



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону



Том 11 № 1/2020
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 11 № 1 2020
(январь–март)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 11 № 1 2020
(january-march)

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

Дата выхода в свет 30.03.2020 г. Заказ № 314
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)

Член-корр. РАН, 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. (Астрахань, 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. Gorblyansky 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)

Corresponding Member of RAS, 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 Pfister. (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

- ▶ Бибекова Ж.Б., Стрельцов Е.А., Макачук А.С.
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ6–13
- ▶ Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Гаврюченко П.А.
ЯИЧНИКОВЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 14–20

Оригинальные статьи

- ▶ Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Дударев И.В., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Пройдаков М.А., Мамедова Н.И.
НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ДРУГИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ..... 21–26
- ▶ Бережанская С.Б., Вострых Н.Н., Голота А.Н., Созаева Д.И., Крыночкина М.Ю., Логинова И.Г.
ЭНЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 27–33
- ▶ Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А.
ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ 34–40
- ▶ Кравцова Е.И., Куценко И.И., Авакимян А.А.
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 41–45
- ▶ Крнчоян А.В., Ляшенко С.А., Старовойтенко А.Г., Дюжикова А.В., Гаспарян Р.А., Поддубный А.В., Дюжиков А.А.
ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСМИОКАРДИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ 46–54
- ▶ Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Семерник О.Е., Аппоева А.А., Иванова Д.Н.
ТОРАКО-КАРДИАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ СОМАТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 55–59
- ▶ Пелипенко И.Г., Боташева Т.Л., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.
ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СИСТЕМЕ «МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД» ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ЕЁ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ..... 60–67
- ▶ Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭФФЕКТА ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ X-СЦЕПЛЕННОЙ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ..... 68–72

Обмен опытом

- ▶ Дарьин Е.В.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ОБЩЕПСИХИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ № 6 ГБУЗ «СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ 73–80

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Bibekova Zh.B., Strel'cov E.A., Makarchuk A.S.
APPLICATION OF ANTIPSYCHOTICS OF LONG-TERM ACTION IN SCHIZOPHRENIA6–13
- ▶ Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Gavryuchenko P.A.
OVARIAN INFERTILITY FACTOR IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE 14–20

Origins

- ▶ Ambalov Yu.M., Sizyakin D.V., Dudarev I.V., Dontsov D.V., Kurdin A.A., Kovalenko A.P.,
Usatkin A.V., Proydakov M.A., Mamedova N.I.
A NEW METHOD FOR PREDICTING BACTERIAL PNEUMONIA IN PATIENTS WITH INFLUENZA
AND OTHER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS 21–26
- ▶ Berezhanskaya S.B., Vostrykh N.N., Golota A.N., Sozaeva D.I., Krynochkina M.Y., Loginova I.G.
EPISIOTOMY AS ONE OF THE PROBLEMS OF MODERN PERINIOLOGY..... 27–33
- ▶ Borschova A.A., Pertceva G.M., Alekseeva N.A.
ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY IN THE STRUCTURE OF THE REASONS FOR
MORTARING OF PREGNANCY 34–40
- ▶ Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Avakimyan A.A.
FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH AND POSTPARTUM PERIOD
IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS 41–45
- ▶ Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A.
FEATURES OF ADAPTIVE IMMUNITY IN CHILDREN WITH MODERATE ACUTE URTICARIA 46–54
- ▶ Krnchoyan A.V., Lyashenko S.A., Starovoitenko A.G., Dyuzhikova A.V., Gasparyan R.A.,
Poddubny A.V., Dyuzhikov A.A.
A DECADE OF EXPERIENCE IN APPLICATION OF TRANSMYOCARDIAL LASER REVASCULARIZATION
IN COMBINATION WITH AORTOCORONARY SHUNTING 55–59
- ▶ Lebedenko A.A., Tarakanova, T.D., Semernik O.E., Appoeva A.A., Ivanova D.N.
THORACO-CARDIAC PARAMETERS IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF SOMATIC
DEVELOPMENT ACCORDING TO ULTRASOUND DATA..... 60–67
- ▶ Pelipenko I.G., Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., Zheleznyakova E.V.,
Zavodnov O.P.
THE EFFECT OF LIGHT DEPRIVATION ON FUNCTIONAL PROCESSES IN THE SYSTEM
“MOTHER – PLACENTA – FETUS” IN CASE OF THREATENING PRETERM BIRTH AND
ITS CLINICAL SIGNIFICANCE 68–72

Case report

- ▶ Darin E.V.
CLINICAL CHARACTERISTICS OF MINORS PATIENTS OF FEMALE PSYCHIATRIC
DEPARTMENT № 6 OF “SPECIALIZED NEUROPSYCHIATRIC HOSPITAL” OF THE MINISTRY
OF HEALTH OF THE KRASNODAR REGION..... 73–80

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 615.038

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-6-13

Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении

Ж.Б. Бибекова, Е.А. Стрельцов, А.С. Макаrchук

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии антипсихотиками длительного действия при шизофрении. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований последних лет. Рассмотрена эффективность приема препаратов согласно шкалам общего клинического впечатления тяжести состояния (CGI-S), общего клинического впечатления изменения состояния в процессе терапии (CGI-I) и позитивных и негативных синдромов (PANSS). Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и другим.

Ключевые слова: шизофрения, галоперидол деканоат, рисперидон, палиперидон пальмитат, арипипразол лауроил, обзор.

Для цитирования: Бибекова Ж.Б., Стрельцов Е.А., Макаrchук А.С. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-6-13

Контактное лицо: Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

Application of antipsychotics of long-term action in schizophrenia

Zh.B. Bibekova, E.A. Strel'cov, A.S. Makarchuk

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This literature review addresses the effectiveness and safety of long-acting antipsychotic therapy for schizophrenia. The results of randomized trials of recent years are described in detail. The efficacy of taking drugs at the following key research points was examined: the general clinical impression of the severity of the condition (CGI-S), the general clinical impression of the change in state during treatment (CGI-I), and the positive and negative syndrome scale (PANSS). A systematic literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary, and other databases.

Keywords: schizophrenia, haloperidol decanoate, risperidone, paliperidone palmitate, aripiprazole lauroxyl, review.

For citation: Bibekova Zh.B., Strel'cov E.A., Makarchuk A.S. Application of antipsychotics of long-term action in schizophrenia *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-6-13

Corresponding author: Evgenij Aleksandrovich Strel'cov, lidigi@mail.ru.

Введение

Шизофрения – эндогенное полиморфное психическое расстройство, характеризующееся распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. [1,2]. Во всем мире ею страдает более 21 миллиона человек.

Симптомы шизофрении делятся на следующие категории: позитивные, негативные и когнитивные. К позитивным симптомам относят галлюцинации, бред, нарушения мышления и двигательные расстройства.

Негативные симптомы включают апатию, абулию и обеднение речи. К когнитивным симптомам относятся нарушение способности понимать информацию, проблемы с концентрацией или переключением внимания, а также проблемы с памятью. К факторам, которые могут влиять на возникновение шизофрении относят генетическую предрасположенность, воздействие вирусов, факторы окружающей среды, проблемы во время родов и психосоциальные факторы [3]. Тем не менее, отсутствует специфическая характеристика шизофрении, из-за чего клиницистам сложно поставить точный диагноз на ос-

новании симптомов или лабораторных исследований. К примеру, были получены данные, что клинические симптомы шизофрении, такие как когнитивные нарушения, эмоциональная неустойчивость, изменения личности, бред, галлюцинации и неадекватное поведение, были похожи на симптомы общего пареза при нейросифилисе [4].

Эпидемиология

Распространенность шизофрении в мире составляет 1 % от общей численности населения [5]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни людей, страдающих от шизофрении, в развитых странах примерно на 20 лет меньше, чем среди общего числа населения, но на эти данные влияет возраст возникновения шизофрении и пол [6 – 7].

Основными причинами преждевременной смерти людей с шизофренией являются сердечно-сосудистые, респираторные и онкологические заболевания и травмы. Факторами риска развития данных состояний являются позднее выявление онкологической патологии, злоупотребление никотином, алкоголем и наркотическими веществами, частое наличие метаболического синдрома [8]. Также одной из основных причин смерти при шизофрении является самоубийство [9].

Шизофрения входит в 15 ведущих причин инвалидности во всем мире [10]. Средний возраст возникновения шизофрении составляет от 15 до 30 лет (от 20 до 30 лет у женщин и от 15 до 25 лет у мужчин) [11].

