-2415. E-mail: Yanasata@yanex.ru.

Черникова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Chernikowa2015@yandex.ru.

Получено / Recived: 8.04.2019
Принято к печати / Accepted: 28.05.2019

Information about the authors

Anastasiya E. Chertousova, neurologist at the Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5498-2415. E-mail: Yanasata@yanex.ru.

Irina V. Chernikova, PhD, Head of Department of Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Chernikowa2015@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.379-008.64:615.25.349-08
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90

Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

П.Б. Шорохова, В.Л. Баранов, Н.В. Ворохобина, И.Ю. Матезиус, Е.Б. Башнина, К.А. Яковенко

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить роль полиморфизма rs5219 в KCNJ11 в формировании вариабельности ответа на терапию вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД 2). **Материалы и методы:** обследованы 48 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Всем пациентам был назначен вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут. В течение 6 месяцев наблюдения при необходимости проводили титрование дозы препарата или назначали другую сахароснижающую терапию. Изучалась динамика основных показателей гликемического контроля и индекса массы тела, также определялось наличие полиморфизма rs5219 в гене KCNJ11. **Результаты:** все пациенты-носители аллеля T достигли целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) через 3 месяца монотерапии вилдаглиптином, по сравнению с пациентами с диким типом гена, которые достигли целевых значений HbA1c только в 44,4 % случаев. Увеличение дозы до 100 мг/сут потребовалось у 35 % пациентов с диким типом гена и у 17,9 % пациентов с полиморфизмом rs5219. Назначение комбинированной гипогликемизирующей терапии было необходимо у 40 % пациентов с диким типом гена и ни у одного из пациентов с полиморфизмом. **Заключение:** наличие полиморфного аллеля T rs5219 в гене KCNJ11 позволяет прогнозировать высокую эффективность монотерапии вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, полиморфизм rs5219; ген KCNJ11, ингибиторы ДПП-4.

Для цитирования: Шорохова П.Б., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Матезиус И.Ю., Башнина Е.Б., Яковенко К.А. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(3):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90

Контактное лицо: Полина Борисовна Шорохова, poliamina@gmail.com.

Pharmacogenetic aspects of vildagliptin treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

P.B. Shorokhova, V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina, I.Yu. Matezius, E.B. Bashnina, K.A. Jakovenko

I.I. Mechnikov North-Western State Medcal University, Saint Petersburg, Russia

Objective: to study a role of the rs5219 polymorphism in KCNJ11 in the formation of the response variability to vildagliptin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods:** 48 patients with newly diagnosed T2DM were examined. For all patients vildagliptin in a dose of 50 mg/day was prescribed. If necessary, dose titration was carried out or other glucose-lowering therapy was prescribed for 6 months of observation. Dynamics of the main indicators of glycemic control and body mass index were studied, presence of the rs5219 polymorphism in KCNJ11 gene was also determined. **Results:** all patients-carriers the T allele had achieved the target values of glycated hemoglobin (HbA1c) in 3 months of vildagliptin monotherapy, compared to patients with wild-type gene who achieved target values of HbA1c in only 44,4% of cases. Increasing the dose to 100 mg/day required 35% of patients with wild-type gene and 17.9% of patients with rs5219 polymorphism. The appointment of a combination of glucose-lowering therapy was necessary in 40% of patients with the wild-type gene and no one with polymorphism. **Conclusion:** the presence of the polymorphic allele T rs5219 in KCNJ11 gene makes it possible to predict the high efficacy of vildagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; polymorphism rs5219; KCNJ11 gene, dpp-4 inhibitors

For citation: Shorokhova P.B., Baranov V.L., Vorokhobina N.V., Matezius I.Yu., Bashnina E.B., Jakovenko K.A. Pharmacogenetic aspects of vildagliptin treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):83-90. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90.

Corresponding author: Polina B. Shorokhova, poliamina@gmail.com.

Введение

Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2) включают модификацию образа жизни и применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) уже в дебюте заболевания. Имеющиеся на сегодняшний день знания о патогенезе СД 2 и механизмах развития гипергликемии диктуют необходимость выбора лекарственного препарата, оказывающего влияние на максимальное число звеньев нарушений углеводного метаболизма [1,2].

У больных СД 2 к моменту постановки диагноза показана выраженная дисфункция β-клеток на фоне глюкозо- и липотоксичности. С этим связано снижение чувствительности островковых клеток поджелудочной железы к действию эндогенных инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП–1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), снижение инкретинстимулированной секреции инсулина. На фоне нарастания гипергликемии и инсулинорезистентности отмечается выраженное снижение инкретинового ответа на нагрузку глюкозой, а также повышается концентрация фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП–4) [3]. Фермент ДПП–4 инактивирует ГПП–1 и ГИП в течение нескольких минут после их секреции в кишечнике. Однако при ингибировании ДПП–4 повышается уровень и активность циркулирующих в крови инкретинов, что приводит к тому, что их биологические эффекты пролонгируются. В результате усиливается секреция эндогенного инсулина, подавляется секреция глюкагона α-клетками, при этом отсутствует риск тяжелых гипогликемических состояний за счет глюкозозависимого механизма действия [4]. Таким образом, инкретин-направленная терапия способствует в определенной степени восстановлению функции островковых клеток, что приводит к улучшению показателей гликемического контроля.

Согласно основным положениям консенсуса Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2, ингибиторы ДПП–4 вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности при их применении наряду с метформином и агонистами рецепторов ГПП–1 отнесены к препаратам первой линии для старта сахароснижающей терапии [5]. Одним из наиболее часто использующихся в клинической практике представителей данного класса ПССП является вилдаглиптин.

Однако, несмотря на ряд преимуществ при применении инкретин-направленной терапии, отмечается значительная вариабельность индивидуальной восприимчивости пациентов к терапии ингибиторами ДПП–4 [6]. Аллельные варианты генов, кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры и точки приложения лекарств, а также полиморфизмы генов риска развития СД 2 могут быть связаны с индивидуальными различиями в результатах применения антидиабетических препаратов [7]. Ряд генов, таких как KCNQ1, PAX4, TCF7L2, KCNJ11, ABCC8, MTNR1B и WFS1, экспрессирующихся преимущественно в β-клетках поджелудочной железы, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы и являются основными регуляторами инкретин-опосредованных влияний. Следовательно, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) вышеперечисленных генов могут ассоциироваться с вариабельностью терапевтического эффекта при применении ингибиторов ДПП–4 [8]. Ген KCNJ11, локализующийся на коротком плече 11 хромосомы, кодирует центральную субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов ($К_{АТФ}$ – каналов) β- и α-клеток поджелудочной железы. Полиморфизмы гена KCNJ11 могут влиять на интенсивность секреции инсулина и глюкагона путем изменения функциональной активности калиевых каналов. В связи с этим, изменения аминокислотной последовательности белка Kir6.2 рассматриваются с одной стороны, как фактор риска развития сахарного диабета, а с другой стороны, как фактор определяющий индивидуальную восприимчивость к терапии сахароснижающими препаратами [9,10]. Весьма немногочисленны исследования, посвященные оценке влияния полиморфизмов гена KCNJ11 на эффективность терапии и ДПП–4. В работе J. Jamaluddin и соавт. в 2016 г. продемонстрировано, что ответ на терапию вилдаглиптином, ситаглиптином и линаглиптином, возможно, определяется носительством полиморфизма rs 2285676 гена KCNJ11, уровнем триглицеридов крови и диастолического артериального давления [11].