Проблемы терапии шизофрении

Антипсихотические препараты (нейролептики) чаще всего используются при шизофрении, одном из самых изнурительных и серьезных психических заболеваний. Нейролептики позволяют нормально функционировать больному человеку в обществе. Механизм действия препаратов этой группы основывается на ингибировании β -адренергических, гистаминовых и мускариновых рецепторов. Начиная со второго поколения, нейролептики блокируют и серотониновые рецепторы [12]. Антипсихотические препараты являются основой лечения шизофрении на всех этапах. Нейролептики помогают добиться значительного положительного эффекта при лечении шизофрении, но их прием связан с высоким риском побочных эффектов, к основным проявлениям которых относятся антихолинергические эффекты, увеличения массы тела, экстрапирамидные симптомы, агранулоцитоз и судороги. Побочные эффекты на препараты и такие факторы, как плохое понимание пациентом своего заболевания, злоупотребление психоактивными веществами и неадекватно спланированные выписки из медицинских организаций, могут способствовать нарушению приема лекарств пациентом [13]. Для многих пациентов нарушение приема фармакологических препаратов служит поводом к началу декомпенсации и рецидиву заболевания. В свою очередь рецидивы шизофрении приводят к более частым госпитализациям. Рецидив и госпитализация являются основными факторами, из которых складывается стоимость лечения шизофрении [14].

Шизофрения – это хроническое психическое заболевание, которое требует пожизненной поддерживающей терапии препаратами антипсихотического действия. Прекращение терапии, происходящее часто из-за плохой приверженности, увеличивает риск рецидивов после первого и последующих эпизодов психоза. Антипсихотические препараты длительного действия были введены для повышения терапевтической приверженности, снижения вариабельности уровня препарата в крови по сравнению с соответствующими пероральными формами [15].

Антипсихотики пролонгированного действия

Галоперидол деканоат

Галоперидол – это антипсихотический препарат первого поколения, который является производным бутирофенона. Галоперидол – липофилен, который легко всасывается и активно метаболизируется в печени [16]. Галоперидол деканоат – это препарат пролонгированного действия, много лет используемый в клинической практике [17].

В 2016 г. Taylor D.M., Sparshatt A., O'Hagan M. и др. провели исследование, целью которого было сравнить эффективность и безопасность применения галоперидол деканоата и палиперидон пальмитата на 300 пациентах. Результат исследования не выявил заметных различий в эффективности между этими двумя видами лечения. Галоперидол деканоат был назначен строго в терапевтической дозе, а поддерживающие дозы были ниже, чем традиционно на практике. Частота побочных эффектов варьировалась между препаратами, однако общая переносимость препаратов оказалось сопоставимой. Побочными эффектами при применении палиперидона стали: увеличением массы тела и увеличение уровня пролактина в сыворотке крови. Прием Галоперидола был связан, с таким побочным эффектом, как акатизия [18].

В ходе другого двойного слепого рандомизированного клинического исследования, проведенного McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M. и др. с марта 2011 по июль 2013 гг. в 22 клинических исследовательских центрах США, в которых сравнивали лечение палиперидон пальмитатом и лечение галоперидол деканоатом среди взрослых с шизофренией или шизоаффективным расстройством, были получены данные, что значимые различия в эффективности препаратов отсутствуют. Результаты подтверждены предыдущими исследованиями, которые не обнаружили больших различий в эффективности новых и старых антипсихотиков [19].

Mace S., Dzahini O., O'Hagan M. и др. в ходе своего исследования выявили следующие побочные эффекты галоперидола деканоата: экстрапирамидные побочные эффекты (62 %), беспокойство (14 %), увеличение веса (10 %), гиперсаливация (10 %), недостаток сна (5 %), сексуальная дисфункция (5 %), запор (5 %), недержание мочи (5 %), прекращение менструации (5 %), дискомфорт (5 %), усталость (5 %), боль (5 %) абсцесс в месте инъекции (5 %), кожная аллергия (5 %), боль в груди (5 %), седативный эффект (5 %), снижение чувствительности в руках (5 %). Галоперидол деканоат служил частой причи-

ной прекращения лечения. Но в то же время количество госпитализаций в течение года снизилось после приема препарата, хотя не было никаких изменений в таком показателе, как койко-день. В ходе исследования получены результаты, что пациенты, страдающие более продолжительное время от болезни и пациенты, начавшие прием галоперидол деканоата по причинам, не связанным с плохой приверженностью к лечению, могут извлечь выгоду от лечения пролонгированной формой галоперидола [20].

Рisperидон

Рisperидон — первое антипсихотическое лекарственное средство нового поколения, которое стало доступно в виде инъекций длительного действия [21].

Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Filipcic I.S. и др. провели годичное проспективное исследование, целью которого было изучить эффективность приема рisperидона длительного действия у пациентов с шизофренией по таким конечным точкам, как частота ремиссий и статус госпитализаций. В исследовании приняли участие 362 пациента со средним возрастом 37 лет. Эффективность и безопасность лечения оценивалась по таким шкалам, как CGI (1976 г. Национальный институт психического здоровья США), PANSS (1986 г., Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A.). Через 12 месяцев были получены следующие данные: у пациентов, получавших рisperидон длительного действия, были зафиксированы значительные улучшения в баллах по шкале CGI, статусе госпитализации, частоте ремиссии. Данные указывают на преимущества непрерывного лечения [22].

Рisperидон длительного действия хорошо переносится пациентами с шизофренией. Только 88 из 1491 пациентов (6 %), получавших препарат в течение 6 месяцев, сообщили, по крайней мере, об одном из побочных эффектов (беспокойство, бессонница, депрессия, головная боль) [23].

Палиперидон пальмитат

Палиперидон пальмитат — это антипсихотический препарат длительного действия, используемый для лечения пациентов с шизофренией с плохой приверженностью к лечению. Препарат сохраняется в терапевтической дозировке в плазме в течение четырех недель [24]. Палиперидон пальмитат продемонстрировал высокую эффективность, проявляемую в снижении психотических симптомов, улучшении функционального состояния и профилактике рецидивов, а также значительном сокращении госпитализаций [25].

Li N., Feng Y., Lu H. и др. провели исследование эффективности симптоматической и функциональной ремиссии пациентов с шизофренией, которые перешли от оральных антипсихотических препаратов к инъекциям палиперидон пальмитата 1 раз в месяц. У пациентов, получавших от 75 до 150 мг палиперидон пальмитата, наблюдалось улучшение на 5-й неделе терапии по показателям шкалы PANSS [26].

В шестинедельном исследовании эффективности и безопасности палиперидон пальмитата были выявлены следующие побочные реакции: тахикардия (9–22 %), ги-

перкинезы (3–11 %), гипертония (1–6 %) экстрапирамидные симптомы (3–10 %) и сонливость (4–13 %) [27].

В другом 18-месячном исследовании препарата, проведенном Si T., Zhuo J., Feng Y. и др., в котором приняли участие 118 пациентов, были выявлены следующие побочные эффекты: бессонница (13,9 %), боль в месте инъекции (13,9 %), инфекция верхних дыхательных путей (13,0 %), беспокойство (13,0 %) и акатизия (13,0 %). Также был зарегистрирован один случай суицида [28].

Имеется новая форма палиперидон пальмитата, которая сохраняет терапевтическую дозировку препарата в течение 3 месяцев. Препарат необходимо вводить всего 4 раза в год [29]. Трёхмесячная форма палиперидон пальмитата одобрена к применению в США для лечения шизофрении только после адекватного лечения палиперидон пальмитатом в форме месячного препарата в течение ≥ 4 месяцев. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования были получены данные о том, что пациенты с ранними клинически значимыми улучшениями симптомов и тяжести заболевания при установлении стабильной дозы препарата, поддерживающей терапевтическую дозировку в течение месяца, с большей вероятностью достигают ремиссии после последующего перехода на форму препарата с поддержанием терапевтической дозировки в течение трёх месяцев [30].

В 2018 г. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J. и др. провели исследование, оценивающее возникновение экстрапирамидных расстройств у трёхмесячной формы палиперидон пальмитата, по сравнению с месячной формой. Несмотря на различия в видимом периоде полувыведения и фармакокинетических профилях, препараты демонстрировали сопоставимую частоту возникновения экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией [31]. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами, которые встречались при переходе с месячной формы палиперидон пальмитата на трёхмесячную форму, были головная боль и ринофарингит, реже встречались прибавка в весе и боль в спине [32].

Арипипразол лаурокил

Арипипразол лаурокил — препарат пролонгированного действия, применяемый для лечения шизофрении у взрослых [33].