Таким образом, на сегодняшний день в научной литературе представлены единичные фармакогенетические исследования по изучению ассоциации полиморфных маркеров гена KCNJ11 с терапевтическим эффектом вилдаглиптина, что определяет актуальность проведения дальнейших исследований в данной области.

Цель исследования – изучить роль полиморфизма rs5219 (C>T) гена KCNJ11 в формировании вариабельности ответа на терапию вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. После разъяснения целей и задач работы каждый наблюдаемый подписал информированное согласие на участие в данном исследовании. В когортное исследование с проспективным наблюдением включались больные с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2) и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м^2 при отсутствии у них противопоказаний к назначению вилдаглиптина. Пациенты, имеющие показания к инсулинотерапии, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности, а также психические заболевания или иные факторы, влияющие на приверженность терапии, в исследование не включались. Стандартное обследование больных включало расчет ИМТ, оценку общеклинических и лабораторных показателей с углубленным изучением таких параметров углеводного обмена, как уровень глюкозы плазмы натощак и постпрандиально, гликированный гемоглобин (HbA1c). После проведенного обследования всем включенным в исследование пациентам с верифицированным диагнозом СД2 назначали диету №9 и вилдаглиптин в начальной дозе 50 мг в сутки с последующим динамическим наблю-

дением. Повторное обследование проводили через 3 и через 6 месяцев после начала лечения. При этом, оценивали динамику уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиально, уровень гликированного гемоглобина. В случае недостаточной эффективности сахароснижающей терапии (сохраняющаяся гипергликемия натощак и/или после приема пищи, отсутствие достижения индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина) дозу препарата повышали или назначали комбинацию сахароснижающих средств. Через 6 месяцев лечения, анализируя результаты исследования, проводили сопоставление групп пациентов с различными генетическими полиморфизмами по выраженности клинического ответа на терапию вилдаглиптином и характеру проводимой сахароснижающей терапии.

Молекулярно-генетический анализ выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР — РВ). Для выделения ДНК пациентов из лейкоцитов цельной венозной крови применяли сорбционный метод с использованием набора реактивов «Проба — ГС — Генетика» (ДНК-Технология, Россия). С целью выявления аллельных вариантов генов использовали соответствующие наборы реагентов для определения полиморфизма Glu23Lys (rs5219) гена KCNJ11 (Синтол, Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили в режиме реального времени на приборе ДТ-Лайт (ДНК-Технология, Россия).

Для анализа данных применяли методы непараметрической статистики: критерий Вилкоксона для сравнения связанных показателей, критерий Манна — Уитни для сравнения независимых показателей, тест Краскела — Уоллиса для рангового дисперсионного анализа, критерий χ^2, точный критерий Фишера, рассчитывали проценты от общего. Для оценки динамики клинико-лабораторных показателей: ИМТ, уровня глюкозы крови натощак и постпрандиально введен показатель Δ%, который вычисляли по формуле *Δ% = (X2-X1)/X1*100%,* где *X1* — исходное значение показателя, *X2* — конечное значение показателя. Данный параметр позволяет оценить динамику показателей вне зависимости от исходного уровня и диапазона колебаний показателя для каждого конкретного пациента [12]. В тексте статьи показатели представлены в виде медианы, нижних и верхних процентилей (Me [25p; 75p]). Уровнем статистической значимости различий было принято $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов — 30 женщин (62,5 %) и 18 мужчин (37,5 %) — с впервые выявленным СД2, имеющих избыточную массу тела или ожирение без противопоказаний к назначению вилдаглиптина. Медиана возраста участников исследования составила 59 [55;62] лет, ИМТ 30,60 [28,46; 32,40] кг/м^2, уровень гликемии натощак 8,4 [7,7; 9,2] ммоль/л, уровень гликемии постпрандиально 10,3 [9,5;11,5] ммоль/л, уровень HbA1c 7,25 [6,80; 8,60] %. После проведенного обследования всем включенным в исследование пациентам с верифицированным диагнозом СД2 была назначена диета №9 и вилдаглиптин в начальной дозе 50 мг в сутки. В связи с недостаточным эффектом от приема вилдаглиптина в первые 3 месяца лечения у 18 пациентов доза препарата была увеличена до 100 мг в сутки, а 2 больным к терапии вилдаглиптином был добавлен метформин. При этом отмечалось снижение уровня глюкозы крови как натощак, так и постпрандиально. Целевого уровня гликированного гемоглобина через 3 месяца терапии достигли 36 (75 %) пациентов. Через 6 месяцев лечения вилдаглиптин в дозе 50 мг в сутки получали 28 (58,3 %) пациентов, в дозе 100 мг в сутки — 12 (25 %) пациентов, 8 (16,7 %) пациентам потребовалось назначение комбинации сахароснижающих препаратов. При этом индивидуальных целей гликемического контроля достигли 46 (95,8 %) пациентов из 48, в том числе все пациенты, получающие монотерапию вилдаглиптином в любой дозе.

При генотипировании пациентов по полиморфизму rs5219 (C > T) гена KCNJ11 было установлено: CC — генотип имели 20 (41,7 %) пациентов, CT — генотип 18 (37,5 %) пациентов и TT — генотип 10 (20,8 %) пациентов. Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Частота минорного аллеля T составила при этом 40 %. Для реализации поставленной цели и задач были сформированы второй группы пациентов, сопоставимых по возрасту и полу ($p > 0,05$). В первую группу вошли 20 больных с диким типом гена KCNJ11, вторую составили 28 носителей мутантного аллеля T в гомо- или гетерозиготном состоянии (CT — и TT — генотипы).

Оценка показателей углеводного обмена, ИМТ и нежелательных явлений, возникших на фоне терапии вилдаглиптином, в выделенных группах проводилась через 3 и 6 месяцев от начала лечения. При этом учитывалась доза препарата, необходимая для достижения целевых показателей, а также оценивалась необходимость проведения комбинированной терапии.

На фоне проводимой трехмесячной монотерапии вилдаглиптином установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) ИМТ, уровней гликемии натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина как в группе пациентов с «диким» типом гена KCNJ11, так и у больных СД 2 типа с носительством полиморфизма rs5219. При этом, различий в динамике клинико-лабораторных показателей (Δ %) в зависимости от дозы препарата (50 или 100 мг в сутки) выявлено не было ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев от начала терапии вилдаглиптином установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение глюкозы крови натощак и постпрандиально, уровня гликированного гемоглобина по сравнению с исходными показателями и результатами трехмесячного лечения. Достоверных различий по показателю Δ% глюкозы крови натощак и после приема пищи в зависимости от дозы препарата выявлено не было ($p >0,05$). Динамика ИМТ, глюкозы крови натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина за весь период наблюдения с учетом носительства полиморфизма rs5219, дозы вилдаглиптина представлена на рис. 1 — 4.

Представляется важным тот факт, что наличие мутации в гене KCNJ11 статистически значимо сказалось на количестве пациентов, достигших целевого уровня (ЦУ) HbA1c через 3 месяца монотерапии вилдаглиптином. Так,

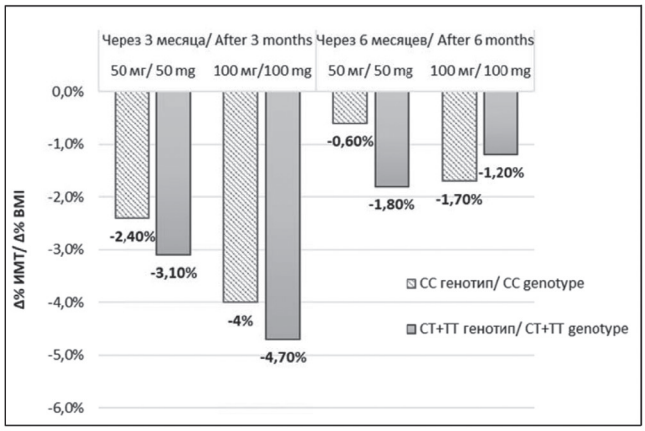


Рисунок 1. Динамика ИМТ у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.
Figure 1. Dynamics of BMI in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drag dose and the genotype.

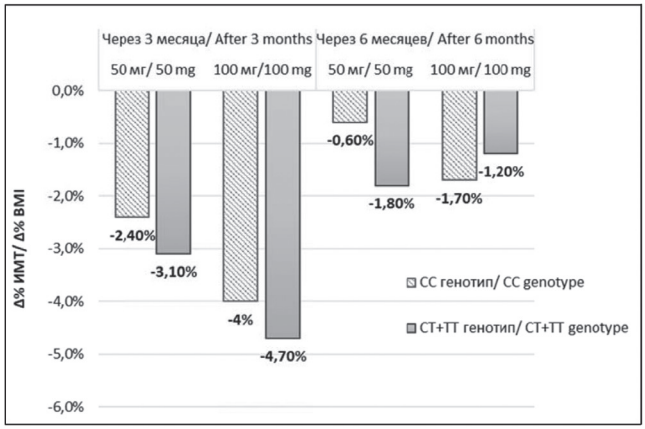


Рисунок 2. Динамика глюкозы крови натощак у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.
Figure 2. Dynamics of fasting glycemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drag dose and the genotype.

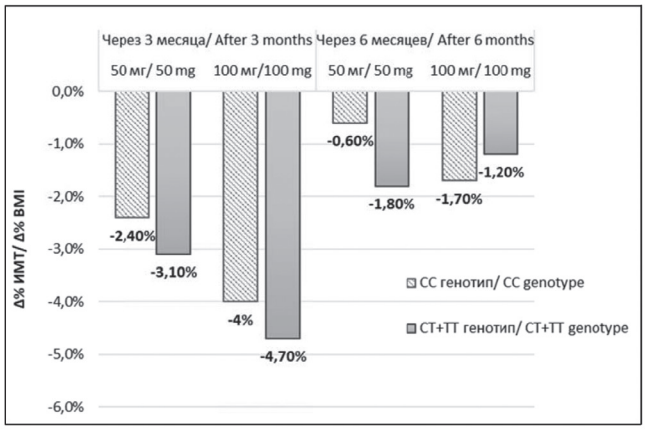


Рисунок 3. Динамика глюкозы крови постпрандиально у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.
Figure 3. Dynamics of postprandial glycemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drag dose and the genotype.

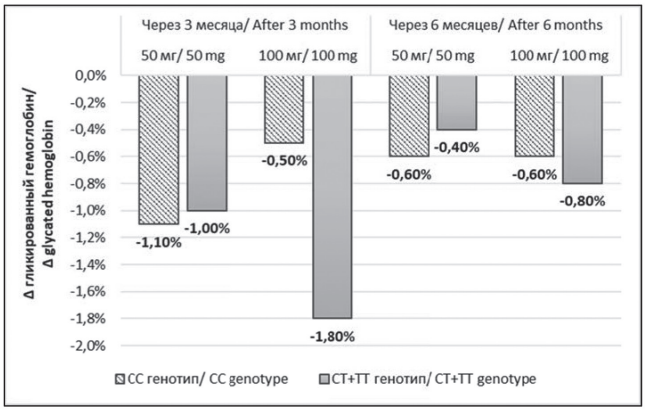


Рисунок 4. Динамика гликированного гемоглобина у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.
Figure 4. Dynamics of HbA1c in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drag dose and the genotype.

Таблица / Table 1

Уровень гликированного гемоглобина у пациентов, получающих монотерапию вилдаглиптином через 3 месяца в зависимости полиморфизма в гене KCNJ11
Values of HbA1c in patients receiving vildagliptin monotherapy after 3 months depending on the KCNJ11 polymorphism

HbA1c через 3 месяца терапии *HbA1c after 3 months of therapy*	Полиморфизм в гене KCNJ11 *Polymorphism in KCNJ11 gene*						p
	Пациенты без полиморфизма rs5219 *Patients without rs5219 polymorphism*			Пациенты с полиморфизмом rs5219 *Patients with rs5219 polymorphism*			
	Абс. *Abs.*	%	95% ДИ *95% CI*	Абс *Abs.*	%	95% ДИ *95% CI*	
Выше целевого уровня *Above target level*	10	55,6	33,7-75,4	0	0,0	0,0-12,1	< 0,001#
Ниже целевого уровня или равен ему *Lower than or equal to the target level*	8	44,4	24,6-66,3	28	100,0	87,9-100,0	
Всего *Total*	18	100,0		28	100,0		

Примечание: # — значимость точного метода Фишера.
Note: # *— Fisher's exact test.*

все пациенты с аллельными вариантами гена KCNJ11, получавшие монотерапию вилдаглиптином, достигли ЦУ HbA1c через 3 месяца от начала лечения. Среди пациентов без полиморфизма rs5219 в гене KCNJ11 более половины больных (55,6%) не достигли ЦУ гликемического контроля, что повлекло за собой необходимость проведения коррекции сахароснижающей терапии. Данные по достижению ЦУ HbA1c через 3 месяца терапии вилдаглиптином представлены в табл. 1.

Следует отметить, что через 6 месяцев от начала лечения у всех пациентов, получавших вилдаглиптин в качестве монотерапии, был достигнут индивидуальный целевой уровень HbA1c. При этом, 28 (70 %) больных получали препарат в дозе 50 мг/сутки и 12 (30 %) пациентов — в дозе 100 мг. Что позволяет судить, об адекватности проводимой терапии в плане коррекции назначаемой дозы вилдаглиптина.

Вместе с тем, в группах больных с различными аллельными вариантами гена KCNJ11, у которых проводилась коррекция терапии, выявлены статистически достоверные различия. Так, число пациентов, носителей полиморфного аллеля Т, которым потребовалось повышение дозы вилдаглиптина до 100 мг/сут или же назначение комбинированной терапии, оказалось значимо меньше в сравнении с пациентами, имеющими генотип СС ($p < 0,001$). Данные по коррекции терапии за весь период наблюдения в зависимости от полиморфизма гена KCNJ11 представлены в табл. 2.