В 2017 г. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhyak S. и др. провели исследование, целью которого было оценка длительности терапевтического эффекта после лечения арипипразол лаурокилом пролонгированного действия у пациентов с шизофренией после успешного лечения острого психотического эпизода. Эффективность оценивалась по показателям шкал PANSS, CGI-S и доле пациентов, окончивших однолетний курс терапии. Результаты исследования демонстрируют терапевтическую эффективность применения арипипразол лаурокила после успешного лечения острого эпизода шизофрении. Обе группы по 441 мг и 882 мг показали одинаковые результаты эффективности по шкалам PANSS, CGI-S и в вероятности возникновения ремиссии [34]. Препарат можно назначать каждые 8 недель в дозировке 1064 мг, что подтверждено исследованием его фармакокинетики

[35]. Обзор литературы, сравнивающий эффективность и безопасность применения арипипразол лаурооксила и палиперидон пальмитата, показал, что нет значимых различий при лечении обоими препаратами у пациентов с острыми приступами шизофрении [36].

В 2019 г. Nasrallah H.A., Aquila R., Du Y. и др. провели 52-недельное многоцентровое исследование безопасности применения арипипразол лаурооксила у пациентов с шизофренией, в котором приняло участие 478 пациентов. Учеными исследовался препарат в двух фиксированных дозировках: 441 и 882 мг. Конечными точками, по которым оценивалась безопасность препарата были экстрапирамидные симптомы, значимые изменения эндокринных и метаболических показателей, а также другие побочные эффекты. В исследовании приняли участие 478 пациентов, разделенных на три группы: I — с дозировкой 441 мг, II — с дозировкой 882 мг и III — с плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами были бессонница (8,4 %) и увеличение веса (5,0 %). Акатизия была зарегистрирована у 3,8 % пациентов. Экстрапирамидные расстройства — у 9,4 % пациентов, а побочные эффекты, связанные с метаболическими параметрами, отмечались у 4,6 % пациентов. Прибавка в весе была минимальной (0,8 кг), и не было отмечено клинически значимых изменений метаболических параметров [37].

Флуфеназин деканоат

Флуфеназин представляет собой трициклический фенотиазин, который действует путем постсинаптического ингибирования дофаминовых рецепторов в мезолимбическом, нигростриатальном и тубероинфундибулярном нервных путях [38].

Zhao Y.J., Lin L., Teng M. и др. провели метаанализ, антипсихотической монотерапии, направленной на снижение риска рецидивов при шизофрении. В метаанализ вошли 10 177 пациентов. Были получены следующие результаты: деканоат флуфеназина был более эффективным, чем хлорпромазин в снижении рецидивов шизофрении. Деканоат флуфеназина, галоперидол, деканоат галоперидола и трифлуоперазин часто вызывали экстрапирамидные побочные эффекты [39].

Maayan N., Quraishi S.N., David A. провели исследование эффективности применения и профиля безопасности флуфеназин деканоата и энантата. Ни одно исследование, сравнивающее деканоат флуфеназина с плацебо, не сообщало о клинически значимых изменениях общего состояния или количества госпитализаций. Деканоат флуфеназина не уменьшает рецидив в большей степени, чем оральные нейролептики в среднесрочной перспективе. Экстрапирамидные побочные эффекты встречались значительно реже у пациентов, получавших деканоат флуфеназина, по сравнению с пероральными нейролептиками [40].

Зуклопентиксол деканоат

Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. провели исследование по сбору информации о рандомизированных испытаниях длительных форм зуклопентиксола, в ходе которого сравнили эффективность и безопасность применения зуклопентиксол деканоата, оральной формы

зуклопентиксола и других антипсихотических препаратов для лечения шизофрении и подобных серьезных психических заболеваний. Ученые получили данные о том, что зуклопентиксол деканоат предотвращает или откладывает рецидивы, по сравнению с другими препаратами депо. Но в то же время в этой группе чаще встречались побочные эффекты. Авторы исследования заявляют о необходимости проведения исследования для оценки экономической и клинической эффективности применения зуклопентиксола деканоата. Продолжительность таких испытаний должна быть более длительной, чем включенные исследования (12 месяцев и более) [41].

Флупентиксол деканоат

Mahapatra J., Quraishi S.N., David A. и др. провели обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований с 626 участниками. Ни одно из исследований не сравнивало флупентиксол деканоат с плацебо. В одном небольшом исследовании сравнивали деканоат флупентиксола с пероральным антипсихотическим препаратом (пенфлуридом). В этом исследовании не было продемонстрировано четких различий между двумя препаратами в отношении раннего выхода из исследования и необходимости антихолинергической терапии. Десять исследований в целом сравнивали деканоат флупентиксола с другими препаратами депо. Не было никаких существенных различий между препаратами депо ни в виде клинического улучшения в краткосрочной перспективе, ни по количеству участников, покидающих исследование на ранней стадии в краткосрочной / среднесрочной перспективе, ни по количеству людей, нуждающихся в антихолинергическом лечении в краткосрочной / среднесрочной перспективе. В трёх исследованиях сравнивали высокие дозы (100 – 200 мг) деканоат флупентиксола со стандартными дозами (~40 мг) на инъекцию. В двух исследованиях было установлено, что рецидивы в среднесрочной перспективе были сходными между группами. Однако люди, получавшие высокую дозу, имели несколько более благоприятные результаты среднесрочного психического состояния, по Короткой психиатрической оценочной шкале (BPRS). Также не было значительных различий в использовании антихолинергических препаратов для лечения побочных эффектов в краткосрочной перспективе. В одном исследовании, сравнивающим очень низкую дозу деканоата флупентиксола (6 мг) с низкой дозой (9 мг) на инъекцию, сообщалось об отсутствии различий в частоте рецидивов заболевания [42].

Оланзапин длительного действия

Оланзапин является атипичным антипсихотическим препаратом, впервые одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в сентябре 1996 г. для лечения шизофрении [43].

Fefeu M., De Maricourt P., Cachia A. и др. провели одностороннее исследование экономической эффективности применения оланзапина длительного действия у пациентов с тяжелой шизофренией. Конечными результатами

стали следующие: количество госпитализаций, койко-дни, амбулаторные посещения и расчеты затрат на стационарное обслуживание. По истечении года применение оланзапина длительного действия было связано со значительным снижением количества госпитализаций, числа койко-дней и расходов на стационарное обслуживание. Не было никаких существенных различий в количестве амбулаторных посещений и частоте развития побочных эффектов [44].

Kane J.M., Detke H.C., Naber D. провели 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование поддерживающей терапии у пациентов с шизофренией. Пациенты, которые стабильно принимали оланзапин перорально в дозах 10, 15 или 20 мг/день в течение 4–8 недель, были случайным образом распределены на группы, принимающие препарат в разных дозах перорально и инъекционно. В ходе исследования были получены данные о том, что эффективность поддерживающей терапии шизофрении является аналогичным у пероральной и инъекционной формы оланзапина. В профиле безопасности не наблюдались существенные различия между инъекционной и пероральной формой оланзапина. У двух пациентов был седативный эффект и бред, что соответствует передозировке препарата после возможной случайной внутрисосудистой инъекции [45].

Заключение

Антипсихотики длительного действия показали эффективность, по сравнению с пероральными формами, по таким критериям, как снижение количества госпитализаций и увеличении продолжительности ремиссии. Профиль безопасности инъекционных и пероральных форм антипсихотиков находится на одном уровне.

Значительной разницы в эффективности между галоперидол деканоатом, палиперидон пальмитатом и арипипразол лаурокилом отмечено не было.

Рisperидон показал лучший профиль безопасности, среди представленных антипсихотиков длительного действия.

Деканоат флуфеназина и оланзапин длительного действия показали сходную с пероральной формой препаратов эффективность и безопасность применения.

Зуклопентиксол деканоат показал большую эффективность в сравнении с другими препаратами депо. Но его прием связан с высокой частотой побочных эффектов.