Обсуждение

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что на фоне приема вилдаглиптина удалось достичь выраженного статистически значимого

Таблица / Table 2

Коррекция терапии у пациентов при лечении вилдаглиптином в зависимости от полиморфизма в гене KCNJ11 за весь период исследования
Correction of therapy in patients receiving vildagliptin depending on the KCNJ11 polymorphism over the entire study period

Доза вилдаглиптина (мг/сут) / терапия *Vildagliptin dose (mg/day) / therapy*	Период исследования *Study period*											
	Исходно *Initial*				0-3 месяц *0-3 month*				3-6 месяц *3-6 month*			
	Полиморфизм в гене KCNJ11											
	CC – генотип *CC – genotype*		CT – и TT – генотип *CT – & TT – genotype*		CC – генотип *CC – genotype*		CT – и TT – генотип *CT – & TT – genotype*		CC – генотип *CC – genotype*		CT – и TT – генотип *CT – & TT - genotype*	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. *Abs.*	%
50	20	100,0	28	100,0	5	25,0	23	82,1	5	25,0	23	82,1
100	0	0,0	0	0,0	13	65,0	5	17,9	7	35,0	5	17,9
Комбинированная терапия *Combination therapy*	0	0,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0	8	40,0	0	0,0

улучшения клинико-лабораторных показателей у всех больных с впервые выявленным СД 2 типа вне зависимости от генотипа. В целом, по результатам 6-месячной сахароснижающей терапии индивидуальных целевых уровней HbA1c удалось достичь у 95,8 % пациентов. Примерно в 17% случаев для этого потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата. Таким образом, монотерапия вилдаглиптином оказалась эффективной у 80% пациентов. При оценке нежелательных явлений за весь период исследования у 7 пациентов была зафиксирована гипогликемия легкой степени, которая купировалась больными самостоятельно, и у 4 участников отмечалось снижение аппетита, что, однако, не потребовало отмены проводимой терапии. Эти данные убедительно свидетельствуют о пользе хорошей переносимости и безопасности проводимой фармакотерапии в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа, что согласуется с основным принципом пациент-ориентированного подхода при подборе антигипергликемического лечения [13].

С другой стороны, анализ данных, полученных при статистической обработке результатов проведенного исследования, позволил выявить достоверные различия в индивидуальной восприимчивости к терапии вилдаглиптином у пациентов в зависимости от генотипа по полиморфизму rs5219 гена KCNJ11. Так, через 3 месяца от начала терапии вилдаглиптином индивидуальный целевой уровень показателей углеводного метаболизма был достигнут у 44,4% пациентов, через 6 месяцев монотерапии вилдаглиптином — у 90 % пациентов с генотипом CC гена KCNJ11. В то время как у всех пациентов с аллельными вариантами гена KCNJ11, получавших монотерапию вилдаглиптином, через 3 месяца от начала лечения содержание гликированного гемоглобина достигло индивидуального целевого уровня ($p < 0,001$). По итогам 6-месячного наблюдения только четверть пациентов с «диким» типом гена получала исходную терапию вилдаглиптином 50 мг в сутки, у 35 % доза была увеличена до 100 мг в сутки у 40 % потребовалось назначение комбинации сахароснижающих препаратов. В то же время, в группе пациентов, носителей полиморфного аллеля T в гомо- или гетерозиготном состоянии исходную терапию вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки по итогам исследования получали 82,1 % больных, повышение дозы потребовалось в 17,9 % случаев, необходимости в комбинации антидиабетических препаратов не возникло ни у одного из пациентов ($p < 0,001$).

На сегодняшний день в доступной мировой литературе практически отсутствуют четкие данные о проведенных фармакогенетических исследованиях в группе глиптинов. Однако, появляется все больше сведений, уточняющих роль $K_{АТФ}$ — каналов в инициации высвобождения инсулина и глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы. В β-клетках и δ-клетках метаболизм глюкозы вызывает электрическую активность и секрецию гормонов путем закрытия чувствительных к АТФ калиевых каналов. Напротив, закрытие $K_{АТФ}$ — каналов, по-видимому, имеет противоположный эффект в α-клетках, где генетическая или фармакологическая инактивация канала ассоциирована с ингибированием секреции. Нарушение регуляции этого механизма может лежать в основе взаимных изменений секреции инсулина и секреции глюкагона, обнаруживаемых при СД2. Активирующие мутации генов калиевых каналов вызывают широкий спектр нарушений углеводного метаболизма, степень тяжести которых варьируется от неонатального сахарного диабета (НСД) до СД 2 типа [14]. В работе J. Sastre и соавт. (2014) продемонстрирована эффективность ситаглиптина при наличии у пациента активирующей мутации Kir6.2 [15]. По всей видимости, восприимчивость к инкретин-направленной терапии, может зави-

сеть от аминокислотного полиморфизма Kir6.2 структурных субъединиц $К_{АТФ}$ — каналов. Хотя окончательную оценку значения аллельных вариантов гена KCNJ11 для формирования индивидуального ответа на терапию ингибиторами ДПП —4 еще предстоит произвести в ходе дальнейших фармакогенетических исследований.

Выводы

1. Наличие полиморфизма rs5219 (C > T) в гене KCNJ11 оказывает существенное положительное влияние на выраженность гипогликемизирующего эффекта вилдаглиптина у пациентов с впервые выявленным СД2.

2. У пациентов с носительством полиморфизма rs5219 отмечена более эффективная нормализация показателей углеводного обмена, достижение целевых уровней гликированного гемоглобина в более короткие сроки при применении начальной дозы вилдаглиптина 50 мг в сутки, по сравнению с пациентами с диким типом гена KCNJ11.

3. Материалы проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности выполнения молекулярно-генетического тестирования по полиморфному локусу rs5219 гена KCNJ11 у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, результаты которого необходимо учитывать при проведении персонифицированной стартовой сахароснижающей терапии.

4. Выявление при проведении молекулярно-генетического анализа полиморфного аллеля T rs5219 гена KCNJ11 в гомо- или гетерозиготном состоянии позволяет прогнозировать высокую эффективность терапии вилдаглиптином в стартовой дозе 50 мг в сутки у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes*. – 2009. – V.58(4). – P.773–795. doi:10.2337/db09-9028.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin J.R., Aguilar R.B. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell–centric classification schema. // *Diabetes Car*e. – 2016. – V.39(8). – P. 179–186. doi: 10.2337/dci16-0011.
3. Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, № 4 – С. 23–28. doi: 10.26442/2075-1753_19.4.23-28.
4. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. // *Diabetologia*. – 2007. – V.50(6). – P. 1148–1155. doi: 10.1007/s00125-007-0633-0
5. Дедов И.И, Шестакова М.В, Аметов А.С, Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015) // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18., № 1. – С. 5-23. doi: 10.14341/DM201515-23.
6. Aso Y., Ozeki N., Terasawa T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., et al. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. // *Transl Res.* – 2012. – V.159(1). – P. 25–31. doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.005.
7. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. // *Biochem.Med*. – 2013. – V.23(2). – P.154–171. doi: 10.11613/BM.2013.020.
8. Jamaluddin J.L., Huri H.Z., Vethakkan S.R., Mustafa N. Pancreatic gene variants potentially associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes. // *Pharmacogenomics*. – 2014. – V.15(2). – P. 235–249. doi: 10.2217/pgs.13.234.
9. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2016. – V.9. – P.17–29. doi: 10.2147/PGPM.S84854.

REFERENCES

1. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
2. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell–centric classification schema. *Diabetes Car*e. 2016;39(8):179–186. doi: 10.2337/dci16-0011.
3. Demidova TY., Kulenok SG., Gasanzade PA. Pathogenetic background of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors application in the management of diabetes mellitus type 2. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):23–28. (In Russ.). doi: 10.26442/2075-1753_19.4.23-28.
4. Fonseca A, Schweizer D, Albrecht MA, Baron MA., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148–1155. doi: 10.1007/s00125-007-0633-0
5. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AY et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015) *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):5-23. (in Russ.). doi: 10.14341/DM201515-23.
6. Aso Y, Ozeki N, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, et al. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. *Transl Res.* 2012;159(1):25–31. doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.005.
7. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem.Med*. 2013; 23(2): 154–171. doi: 10.11613/BM.2013.020.
8. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR, Mustafa N. Pancreatic gene variants potentially associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics.* 2014;15(2):235–249. doi: 10.2217/pgs.13.234.
9. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016; 9:17–29. doi: 10.2147/PGPM.S84854.
10. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11: Genetic Polymor-

10. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. // *J Diabetes Res*. – 2015. – V.2015. – P.1-9. doi: 10.1155/2015/908152.
11. Jamaluddin J.L., Huri H.Z., Vethakkan S.R. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in type 2 diabetes mellitus. // *Pharmacogenomics*. – 2016. – V.17(8). – P.867–881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010.
12. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н., сост. *Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников*.– М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
13. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. // *Diabetologia*. – 2015. – V.58(3). – P.429-442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
14. Ashcroft F.M., Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. // *Nat Rev Endocrinol*. – 2013. – V.9(11). – P.660–669. doi: 10.1038/nrendo.2013.166
15. Sastre J., Luque A., del Val F., Aragonés A., López J. Long-term efficacy of glibenclamide and sitagliptin therapy in adult patients with KCNJ11 permanent diabetes. // *Diabetes Care*. – 2014. – V.37(3). – P.e55-56. doi: 10.2337/dc13-2280

Информация об авторах

Шорохова Полина Борисовна, аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7765-2048. E-mail: poliamina@gmail.com.

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: kafendocrin@inbox.ru.

Матезиус Ирина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-8694-9756. E-mail: Irina.Matezius@szgmu.ru.

Башнина Елена Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-7063-1161. E-mail: bashnina@mail.ru.

Яковенко Ксения Александровна, студент 6 курса, лечебный факультет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Получено / Recived: 25.06.2019
Принято к печати / Accepted: 9.07.2019

12. Metody statisticheskoj obrabotki medicinskih dannyh: Metodicheskie rekomendacii dlja ordinatorov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedenij, nauchnyh rabotnikov. Ed. By Kochetov AG, Liang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. Moscow: RKNPK; 2012. 42 p. (In Russ.)

Information about the authors

Polina B. Shorokhova, postgraduate student, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7765-2048. E-mail: poliamina@gmail.com.

Vitaly L. Baranov, Doctor of Medical sciences, Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

Natalya V. Vorokhobina, Doctor of Medical sciences, Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: kafendocrin@inbox.ru.

Irina Yu. Matezius, PhD, Assistant professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-8694-9756. E-mail: Irina.Matezius@szgmu.ru.

Elena B. Bashnina, Doctor of Medical sciences, Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-7063-1161. E-mail: bashnina@mail.ru.

Ksenia A. Jakovenko, 6th year student, medical faculty, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 579.61
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области

О.Ю. Куцевалова[1], И.О. Покудина[2], Д.А. Розенко[1], Д.В. Мартынов[3], М.Ю. Каминский[4]

[1]Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия
[2]Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия
[3]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
[4]Городская Больница Скорой Медицинской Помощи, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: провести анализ распространенности штаммов грамотрицательных бактерий - возбудителей инфекционных осложнений, устойчивых к карбапенемам в том числе за счет продукции карбапенемаз, выделенных из различного клинического биоматериала у госпитализированных пациентов стационаров Ростова-на-Дону и области. **Материалы и методы:** исследовали 366 грамотрицательных бактериальных изолятов пациентов из 16 отделений 9 лечебно-профилактических стационаров Ростова-на-Дону и области. Изоляты выделяли традиционным микробиологическим методом. Видовую идентификацию штаммов и чувствительность к антимикробным препаратам определяли на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Нечувствительные к карбапенемам штаммы тестировали на наличие карбапенемаз с помощью CIM-теста. МБЛ выявляли по эффекту подавления их активности в присутствии ЭДТА. Гены МБЛ детектировали ПЦР-РВ тест-наборами «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL». Вывод о продукции БЛРС делали по наличию синергизма цефалоспоринов III—IV поколения с клавулановой кислотой методом двойных дисков. **Результаты:** из 366 исследованных изолятов грамотрицательные бактерии составили 74,2 %: Klebsiella pneumoniae — 33,0 %; Escherichia coli — 19,0 %; Acinetobacter baumannii — 18,0 %; Pseudomonas aeruginosa — 15,0 %. Резистентность к карбапенемам обнаружена у 90,9 % штаммов A.baumannii, более 50,0 % P.aeruginosa и K.pneumoniae. Продукция бета-лактамаз расширенного спектра детектирована у более чем 90,0 % K.pneumoniae и у около 80,0 % E.coli. У изолятов A.baumannii и K.pneumoniae было выявлено наличие генов группы OXA и NDM, у P.aeruginosa — группы VIM. **Заключение:** энтеробактерии устойчивые к бета-лактамам, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы являются одними из ведущих возбудителей инфекционных осложнений в стационарах Ростова-на-Дону и области, практически не уступая по частоте встречаемости бактериям рода Acinetobacter spp. и P.aeruginosa. Это определяет важность детекции механизмов резистентности не только для назначения оптимальной этиотропной терапии, но и для эпидемиологического контроля распространения резистентных штаммов и разработки мероприятий инфекционного контроля.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, грамотрицательные бактерии, β-лактамы, карбапенемазы.

Для цитирования: Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91-96. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

Контактное лицо: Ольга Юрьевна Куцевалова, Olga_Kutsevalova@mail.ru.

Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region

O.Yu. Kutsevalova[1], I.O. Pokudina[2], D.A. Rozenko[1], D.V. Martynov[3], M.Yu Kaminsky[4]

[1]Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
[2]Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia
[3]Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia
[4]City hospital of emergency medical care, Rostov-on-Don, Russia
51602 «Military Clinical Hospital Russian» Defense Ministry, Russia

Objectives: to analyze the prevalence of strains of gram-negative bacteria - pathogens of infectious complications resistant to carbapenems, including through the production of carbapenemases isolated from various clinical biomaterials in hospitalized

patients of hospitals in the city of Rostov-on-Don. **Materials and methods:** 366 gram-negative bacterial isolates were studied, from patients from 16 wards, 9 treatment-and-prophylactic institutions of the city of Rostov-on-Don and the region. The study was conducted by traditional microbiological method. Species identification of strains and sensitivity to antimicrobial drugs were determined on a Vitek 2 automatic analyzer (BioMerieux, France). The strains insensitive to carbapenems were tested for the presence of carbapenemases using CIM-test. MBL was detected by the effect of suppression of their activity in the presence of EDTA. MBL genes were detected by PCR-RV test kit "AmpliSens MDR MBL-FL", "AmpliSens MDR KPC/OXA-48-FL". The conclusion about the production of BLRS was made by the presence of synergism of cephalosporins of III-IV generation with clavulanic acid by the method of double discs. **Results:** of the 366 isolates tested, gram-negative bacteria accounted for 74.2 %: Klebsiella pneumoniae — 33.0 %, Escherichia coli — 19.0 %, Acinetobacter baumannii — 18.0 %, Pseudomonas aeruginosa — 15.0 %. Resistance to carbapenems was detected in 90.9 % of A.baumannii strains, more than 50 % of P.aeruginosa and K.pneumoniae. LBR production was detected in more than 90 % of K.pneumoniae and about 80 % of E. coli. In A. baumannii and K.pneumoniae isolates, the presence of OXA and NDM genes was found, and in P.aeruginosa, VIM groups. **Conclusion:** enterobacteria resistant to beta-lactams, producing extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases are one of the leading causative agents of infectious complications in hospitals of Rostov-on-don and the region, almost not inferior in frequency of occurrence of bacteria of the genus Acinetobacter spp. and P.aeruginosa. This determines the importance of detection of resistance mechanisms not only for the purpose of optimal etiotropic therapy, but also for epidemiological control of the spread of resistant strains and the development of infection control measures.

Key words: antibiotic resistance, gram-negative bacteria, β-lactams, carbapenemases

For citation: Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky, M.Yu. odern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(3):91-96. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

Corresponding author: Olga Yu. Kutsevalova, Olga_Kutsevalova@mail.ru.

Введение

На сегодняшний день гнойно-воспалительные осложнения, вызванные аэробными грамотрицательными возбудителями, являются серьёзной проблемой для российских стационаров, в частности для отделений реанимации гнойной хирургии. Осложнения, обусловленные грамотрицательными бактериями, вызывают наибольшие сложности при выборе антибиотикотерапии. Это связано с особенностями механизмов устойчивости к антибиотическим препаратам, которые ведут к формированию полирезистентностных штаммов [1-6]. По данным литературы, у некоторых штаммов энтеробактерий зарегистрировано наличие одновременно нескольких β -лактамаз и дополнительных механизмов устойчивости, таких как снижение проницаемости наружной мембраны.

Эффективной антибиотикотерапии препятствует рост антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений. Помочь в данной ситуации может знание основных механизмов резистентности возбудителей, микробиологический мониторинг и разработка протоколов эмпирической антибактериальной терапии для каждого конкретного стационара.

Одной из актуальных проблем является устойчивость бактерий к β-лактамным антибиотикам, в частности к карбапенемам. Распространение среди энтеробактерий бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) привело к резистентности к цефалоспоринам III—IV поколений. Сложившаяся ситуация способствовала активному использованию карбапенемных препаратов. Но врачи столкнулись с новой проблемой, связанной с резистентностью к карбапенемам. Значимый рост резистентности к карбапенемным препаратам, в том числе и за счет продукции ферментов металло-β-лактамаз (МБЛ), расщепляющих все β-лактамные антибиотики, за исключением азтреонама, распространение БЛРС стали значимой проблемой в клинической практике и химиотерапии инфекций. Ситуация усугубляется тем, что полирезистентные бактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы, распространяются во внебольничную среду вызывая внебольничные инфекции, затрудняя проведение ранней адекватной антибактериальной терапии [7-15].

Цель исследования — провести анализ распространенности штаммов грамотрицательных бактерий - возбудителей инфекционных осложнений, устойчивых к карбапенемам, в том числе за счет продукции карбапенемаз, выделенных из различного клинического биоматериала у госпитализированных пациентов стационаров Ростова-на-Дону и области.

Материалы и методы

В исследование включены 366 грамотрицательных бактериальных изолята, собранных в рамках обследования пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 85 лет из 16 отделений 9 лечебно-профилактических стационаров г. Ростова-на-Дону и области в период с марта 2018 г. по апрель 2019 г. Все включенные в исследование изоляты были расценены как нозокомиальные с учетом их вероятной этиологической значимости в развитии инфекционной патологии и соответствия критериям развития нозокомиальной инфекции (развитие инфекции не менее чем через 48 часов после госпитализации, не находившейся в инкубационном периоде и не явившейся следствием предшествующей госпитализации). Исследо-

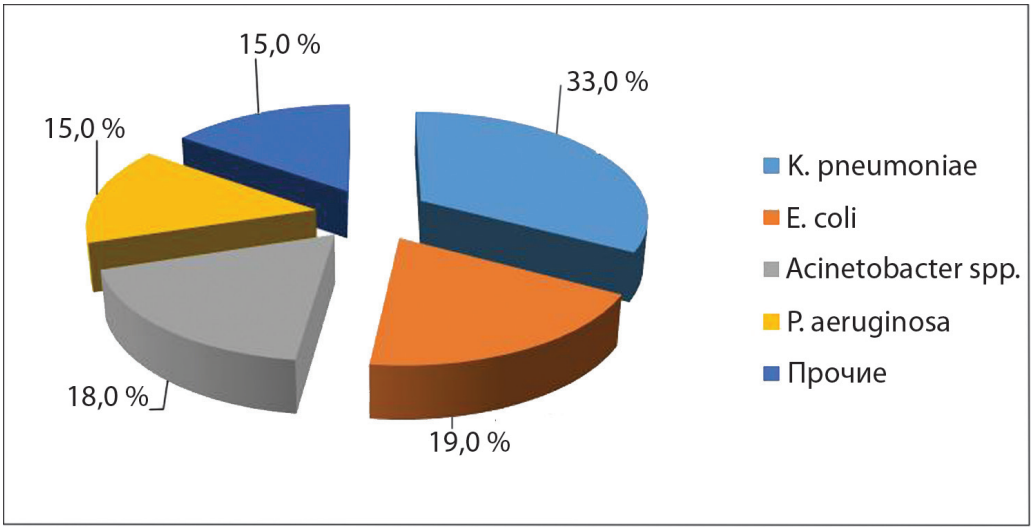


Рисунок 1. Видовой состав возбудителей инфекционного процесса у госпитализированных пациентов Ростова-на-Дону (n=366).
Figure 1. The species composition of the causative agents of the infectious process in hospitalized patients of Rostov-on-Don (n = 366).

ванные изоляты в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций распределились следующим образом: кожа и мягкие ткани — 32 %, брюшная полость — 11 %, дыхательная система — 42 %, инфекции крови — 7 %, прочие — 6 %.

Изоляты выделяли классическими бактериологическими методами с использованием стандартных селективных и дифференциально-диагностических сред для энтеробактерий. Видовую идентификацию штаммов и чувствительность к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Чувствительность изолятов интерпретировали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2018-03 [16]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штамм: E. coli ATCC 25922, E. coli ATCC 35218 и P. aeruginosa ATCC 27853, K. pneumoniae ATCC®700603.