Деканоат флупентиксола показал эффективность только в высоких дозах, что затрудняет его применение.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karam C.S., Ballon J.S., Bivens N.M., Freyberg Z., Girgis R.R., et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. // *Trends Pharmacol Sci.* – 2010. – V.31(8). – P.381–90. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.004
2. Xu Y., Ren J., Ye H. Association between variations in the disrupted in schizophrenia 1 gene and schizophrenia: A meta-analysis. // *Gene.* – 2018. – V.651. – P.94–99. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.069.
3. *National Institute of Mental Health Schizophrenia.* Available online: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>. (accessed on 1 February 2016)
4. Zhong X., Shi H., Hou L., Chen B., Peng Q., et al. Neuropsychiatric features of Neurosyphilis: frequency, relationship with the severity of cognitive impairment and comparison with Alzheimer disease. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2017. – V.43(5–6). – P.308–319. doi: 10.1159/000476060.
5. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. // *Lancet.* – 2016. – V.388(10039). – P.86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
6. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. // *Schizophr Res.* – 2011. – V.131(1–3). – P.101–4. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.008
7. Leng C.H., Chou M.H., Lin S.H., Yang Y.K., Wang J.D. Estimation of life expectancy, loss-of-life expectancy, and lifetime healthcare expenditures for schizophrenia in Taiwan. // *Schizophr Res.* – 2016. – V.171(1–3). – P.97–102. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.033
8. Olfson M., Gerhard T., Huang C., Crystal S., Stroup T.S. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – V.72(12). – P.1172–81. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
9. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. // *JAMA Psychiatry.* – 2015. –

REFERENCES

1. Karam CS, Ballon JS, Bivens NM, Freyberg Z, Girgis RR, et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(8):381–90. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.004
2. Xu Y, Ren J, Ye H. Association between variations in the disrupted in schizophrenia 1 gene and schizophrenia: A meta-analysis. *Gene.* 2018;651:94–99. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.069.
3. *National Institute of Mental Health Schizophrenia.* Available online: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>. (accessed on 1 February 2016)
4. Zhong X, Shi H, Hou L, Chen B, Peng Q, et al. Neuropsychiatric features of Neurosyphilis: frequency, relationship with the severity of cognitive impairment and comparison with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(5–6):308–319. doi: 10.1159/000476060.
5. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
6. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1–3):101–4. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.008
7. Leng CH, Chou MH, Lin SH, Yang YK, Wang JD. Estimation of life expectancy, loss-of-life expectancy, and lifetime healthcare expenditures for schizophrenia in Taiwan. *Schizophr Res.* 2016;171(1–3):97–102. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.033
8. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1172–81. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
9. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334–41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502

- V.72(4). – P.334–41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
10. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. // *Lancet*. – 2017. – V.390(10100). – P.1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
 11. Robertson L. *Mental Health Matters. Volume 4.* - Health Service; Gauteng, South Africa; 2017.
 12. Stringer J.L. *Antipsychotics or Neuroleptics*. In: Stringer J.L., ed. *Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class*. 5th ed. McGraw-Hill; New York, NY, USA: Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2147§ionid=161351718>. [accessed on 7 March 2019].
 13. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – V.63(10). – P.892–909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007
 14. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D.E., Salkever D., Slade E.P., et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. // *BMC Psychiatry*. – 2010. – V.10. – P.2. doi: 10.1186/1471-244X-10-2.
 15. Di Lorenzo R., Ferri P., Cameli M., Rovesti S., Piemonte C. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.183–198. doi: 10.2147/NDT.S189245.
 16. Gabriel R., Wojtanowicz T., Farokhpay R., Bota R. Acute transaminitis after initial days of starting haloperidol. // *Ment Illn*. – 2019. – V.11(1). – P.8113. doi: 10.4081/mi.2019.8113.
 17. European Medicines Agency. *Haldol Decanoate and Associated Names: Assessment Report*. 2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/217985/2017). Available at: <http://www.ema.europa.eu> [accessed on 7 March 2019].
 18. Taylor D.M., Sparshatt A., O'Hagan M., Dzahini O. Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. // *Eur Psychiatry*. – 2016. – V.37. – P.43–48. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.009
 19. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M., Dominik R., Swartz M.S., et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. // *JAMA*. – 2014. – V.311(19). – P.1978–87. doi: 10.1001/jama.2014.4310.
 20. Mace S., Dzahini O., O'Hagan M., Taylor D. Haloperidol decanoate long-acting injection (HDLAI): Results of a 1-year mirror-image study. // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2018. – V.8(9). – P.241–249. doi: 10.1177/2045125318767587
 21. Hori H., Katsuki A., Atake K., Yoshimura R. Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study. // *Front Psychiatry*. – 2018. – V.9. – P.74. doi: 10.3389/fpsy.2018.00074.
 22. Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Filipic I.S., Grosic V., Pedisic I., Emsley R. Remission and employment status in schizophrenia and other psychoses: One-year prospective study in Croatian patients treated with risperidone long acting injection. // *Psychiatr Danub*. – 2016. – V.28(3). – P.263–272. PMID: 27658835
 23. Giraud-Baro E., Dassa D., De Vathaire F., Garay R.P., Obeid J. Schizophrenia-spectrum patients treated with long-acting injectable risperidone in real-life clinical settings: functional recovery in remitted versus stable, non-remitted patients (the EVerEST prospective observational cohort study). *BMC Psychiatry*. 2016;16:8. doi: 10.1186/s12888-016-0712-1.
 24. Jang S., Woo J. Five month-persistent extrapyramidal
 10. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
 11. Robertson L. *Mental Health Matters. Volume 4.* Health Service; Gauteng, South Africa; 2017.
 12. Stringer J.L. *Antipsychotics or Neuroleptics*. In: Stringer J.L., ed. *Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class*. 5th ed. McGraw-Hill; New York, NY, USA: Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2147§ionid=161351718>. [accessed on 7 March 2019].
 13. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892–909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007
 14. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D.E., Salkever D., Slade E.P., et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010;10:2. doi: 10.1186/1471-244X-10-2.
 15. Di Lorenzo R., Ferri P., Cameli M., Rovesti S., Piemonte C. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:183–198. doi: 10.2147/NDT.S189245.
 16. Gabriel R., Wojtanowicz T., Farokhpay R., Bota R. Acute transaminitis after initial days of starting haloperidol. *Ment Illn*. 2019;11(1):8113. doi: 10.4081/mi.2019.8113.
 17. European Medicines Agency. *Haldol Decanoate and Associated Names: Assessment Report*. 2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/217985/2017). Available at: <http://www.ema.europa.eu> [accessed on 7 March 2019].
 18. Taylor D.M., Sparshatt A., O'Hagan M., Dzahini O. Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. *Eur Psychiatry*. 2016;37:43–48. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.009
 19. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M., Dominik R., Swartz M.S., Rosenheck R.A. et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(19):1978–87. doi: 10.1001/jama.2014.4310.
 20. Mace S., Dzahini O., O'Hagan M., Taylor D. Haloperidol decanoate long-acting injection (HDLAI): Results of a 1-year mirror-image study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):241–249. doi: 10.1177/2045125318767587
 21. Hori H., Katsuki A., Atake K., Yoshimura R. Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study. *Front Psychiatry*. 2018;9:74. doi: 10.3389/fpsy.2018.00074
 22. Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Filipic I.S., Grosic V., Pedisic I., Emsley R. Remission and employment status in schizophrenia and other psychoses: One-year prospective study in Croatian patients treated with risperidone long acting injection. *Psychiatr Danub*. 2016;28(3):263–272. PMID: 27658835
 23. Giraud-Baro E., Dassa D., De Vathaire F., Garay R.P., Obeid J. Schizophrenia-spectrum patients treated with long-acting injectable risperidone in real-life clinical settings: functional recovery in remitted versus stable, non-remitted patients (the EVerEST prospective observational cohort study). *BMC Psychiatry*. 2016;16:8. doi: 10.1186/s12888-016-0712-1.
 24. Jang S., Woo J. Five month-persistent extrapyramidal