Критерием включения изолятов в исследование генетических детерминант резистентности было снижение чувствительности хотя бы к одному из карбапенемов (имипенему, эртапенему, меропенему) и результаты тестирования на наличие продукции карбапенемаз с помощью CIM-теста (carbapenemin ictivation method) [17].

Выявление продукции металло- β-лактамаз осуществляли фенотипическим методом, основанном на эффекте подавления активности МБЛ в присутствии ЭДТА. Штаммы, резистентные к карбапенемам, тестировали на наличие генов, кодирующих продукцию металло-бета-лактамаз, методом ПЦР-РВ тест-наборами «АмплиСенс MDR MBL-FL» (IMP, NDM, VIM) и «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» (разработанных ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). В качестве положительных контролей использовали штаммы E. coli, K. pneumoniae и P. aeruginosa с заведомо установленной продукцией карбапенемаз.

Вывод о продукции БЛРС делали по наличию синергизма цефалоспоринов III-IV поколения (цефепима и цефтазидима) с клавулановой кислотой с помощью метода двойных дисков.

В ходе исследования чувствительности выделенных изолятов к β-лактамным антибиотикам, установлено, что наибольший уровень резистентности к карбапенемам (имипенему и меропенему) обнаружен у штаммов A.baumannii, который составил 90,9 % к обоим препаратам. Исследование с помощью ПЦР метода этих изолятов A. baumannii позволило обнаружить гены приобретенных карбапенемаз относящихся к группам OXA-40. У одного штамма было зарегистрировано наличие гена МБЛ группы NDM.

Доля нечувствительных штаммов синегнойных палочек в нашем исследовании составила 58,2 % и 54,5 % к имипенему и меропенему соответственно. Среди штаммов P.aeruginosa с возможной продукцией карбапенемаз по результатам CIM-теста и фенотипического теста с ЭДТА, с помощью ПЦР-метода было обнаружено наличие генетических детерминант, относящихся к VIM-группе, кодирующих металло-β-лактамазы.

Для энтеробактерий, наиболее высокие показатели нечувствительности к карбапенемам (эртапенему, имипенему и меропенему) наблюдались среди изолятов K.pneumoniae — 58,3 %, 53,3 % и 55,8 % соответственно. Продукция карбапенемаз фенотипическим методом была установлена у 16,8 % изолятов K.pneumoniae и 1,4 % — E. coli. Основным типом карбапенемаз среди этих штаммов были ферменты группы OXA-48, относящиеся к сериновым карбапенемазам класса D. В единичных случаях среди изолятов K.pneumoniae встречались штаммы, продуцирующие металло-бета-лактамазы группы NDM.

Следует отметить, что у подавляющего большинства исследованных изолятов K.pneumoniae так же наблюдал-

ся высокий уровень резистентности к цефалоспоринам. В частности к цефепиму — 95,0 %, цефотаксиму — 96,7 %, при этом продукция БЛРС методом двойных дисков была выявлена у 93,3 %. Среди изолятов E. coli, уровень резистентности к цефепиму составил 79,7 %; к цефотаксиму — 84,1 %; за счет продукции БЛРС устойчивость реализуется у 76,8 %. Бактерии, продуцирующие БЛРС рассматривались как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспоринам. Нередко регистрировалась резистентность к аминогликозидам и фторхинолонам за счет ассоциированной полирезистентности.

Обсуждение

В сложившейся ситуации с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей, в том числе к цефалоспоринам, карбапенемы долгое время оставались препаратами выбора для лечения тяжелых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о том, что проблема циркуляции штаммов K.pneumoniae, A.baumannii, P.aeruginosa, обладающих множественной устойчивостью к антимикробным препаратам, в том числе к карбапенемам и цефалоспоринам, становится актуальной и для нашего региона.

Данное исследование позволило установить, что устойчивость к карбапенемам у исследованных возбудителей реализуется с помощью различных механизмов, в том числе за счет наиболее важного из них — действия карбапенемаз и оксациллиназ, в частности ферментов группы OXA и NDM. Генетические детерминанты этих ферментов были детектированы у K. pneumoniae (OXA-48 и NDM) и Acinetobacter spp (OXA-40 и NDM). Особую опасность представляют штаммы, продуцирующие металло-β-лактамазы группы NDM, которые являются наиболее распространенным типом металло-β-лактамаз и гидролизуют почти все клинически используемые β-лактамные антибиотики [18].

Также показана широкая распространенность в стационарах г. Ростова-на-Дону штаммов-продуцентов БЛРС: у K.pneumoniae они были детектированы в 93,3 % случаев, у E. coli в — 76,8 %.

Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование современных критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических методов исследования чувствительности. С помощью фенотипических тестов можно получить достоверную информацию еще до проведения молекулярно-генетических методов.

Перспективы разработки новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе. В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила перечень резистентных микроорганизмов, представляющих наибольшую опасность и требующих внедрения новых активных антимикробных препаратов (АМП). Первоочередными в данном перечне являются карбапенеморезистентные штаммы грамотрицательные бактерии (A.baumannii, P.aeruginosa и энтеробактерии с продукцией БЛРС и карбапенемаз [19-20].

В рамках эпидемиологического исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и Pseudomonas aeruginosa к цефтазидиму/авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода» протестированы 109 штаммов, полученных из стационаров г. Ростова-на-Дону и области. Результаты показали, высокий уровень активности in vitro (93,6 %) в отношении изолятов Enterobacterales и Pseudomonas aeruginosa. Исключение составили 6,4 % штаммов с вероятной продукцией МБЛ. Данное эпидемиологическое исследование продолжается.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о высоком уровне резистентности к цефалоспоринам и карбопенемам среди госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий и, что особенно настораживает, о распространенности штаммов, продуцирующих карбапенемазы среди представителей Enterobacterales в стационарах Ростова-на-Дону и области. Такая ситуация ведет к неизбежному росту числа случаев неэффективной терапии, росту антибиотикорезистентности и необходимости использования новых антибактериальных препаратов.