- EVeREST prospective observational cohort study). // *BMC Psychiatry*. – 2016. – V.16. – P.8. doi: 10.1186/s12888-016-0712-1.
24. Jang S., Woo J. Five month-persistent extrapyramidal symptoms following a single injection of paliperidone palmitate: a case report. // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2017. – V.15(3). – P.288–291. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.288
 25. Emsley R., Parellada E., Bioque M., Herrera B., Hernando T., Garcia-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – V.33(1). – P.15–33. doi:10.1097/YIC.000000000000019
 26. Li N., Feng Y., Lu H., Cai S.L., Zhuo J., et al. Factors related to improvement of symptoms, function, and caregiver burden in Chinese patients with schizophrenia after switching to paliperidone palmitate once-monthly from oral antipsychotics. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – V.14. – P.825–837. doi: 10.2147/NDT.S158353
 27. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2017. – V.32(1). – P.6–12. doi: 10.1097/YIC.0000000000000151
 28. Si T., Zhuo J., Feng Y., Lu H., Hong D., Zhang L. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate once-monthly in Chinese patients with recent-onset schizophrenia. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.1685–1694. doi: 10.2147/NDT.S191803
 29. Mathews M., Gopal S., Nuamah I., Hargarter L., Savitz A.J., et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.1365–1379. doi: 10.2147/NDT.S197225
 30. Nash A.I., Turkoz I., Savitz A.J., Mathews M., Kim E. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264
 31. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J., Hough D.W., Najarian D., et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – V.14. – P.2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364
 32. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P., Nuamah I., et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. // *Current Medical Resident Opinion*. – 2015. – V.31(11). – P.2043–2054. doi: 10.1185/03007995.2015.1085849
 33. Hard M.L., Wehr A.Y., Du Y., Weiden P.J., Walling D., von Moltke L. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia. // *J Clin Psychopharmacol*. – 2018. – V.38(5). – P.435–441. doi: 10.1097/JCP.0000000000000921
 34. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhnyak S., Du Y., Liu C.C., Stanford A.D. Durability of Therapeutic Response With Long-Term Aripiprazole Lauroxil Treatment Following Successful Resolution of an Acute Episode of Schizophrenia. // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – V.78(8). – P.1103–1109. doi: 10.4088/JCP.17m11625.
 35. Risinger R., Hard M., Weiden P.J. A Phase-1 Study Comparing Pharmacokinetic and Safety Profiles of Three Different Dose Intervals of Aripiprazole Lauroxil. // *Psychopharmacol Bull*. – 2017. – V.47(3). – P.26–34. PMID: 28839337
 36. Cameron C., Zummo J., Desai D.N., Drake C., Hutton B., Kotb A. Aripiprazole Lauroxil Compared with Paliperidone symptoms following a single injection of paliperidone palmitate: a case report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(3):288–291. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.288
 25. Emsley R., Parellada E., Bioque M., Herrera B., Hernando T., Garcia-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(1):15–33. doi:10.1097/YIC.000000000000019
 26. Li N., Feng Y., Lu H., Cai S.L., Zhuo J., et al. Factors related to improvement of symptoms, function, and caregiver burden in Chinese patients with schizophrenia after switching to paliperidone palmitate once-monthly from oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:825–837. doi: 10.2147/NDT.S158353
 27. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017;32(1):6–12. doi: 10.1097/YIC.0000000000000151
 28. Si T., Zhuo J., Feng Y., Lu H., Hong D., Zhang L. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate once-monthly in Chinese patients with recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1685–1694. doi: 10.2147/NDT.S191803
 29. Mathews M., Gopal S., Nuamah I., Hargarter L., Savitz A.J., et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1365–1379. doi: 10.2147/NDT.S197225
 30. Nash A.I., Turkoz I., Savitz A.J., Mathews M., Kim E. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264
 31. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J., Hough D.W., Najarian D., et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364
 32. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P., Nuamah I., et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. *Current Medical Resident Opinion*. 2015;31(11):2043–2054. doi:10.1185/03007995.2015.1085849
 33. Hard M.L., Wehr A.Y., Du Y., Weiden P.J., Walling D., von Moltke L. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):435–441. doi: 10.1097/JCP.0000000000000921
 34. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhnyak S., Du Y., Liu C.C., Stanford A.D. Durability of Therapeutic Response With Long-Term Aripiprazole Lauroxil Treatment Following Successful Resolution of an Acute Episode of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1103–1109. doi: 10.4088/JCP.17m11625.
 35. Risinger R., Hard M., Weiden P.J. A Phase-1 Study Comparing Pharmacokinetic and Safety Profiles of Three Different Dose Intervals of Aripiprazole Lauroxil. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3):26–34. PMID: 28839337
 36. Cameron C., Zummo J., Desai D.N., Drake C., Hutton B., Kotb A. Aripiprazole Lauroxil Compared with Paliperidone

- Palmitate in Patients with Schizophrenia: An Indirect Treatment Comparison. // *Value Health*. – 2017. – V.20(7). – P.876-885. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.010
37. Nasrallah H.A., Aquila R., Du Y., Stanford A.D., Claxton A., Weiden P.J. Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia. // *CNS Spectr*. – 2019. – V.24(4). – P.395-403. doi: 10.1017/S1092852918001104
 38. Mogwitz S., Buse J., Wolff N., Roessner V. Update on the Pharmacological Treatment of Tics with Dopamine-Modulating Agents. // *ACS Chem Neurosci*. – 2018. – V.9(4). – P.651-672. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00460
 39. Zhao Y.J., Lin L., Teng M., Khoo A.L., Soh L.B., et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. // *BJPsych Open*. – 2016. – V.2(1). – P.59-66. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002576
 40. Maayan N., Quraishi S.N., David A., Jayaswal A., Eisenbruch M., et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – V.(2). – P.CD000307. doi: 10.1002/14651858.CD000307.pub2.
 41. Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2000. – V.(2). – P.CD001164. doi: 10.1002/14651858.CD001164
 42. Mahapatra J., Quraishi S.N., David A., Sampson S., Adams C.E. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – V.(6). – P.CD001470. doi: 10.1002/14651858.CD001470.pub2.
 43. *Zyprexa [package Insert]*. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company; 2018.
 44. Fefeu M., De Maricourt P., Cachia A., Hoertel N., Vacheron MN, et al. One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. // *Psychiatry Res*. – 2018. – V.270. – P.205-210. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.041.
 45. Kane J.M., Detke H.C., Naber D., Sethuraman G., Lin D.Y., Bergstrom R.F. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. // *Am J Psychiatry*. – 2010. – V.167(2). – P.181-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.07081221.
 - lauroxil in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(4):395-403. doi: 10.1017/S1092852918001104
 38. Mogwitz S, Buse J, Wolff N, Roessner V. Update on the Pharmacological Treatment of Tics with Dopamine-Modulating Agents. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(4):651-672. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00460
 39. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*. 2016;2(1):59-66. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002576
 40. Maayan N, Quraishi SN, David A, Jayaswal A, Eisenbruch M, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD000307. doi: 10.1002/14651858.CD000307.pub2.
 41. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001164. doi: 10.1002/14651858.CD001164
 42. Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, Adams CE. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001470. doi: 10.1002/14651858.CD001470.pub2.
 43. *Zyprexa [package Insert]*. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company; 2018.
 44. Fefeu M, De Maricourt P, Cachia A, Hoertel N, Vacheron MN, et al. One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;270:205-210. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.041.
 45. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2):181-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.07081221.

Информация об авторах

Жазира Бектурсыновна Бибекова — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

Евгений Александрович Стрельцов — врач-резидент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Антон Сергеевич Макаrchук — врач-резидент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0001-8077-365X. E-mail: Anton95-boss@mail.ru.

Information about the authors

Zhazira B. Bibekova — assistant of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

Evgeny A. Strel'tsov — resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Anton S. Makarchuk — resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-8077-365X. E-mail: Anton95-boss@mail.ru.

Получено / Received: 18.11.2019

Принято к печати / Accepted: 09.12.2019

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 618.11:618.177+618.179-053.9
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста

К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, П.А. Гаврюченко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: осветить проблему снижения фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста. **Материалы и методы:** при написании статьи осуществлялся поиск литературы по базам данных MedLine, Pubmed, РИНЦ и др. **Результаты:** анализ литературных данных показывает, что снижение фертильности определяется совокупностью физиологических, молекулярных и генетических факторов, которые по мере старения играют все большую роль. **Заключение:** развитие современных технологий позволяет решить проблему бесплодия в подавляющем большинстве случаев. Однако недостаточная эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для женщин старше 35 лет требует оптимизации стратегии помощи этим женщинам.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, ооциты, обзор.

Для цитирования: Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Гаврюченко П.А. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):14-20. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Контактное лицо: Урюпина Кристина Владимировна, dddd.jjjj@bk.ru.

Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age

K.V. Uryupina, I.I. Kutsenko, E.I. Kravtsova, P.A. Gavryuchenko

Kuban state medical University, Krasnodar, Russian Federation

Objective: in women over 35 years of age, there is a progressive and age-related decline in fertility, which is due to multiple consequences, including a decrease in follicular reserve. Cytokines play a role, mediating the interaction between oocytes and other cells. In addition, there is a change in the expression of mRNA of a number of genes, leading to a decrease in the ability to bear children. The goal is to highlight the problem of reducing fertility in women of older reproductive age. **Materials and methods:** medLine, Pubmed, RISC, etc. **Results:** analysis of literature data shows that fertility decline is determined by a combination of physiological, molecular and genetic factors that play an increasing role as we age. **Conclusion:** the development of modern technology can solve the problem of infertility in the vast majority of cases. However, the lack of effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) for women over 35 years of age requires optimizing a care strategy for these women.

For citation: Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Gavryuchenko P.A. Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):14-20. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Key words: infertility, ART, oocytes, review

Corresponding author: Uryupina Kristina Vladimirova, dddd.jjjj@bk.ru.

Введение

Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE) в человеческой популяции одна из шести пар страдает бесплодием. Больше половины подобных пар не могут решить проблему с зачатием без применения репродуктивных технологий. У 9 % женщин в актив-

ном репродуктивном возрасте (20–44 года) отмечается нарушение фертильности. Тенденцией последних лет стало увеличение возраста женщин в супружеских парах, обращающихся за помощью из-за невозможности зачать ребенка¹.

В Российской Федерации указанные проблемы занимают четвертую позицию в списке основных нарушений репродуктивного здоровья. Для отдельных регионов РФ эта патология особенно актуальна и может наблюдаться

¹ European Society of Human Reproduction and Embryology. Available at: <https://www.eshre.eu>. Accessed on September 5, 2017.

у 10–20 % женатых пар [1,2]. По данным Росстата, за последние десятилетия показатели бесплодия резко возросли и в 2016 г. 92.800 женщинам 18–49 лет (278,8 на 100 тыс. женщин) был поставлен диагноз бесплодие, что почти в 2 раза превышает аналогичные значения для 2005 г., когда подобный диагноз был установлен у 52500 женщин (146,6 на 100 тыс. женщин)².

Последние десятилетия отмечены массовым изменением репродуктивного поведения, характерной чертой которого стало отложенное на более поздние сроки материнство. Это привело к снижению показателей деторождения и увеличило распространенность женского бесплодия [3].

К когорте позднего репродуктивного возраста относят женщин >35 лет [4]. Такие женщины имеют возрастные ограничения в деторождении, что определяется естественными биологическими механизмами, постепенно приводящими к снижению фертильности и в конечном итоге к бесплодию. Попытки деторождения в позднем репродуктивном возрасте требуют восстановления способности к зачатию, что невозможно без использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Оценки частоты наступления беременности для данной категории женщин варьируют у разных авторов, но в среднем не превышают 15 % [5,6]. Столь низкая вероятность связана с возрастным отключением яичников, в которых общее содержание яйцеклеток критически снижается [7]. Кроме того, увеличивается число ооцитов с хромосомными аномалиями, что сопряжено с риском уменьшения возможности оплодотворения [3, 8].

В когорте женщин с пониженной способностью к зачатию, особенно в старших возрастных группах, отмечается относительно высокая частота генетической (в т.ч. хромосомной) патологии, что может приводить к рождению больных детей. Опасность состоит в том, что существующие в настоящее время морфологические критерии описания полученных эмбрионов не дают уверенности в отсутствии у них генетической аномалии: так, около 36 % положительно охарактеризованных эмбрионов содержат патологию генов и/или хромосом [9]. Пары с нарушениями в геноме имеют повышенные риски рождения нездорового потомства, однако, до сих пор мало известно о влиянии родительской патологии на результаты применения ВРТ.

Патогенетические особенности утраты овариального звена фертильной функции в позднем репродуктивном возрасте рождают дополнительные экономические затраты на ее преодоление. В то же время комплексное их изучение с целью разработки методов прогнозирования и вероятной оптимизации возможностей реабилитации репродуктивной функции и определило выбор темы настоящего обзора.

Морфологические и функциональные изменения яичников в позднем репродуктивном возрасте

Примерно после 30 лет в организме женщины запускаются процессы, приводящие к снижению фертильности: меняется морфология яичников, снижается их

функция. В основной ткани яичника увеличивается содержание коллагена, фиброзируется наружный слой. Часть артерий, питающих яичник, может облитерироваться из-за гиалиноза. При этом вены остаются интактными [10]. Белочная капсула ооцита с возрастом утолщается, сосуды и строма склерозируются, число яйцеклеток (преимущественно в наружном слое) сокращается [10]. Все это приводит к снижению способности женщины к зачатию.

Величина фолликулярного пула коррелирует со способностью яичников реагировать на стимуляцию: при этом фолликулы (с яйцеклетками внутри) начинают расти. Максимальная потеря фолликулярного резерва в результате запрограммированного апоптоза приходится на возраст 37–38 лет с известными колебаниями [4].

У пациенток старше 35 лет при отсутствии других, не менее значимых причин, связанных с гинекологическим и акушерским анамнезом, ведущей причиной снижения вероятности зачатия может быть обусловленные возрастом процессы, включая дрейф овуляции с дефицитом лютеиновой фазы (70,2 %) на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Достаточно часто регистрируют дисфункциональные нарушения связанные с гиперандрогенией, однако, падение содержания андрогенов тоже может быть признаком возрастного снижения фертильности [11]. Отклонение уровня андрогенов от нормальных значений нередко сопровождается преждевременными менструациями, уменьшением размеров яичников, падением концентрации гормонов, регулирующих цикл (ФСГ, АМГ, ингибин-бета) [2,12].

Интенсивность кровотока в яичниках может зависеть от характера нарушений овуляции и наличия гинекологических заболеваний. Исследователи выявили корреляцию между концентрацией эстрадиола в сыворотке и уровнем кровоснабжения яичников, которое определялось доплерографически, и сопоставлялось с процессами фолликулогенеза и стероидогенеза [13]: это может быть показателем для инфертильных женщин в позднем репродуктивном периоде.

Цитокиновый баланс фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием

Известно, что гормональная функция яичников, фолликулогенез и созревание ооцитов непосредственно связаны с системой цитокинов. Оптимальным направлением такой регуляции является сдвиг баланса в сторону цитокинов с иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью. Дисбаланс цитокинов в фолликулярной жидкости является патогенетическим звеном бесплодия и может быть причиной неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения [14]. Выявлено, что наиболее значимым в процессах воздействие на развитие эмбриона является фактор LIF (Leukemia Inhibiting Factor), относящийся к семейству интерлейкина-6. Этот белок регулирует синтез эстрогенов, созревание фолликулов и начальное развитие зародыша, опосредуя размножение и дифференцировку стволовых клеток. Уровень LIF растет вместе с уровнем половых гормонов и согласуется с чис-

² Здравоохранение в России, 2017. Статистический сборник. - Москва. - 2017.

лом ооцитов и эмбрионов в женском организме. Адекватные уровни TGF- β 1, GDF-9 и BMP-15 и ростовых факторов (IGF-2, IGFBP-3 и IGFBP-4, G-CSF) в ФЖ сопряжены с эффективными результатами оплодотворения и улучшенным качеством эмбрионов, что приводит в итоге к успешными циклами ЭКО [15]. Некоторые исследователи утверждают, что повышенные концентрации VEGF могут быть причиной снижения вероятности оплодотворения, ранней лютеинизации фолликула, который не прошел через процесс овуляции. Р. Monteleone и соавт. [16], напротив, связывают высокий уровень VEGF с успешным оплодотворением, хорошими характеристиками эмбрионов и повышенной вероятностью забеременеть.

Для стимуляции размножения клеток гранулезы, активации апоптоза и обратного развития фолликулов необходимо присутствие в фолликулярной жидкости определенного количества цитокинов воспаления [17]. В то же время провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6 и др.) могут пагубно воздействовать на разные этапы зародышевого развития. Т. Gaafar и соавт. [18] в своих работах показали, что существует связь между повышенной концентрацией TNF- α и снижением эффективности оплодотворения яйцеклеток в ходе ЭКО. Было отмечено, что TNF- α замедляет созревание яйцеклеток и провоцирует возникновение хромосомной патологии. IFN- γ в высоких концентрациях способен подавлять овуляцию и провоцировать преждевременное прерывание беременности [19]. Вышесказанное приводит к выводу о том, что интерлейкины являются медиаторами, обуславливающими взаимодействие между яйцеклетками в процессе их развития и другими клетками организма, усиливая или подавляя разные стадии созревания фолликулов и воздействуя на эмбриогенез. Уровни цитокинов в фолликулярной жидкости, особенно у пациенток позднего репродуктивного возраста, могут явиться прогностическим маркером успешного эмбриогенеза, переноса и развития эмбриона.

Молекулярно-генетические механизмы снижения фертильности

Генетические механизмы как причины, определяющие пониженную способность к зачатию у пациенток в возрасте старше 35 лет, связаны с процессами, протекающими в ооцитах, и реализуются по мере старения ооцитов. Усиленная транскрипция мРНК генов спонтанного хетчинга CTSL2 и GATA3 была обнаружена в человеческих бластоцистах, осуществивших хетчинг, при сравнении с бластоцистами, локализованными в блестящей оболочке. Повышенная экспрессия мРНК гена CGB в клетках бластоцист, совершивших спонтанный хетчинг, была выявлена только у эмбрионов отличного качества по клеткам трофобласта³. Исследованиями подтверждено, что увеличение экспрессии мРНК генов AREG, EREG, LIFR ассоциировано с ранними репродуктивными потерями в программе ЭКО [14].