Энтеробактерии являются одними из ведущих возбудителей инфекционных осложнений в стационарах Ростова-на-Дону, практически не уступая по частоте встречаемости бактериям A.baumannii и P. aeruginosa. Система микробиологического мониторинга к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам и их рациональное применение остается актуальной, поскольку являются важными факторами, способствующими сдерживанию роста распространенности карбапенемаз и сохранению активности антибиотиков. Учитывая быстрое распространение карбапенемазопродуцирующих штаммов и разнообразие карбапенемаз, на сегодняшний день микробиологическая лаборатория приобретает особое значение. Назначения антибактериальных препаратов должны основываться на результатах микробиологической диагностики. Наличие в клинических микробиологических лабораториях методов выявления продукции БЛРС и карбапенемаз необходимо для эффективного инфекционного контроля. Микробиологический мониторинг формирования антибиотикорезистентности является важным методом оценки эффективности антибиотикотерапии и возможности эмпирического назначения антибактериальных химиопрепаратов. Детекция механизма резистентности бактерий к карбапенемам важна и способствует как в назначении оптимальной этиотропной терапии пациенту, так и для эпидемиологического мониторинга распространения резистентных штаммов, мероприятий инфекционного контроля.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Пановой Н.И., Геворкян Ю.А., Петренко Н.А, Шульман С.Г., Марыкову Е.А., Златник Е.Ю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаталова Е.В., Парахина О.В., Красноухов А.И. Значимость микробиологического мониторинга в современной системе профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // *Антибиотики и химиотерапия*. - 2017. - Т. 62. № 11-12. - С. 35-38.
2. Вильямс Д. Резистентность к бета-лактамным антибиотикам // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1997. – Т. 42, № 10. – С. 5-9.
3. Яковлев С.В. Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами //*РМЖ*. - 2005. – №5. – С. 278
4. Бисекенова А.Л., Адамбеков Д.А., Рамазанова Б.А., Чакемова Г.С. Этиологическая структура инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами в хирургический стационарах г. Алматы и профиль их антибиотикорезистентности // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* - 2016. - № 4. - С. 120-124.
5. Витик А.А., Суханова Н.В., Пыленко Л.Н. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в гнойно- септическом отделении анестизиологии и реанимации // *Университетская медицина Урала*. - 2017. - Т. 3. № 2 (9). - С. 40-44.
6. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области // *Антибиотики и химиотерапия.* - 2018.- 63. - С.11—12
7. Крыжановская О.А. *Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии:* Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2016.- 119 с.
8. 8. Покудина И.О., Коваленко К.А. Распространенность и вклад в антибиотикоустойчивость β-лактамаз у амбулаторных изолятов Klebsiella pneumoniae // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2016. - №12. - С.295-298
9. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* - 2017. – Т. 19.№1. - С.37-41.
10. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* - 2017.- Т. 19. - № 1. - С.49-56.
11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Surveillance report http://www.ecdc.europa.eu/en/publications /Publications/antimicrobial-resistancesurveillance-europe-2011
12. Gupta N., Limbago B.M., Patel J.B., Kallen A.J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention // *Clin Infect Dis*. - 2011. – V.53. - P. 60-67.
13. Breidenstein E.B., de la Fuente-Nunez C., Hancock R.E. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance //*Trends Microbiol.* - 2011. – V.19(8). - P.419-426.

REFERENCES

1. Shatalova EV, Parakhina OV, Krasnoukhov AI. The significance of microbiological monitoring in the modern system of prevention of infections associated with the provision of medical care. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(11-12):35-38. (in Russ.)
2. Williams D. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Antibiotics and chemotherapy*. 1997;42(10):5-9. (in Russ.)
3. Yakovlev SV. Optimization of empirical antibacterial therapy of nosocomial infections caused by gram-negative microorganisms. *RMJ*. 2005;(5):278. (in Russ.)
4. Bisekenova AL, Adambekov DA, Ramazanova BA, Chakemova GS. The etiological structure of infections caused by gram-negative microorganisms in surgical hospitals in Almaty and the profile of their antibiotic resistance. *Bulletin of the KSMA I.K. Akhunbaeva.* 2016;4:120-124. (in Russ.)
5. Vitik AA, Sukhanova NV, Pylenko LN. Etiology and antibiotic resistance of pathogens of nosocomial infections in the purulent-septic department of anesthesiology and intensive care. *University Medicine of the Urals*. 2017;3(9):40-44. (in Russ.)
6. Kutsevalova OYu, Kit OI Panova NI, Rozenko DA, Yakubenko SV, Gevorkyan YuA. Current trends in antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the Rostov region. *Antibiotics and chemotherapy.* 2018;63:11—12. (in Russ.)
7. Kryzhanovskaya OA. *Antibiotic susceptibility and carbinem resistance to Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae, isolated from children in the intensive care unit.* Abstract of thesis for the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2016. (in Russ.)
8. Pokudina IO, Kovalenko KA. The prevalence and contribution to the antibiotic resistance of β-lactamase in Klebsiella pneumoniae ambulatory isolates. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(12):295-298. (in Russ.)
9. Eidelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosa in hospitals in Russia: results of the MARAFON 2013-2014 multicenter epidemiological study. *Clinical microbiology, antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(1):37-41. (in Russ.)
10. Eidelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Mikotina AV, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals in Russia: the results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. *Clinical microbiology, antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(1):49-56. (In Russ.)
11. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011*. Surveillance report http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistancesurveillance-europe-2011
12. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53:60-67.
13. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance. Trends Microbiol. 2011;19(8):419-426.
14. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo-β-lactamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, Canada. *Emerg. Infect. Dis*. 2011;17(1):103–106.
15. Yegorova SA, Kaftyreva LA, Lipskaya LV. Enterobacteria cells that produce extended-spectrum beta-lactamase and metal-β-lactamase NDM-1, isolated in hospitals in the Baltic region countries. *Infection and immunity*. 2013;3(1):29–36. (in Russ.)

14. Mulvey M.R., Grant J.M., Plewes K., Roscoe D., Boyd D.A. New Delhi metallo-β-lactamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, Canada // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 103–106.
15. Егорова С.А, Кафтырева Л.А., Л.В. Липская Л.В. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло- β-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах балтийского региона // *Инфекция и иммунитет*. - 2013. - Т. 3. - № 1.- С. 29–36.
16. Клинические рекомендации «*Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам*» Вер. 2015-02. Доступно по URL: http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf
17. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. // *PLOS One*. – 2015. – V.10: e0123690.
18. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y. et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo-β-lactamase. // *Nature Communications*. 10. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.
19. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий // *Клин микробиология антимикробная химиотерапия*.- 2018.- Т. 20.- №1 С.3-14
20. Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. Генотипический анализ нозокомиальных штаммов Acinetobacter baumannii // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2015. - Т. 17. - № 4. - С. 297-300.
16. *Clinical recommendations "Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs"* Ver. 2015-02. Available at URL: http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf
17. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLOS One*. 2015;10: e0123690.
18. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y. et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo-β-lactamase. *Nature Communications*. 10. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.
19. Kozlov RS, Stetsyuk OU, Andreeva IV. Ceftazidim-avibakam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Wedge microbiology, antimicrobial chemotherapy*. 2018;20(1):3-14. (in Russ.)
20. Solomenny AP, Zubareva NA, Goncharov AE. Genotypic analysis of nosocomial Acinetobacter baumannii strains. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;17(4):297-300. (in Russ.)

Информация об авторах

Куцевалова Ольга Юрьевна, к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Покудина Инна Олеговна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатория «Биомедицина», Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Розенко Дмитрий Александрович, заведующий отделением, врач анестезиолог реаниматолог Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Мартынов Дмитрий Викторович, к.м.н., заведующий Отделением анестезиологии и реанимации №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Каминский Михаил Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации №7, врач анестезиолог реаниматолог Городская Больница Скорой Медицинской Помощи, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Olga Yu Kutsevalova, PhD Head of the laboratory of clinical Microbiology, bacteriologist, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Inna O. Pokudina, PhD Senior Researcher laboratory «Biomedicine», Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia.

Dmitry A. Rozenko, Head of department, anesthesiologist, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Dmitry V. Martynov, PhD Head of the department of anesthesiology and resuscitation N1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Mikhail Yu Kaminsky, PhD, Head of the department of anesthesiology-resuscitation N7, anesthesiologist, resuscitation specialist, City hospital of emergency medical care, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Recived: 9.07.2019
Принято к печати / Accepted: 26.08.2019