Данные отечественных авторов свидетельствуют о том, что по мере старения яйцеклеток в них меняется

спектр транскрипции и свойства протеома, что ведет к нарушениям расхождения хромосомного материала и возникновению дефектов веретена деления в ходе мейоза. Это, в свою очередь, провоцирует появление хромосомных аномалий и создает риски для зачатия [20]. Известно, что у женщин старшего репродуктивного возраста при небольшом числе продуцируемых ооцитов до 80 % доимплантационных эмбрионов анеуплоидны. Патология кариотипа доминирует среди причин неразвивающейся беременности на ранних стадиях, которая возникла естественным способом или как результат ВРТ у женщин старше 35 лет. Изучение «абортусов» при таких беременностях обнаружило, что кариотипы в 70 % случаев содержали разные виды хромосомных аномалий, включая моносомии, трисомии, полиплоидии и др. [21]. Было показано, что у женщин после 35 лет преобладают полисомии (в 1,6 раз чаще) по сравнению с моносомиями, а у молодых эти хромосомные нарушения распределены в соотношении близком 1:1. К тому же, у молодых женщин анеуплоидии по большинству хромосом встречаются реже. Не выявлено достоверных различий по анеуплоидиям только в 13-й, 18-й, 21-й и половых хромосомах [22].

Методы преодоления яичникового фактора в циклах ЭКО у пациенток позднего репродуктивного возраста

Среди женщин, проходящих через процедуру ЭКО, 10 % старше 40 лет [2], и в этой группе вероятность наступления беременности заметно ниже, чем у более молодых женщин. По современным данным эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий не превышает 40 %, что предполагает проведение дополнительных процедур (ЭКО, ИКСИ и другое) [17]. Необходимо подчеркнуть, что в группе пациенток позднего репродуктивного возраста эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий не превышает 10 %. Возможность забеременеть падает на 4,7 % каждый год жизни для пациенток после 30 лет [23]. Значение антимюллерова гормона, равное 1,26 нг/мл, является точкой отсечения, при достижении которой можно предполагать удовлетворительную реакцию на гормональную стимуляцию (более 4-х фолликулов), результативность при этом может достигать до 98 % [4]. У женщин позднего репродуктивного возраста наблюдается ухудшение результатов лечения, которое связывают с нарастающей редукцией фолликулярного аппарата, что, в свою очередь, провоцирует учащение случаев ослабленной реакции (бедного ответа) на стимуляторы овуляции. Оптимизация лечения бесплодия с использованием ВРТ включает в себя широко известные и используемые технологии стимулирования яичников, пункцию фолликулов и отбор зрелых ооцитов, процедуру выращивания эмбрионов и их переноса в полость матки. Тем не менее, проблема включения пациенток в последующие протоколы вспомогательных репродуктивных технологий после

³Макарова Н.П. Долгушина Н.В., Бурменская О.В. и др. Способ прогнозирования наличия хромосомных аномалий в эмбрионах удовлетворительного и плохого качества на основании оценки транскрипционного профиля в кумулюсных клетках в программе экстракорпорального оплодотворения. Патент.

ранее неэффективных программ остается дискуссионной.

Промежуток между курсами ВРТ для женщин, перенесших неудачное зачатие, очень важен для успеха следующих попыток забеременеть с использованием репродуктивных технологий. Вероятно, для полноценной функциональной реабилитации матки и яичников у женщин с проведенной гонадотропной стимуляцией необходимо не менее 2 менструальных циклов. В связи с этим наиболее оптимальным периодом для включения пациенток в повторные протоколы вспомогательных репродуктивных технологий, является 2-5 месяцев после предшествующих попыток [24].

Женщинам в позднем репродуктивном периоде чаще предписывают комбинированные средства, содержащие фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны в более высоких суммарных количествах. Также им чаще назначают ХГЧ как триггер овуляции. В ходе осуществления ВРТ у женщин в возрасте от 37 лет и старше определяется значительное снижение суммарного количества яйцеклеток и эмбрионов высокого качества. Вероятность забеременеть в результате применения ВРТ для этой категории женщин в 2,8 раз ниже, чем у молодых (<37 лет). При этом, большое количество современных исследований показывают, что число осложнений со стороны матери, плода и новорожденного выше при беременности у женщин старше 35 лет [25–31].

При выполнении программы ЭКО женщинам в позднем фертильном периоде обязательно учитывают возрастное снижение качества яйцеклеток и вероятность так называемого «бедного» ответа со стороны яичников: эти факторы влияют на подбор схемы стимуляции овуляции.

Одной из важнейших проблем является выбор схемы лечения гонадотропин-рилизинг-гормоном (Гн-РГ). Существует две схемы: с использованием агонистов и антагонистов Гн-РГ. В первом случае речь обычно идет о так называемом длинном протоколе, в результате реализации которого получают большое число яйцеклеток хорошего качества, но при этом стимуляция длится достаточно долго, что может приводить к развитию синдрома гиперстимуляции яичников, стоимость такой процедуры довольно высокая. Пациенткам в возрасте от 40 лет и старше стараются назначать короткие схемы с агонистами или антагонистами Гн-РГ. Для женщин в позднем репродуктивном периоде следует оценивать пул резерв-

ных яйцеклеток, чтобы прогнозировать способность к зачатию с использованием собственного биологического материала. Кулешова Д.А. и соавт. [32] отмечали высокую стоимость длинных схем стимуляции и в своей практике предпочитали короткие протоколы с агонистами Гн-РГ для женщин в позднем фертильном периоде, так как это давало возможность получать качественные яйцеклетки в достаточном количестве.

Заключение

Подводя итоги, следует отметить, что возможность реализации репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного периода является одной из актуальных проблем современной науки. Особенности репродуктивного поведения в современном мире, откладывание реализации репродуктивной функции на более поздний возраст, возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий сформировали определенный пул пациенток, обращающихся в клиники репродукции в возрасте поздней фертильности.

Интенсивное развитие науки и технологий, получение новых медикаментозных препаратов и развитие методик (донорство ооцитов, вспомогательных хэтчинг, эмбриональная криоконсервация и др.) позволили достичь такого уровня ВРТ, когда не осталось патологии, при которой рождение потомства было бы невозможным у бесплодных пар. Тем не менее в когорте женщин от 35 лет и старше вероятность успеха программ ВРТ значительно снижается.

Комплексное исследование патогенетических факторов яичникового звена, влияющих на снижение фертильности пациенток в позднем репродуктивном возрасте с целью разработки методов прогнозирования и вероятной оптимизации возможностей реабилитации их репродуктивной функции, в том числе направленная иммунотерапия, корректирующая возможные дисбалансы цитокинового профиля у женщин позднего репродуктивного возраста и предимплантационный генетический скрининг вероятно позволят повысить эффективность циклов ЭКО у данного контингента.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машина М.А. Анализ порядка ведения пациенток с бесплодием: Национальное руководство и практика. // Сборник научных статей и тезисов XII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – С. 425-426.
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. - М.: МЕДпресс-информ; 2014.
3. Ермоленко К.С., Гагаев Ч.Г., Соловьева А.В., Рапопорт С.И. Новые пути решения проблемы бесплодия в старшем репродуктивном возрасте. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2013. — №5 — С. 130-136. eLIBRARY ID: 20710159
4. Абляева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенно-

REFERENCES

1. Machina M.A. Analysis of the management of infertility patients: National guidelines and practices. *Sbornik nauchnykh statey i tezisev XII Mezhdunarodnogo kongressa "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke"*. 2011:425-426. (In Russ).
2. Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Infertility and age: ways to solve the problem*. Moscow: Medpress-inform; 2014. (In Russ).
3. Ermolenko K.S., Gagaev C.G., Solovyova A.V., Rapoport S.I. New ways to overcome infertility problem in women of advanced reproductive age. *RUDN Journal of medicine*. 2013;(5):130-136. (In Russ). eLIBRARY ID: 20710159
4. Ablyayeva E.Sh. Superovulation induction in assisted reproductive technology programs in older women of reproductive age. The effect of exogenous luteinizing hormone on the

- го лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий. // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — Т.23, №14 — С. 821-824. eLIBRARY ID: 23940892
5. Ермоленко К.С., Бондаренко К.В., Гагаев Ч.Г., Колесников Д.В., Соловьева А.В. Эффективность ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2012. — №5. — С. 13-17.
 6. Ajlamazian A.C., Serov V.N., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. eds. *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide*. — М.: GEOTAR-media; 2012.
 7. Radzinsky V.E. eds. *Reproductive health: Stud. Posob*. — М.: RUDN; 2011.
 8. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. // *J. Ovarian Res.* — 2012. — V.5. — P.5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 9. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D.D., Goodall N.N., Mania A., et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. // *Human Reproduction*. — 2010. — V.26(2). — P.480-490. doi: 10.1093/humrep/deq344.
 10. Обухова Ю.Д. Морфология яичников в различные периоды онтогенеза. Обзор литературы. // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2010. — Т. 17. — №2. — С. 301-305. eLIBRARY ID: 16459675
 11. Саидова Р.А., Воробьева Е.В., Монастырская О.А. Значение оценки состояния репродуктивной системы в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста // *Гинекология*. — 2012. — №2 — С. 69-74. eLIBRARY ID: 17961978
 12. Кузнецова И.В., Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — №18. — С. 32-41. eLIBRARY ID: 22571279
 13. Джемлиханова Л.Х. Особенности кровоснабжения яичников у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью. // *Медицина. XXI век*. — 2006. — №2(2). — С. 52-55. eLIBRARY ID: 19644428
 14. Смольникова В.Ю., Калинина Е.А., Мартынова А.Е., Дударова А.Х. ВРТ при эндометриозе и миоме матки. // *XXVI Международная конференция РАРЧ "Репродуктивные технологии сегодня завтра"* — 2016. — С. 103-105. eLIBRARY ID: 26695698
 15. Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. // *Медицинский вестник Юга России*. — 2017. — Т.8, №4. — С. 61-67. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67>
 16. Monteleone P., Giovanni P., Simi G., Casarova E., Celo V., Genazzani A. Follicular fluid VEGF levels directly correlate with perifollicular blood flow in normoresponder patients undergoing IVF. // *J Assist. Reprod. Genet.* — 2008. — V.25(5). — P.183-186. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9218-1>.
 17. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Авакимян В.А., Томина О.В., Сторожук П.Г. Гормонопосредованная цитокиновая регуляция имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом и неудачными попытками ЭКО. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2017. — №4. — С.91-95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-91-95>
 18. Gaafar T.M., Hanna M.O., Hammady M.R., Amr H.M., Osman O.M., et al. Evaluation of cytokines in follicular fluid and their effect on fertilization and pregnancy outcome. // *Immunology of assisted reproductive technology programs. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;23(14):821-824. (In Russ). eLIBRARY ID: 23940892
 5. Ermolenko K.S., Bondarenko K.V., Gagaev Ch.G., Kolesnikov D.V., Solovyova A.V. The effectiveness of IVF in women of older reproductive age. *Byulleten' Rossiyskogo Instituta Druzhby Narodov. Seriya Meditsina*. 2012;(5):13-17. (In Russ).
 6. Ajlamazian A.C., Serov V.N., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. eds. *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide*. М.: GEOTAR-media; 2012.
 7. Radzinsky V.E. eds. *Reproductive health: Stud. Posob*. М.: RUDN; 2011.
 8. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J. Ovarian Res.* 2012;5:5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 9. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis DD, Goodall NN, Mania A, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Human Reproduction*. 2010;26(2):480-490. doi: 10.1093/humrep/deq344.
 10. Obukhova Yu.D. Morphology of the ovaries in different periods of ontogenesis. Literature review. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(2):301-305. (In Russ). eLIBRARY ID: 16459675
 11. Saidova R.A., Vorobyeva E.V., Monastyrna O.A. The importance of assessing the state of the reproductive system in the treatment of infertility in women of late reproductive age. *Ginekologiya*. 2012;2:69-74. (In Russ). eLIBRARY ID: 17961978
 12. Kuznetsova I.V. Menstrual cycle during the late reproductive period: disorders and rational correction. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(18):32-41. (in Russ.). eLIBRARY ID: 22571279
 13. Dzhemlikhanova L.Kh. Features of blood supply to the ovaries in patients with normogonadotropic ovarian failure. *Medicine. XXI century*. 2006;2(2):52-55. (In Russ). eLIBRARY ID: 19644428
 14. Smolnikova V.Yu., Kalinina E.A., Martynova A.E., Dudarova A.H. ART for endometriosis and uterine myoma. *Materialy XVII mezhdunarodnoy konferentsii rossiyskoy assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka*. 2016:103-105. (In Russ). eLIBRARY ID: 26695698
 15. Kucenko I.I., Avakimyan V.A., Kravcova E.I., Tomina O.V. Application of immunocorrection in complex preovulatory preparation for IVF in patients with adenomiosis 1-2 degrees. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):61-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67>
 16. Monteleone P., Giovanni P., Simi G., Casarova E., Celo V., Genazzani A. Follicular fluid VEGF levels directly correlate with perifollicular blood flow in normoresponder patients undergoing IVF. *J Assist. Reprod. Genet.* 2008;25(5):183-186. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9218-1>.
 17. Kucenko I.I., Kravtsova E.I., Avakimyan V.A., Tomina O.V., Storozhuk P.G. Hormonemediated regulation of cytokines in patients with adenomyosis and unsuccessful ivf attempts. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(4):91-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-91-95>
 18. Gaafar T.M., Hanna M.O., Hammady M.R., Amr H.M., Osman O.M., et al. Evaluation of cytokines in follicular fluid and their effect on fertilization and pregnancy outcome. *Immunol. Invest.* 2014;43(6):572-584. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.901974>.
 19. Motovilova N.O., Kogan I.Y., Syssoev K.A., Buinova A.N., Griaznov A.Y., Totolyan A.A. Impact of some cytokines to efficiency of infertility treatment by means of in vitro fertilization. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(4-5):373-382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382>

- nol. Invest.* – 2014. – V.43(6). – P.572-584. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.901974>.
19. Мотовилова Н.О., Коган И.Ю., Сысоев К.А., Буйнова А.Н., Грязнов А.Ю., Тотолян А.А. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. // *Медицинская иммунология.* – 2012. – 14(4-5). – С. 373-382. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382>.
 20. Коваль А.П., Краснополянская К.В., Бадалян Г.В., Сударикова Н.М., Сесина Н.И. Влияние возрастных изменений ооцитов на процессы раннего эмбриогенеза и эффективность программ ВРТ. // *Материалы XVII международной конференции российской ассоциации репродукции человека.* – 2016. – С. 123-125.
 21. Федорова Е.М., Шлыкова С.А., Татищева Ю.А., Лапина Е.Н., Янчук Т.В., Калугина А.С. ACGN у пациентов различных возрастных групп: результаты 2015 года. // *Материалы XVII международной конференции российской ассоциации репродукции человека.* – 2016. – С. 160-161.
 22. Чигряева О.Г., Пендина А.А., Тихонова А.В., Ефимова О.А., Петрова Л.И., и др. Сравнительный анализ аномалий кариотипа при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. // *Журнал Акушерства и женских болезней.* – 2012. – Т. LXI. – №3. – С. 132-139. eLIBRARY ID: 19038897
 23. Ильина Е.О. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. // *Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.* – Москва. – 2017. – 308 с.
 24. Сагамонова К.Ю., Ломтева С.В., Савикина К.Г. Оптимальные сроки включения пациенток в протоколы ВРТ после ранее неэффективных программ. // *Материалы XXVI Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (7-10 сентября 2016, Москва)* – 214 с.
 25. Harrison B.J., Hilton T.N., Riviere R.N., Ferraro Z.M., Deonandan R., Walker M.C. Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. // *Int. J. Womens Health.* – 2017. – V.16(9). – P.561-570. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S139578>
 26. Ekberg M.E. Assisted reproduction for postmenopausal women. // *Hum. Fertil. (Camb.)* 2014;17(3):223–230. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.948080>
 27. Braverman A.M. Old, older and tooold: age limits for medically assisted fatherhood? // *Fertil. Steril.* – 2017. – V.107(2). – P.329–333. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.006>.
 28. Berg L., Rostila M., Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults – a national cohort study. // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2016. – V.57(9). – P.1092–1098. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12560>.
 29. Morton J.S., Care A.S., Kirschenman R., Cooke C.L., Davidge S.T. Advanced Maternal Age Worsens Postpartum Vascular Function. // *Frontiers in physiology.* – 2017. – V.8. – P.465. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00465>
 30. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы). // *Медицинский вестник Юга России.* – 2013. – №3. – С.20-23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-3-20-23>
 31. Jackson S. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. // *Fertility and sterility.* – 2015. – V.103(1). – P.76-80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.037>.
 20. Koval A.P., Krasnopol'skaya K.V., Badalyan G.V., Sudarikova N.M., Sesina N.I. The effect of age-related changes in oocytes on the processes of early embryogenesis and the effectiveness of ART programs. *Materials of the XVII international conference of the Russian association of human reproduction.* 2016:123-125. (In Russ).
 21. Fedorova E.M., Shlykova S.A., Tatishcheva Yu.A., Lapina E.N., Yanchuk T.V., Kalugina A.S. ACGN in Patients of Different Age Groups: 2015 Results. *Materials of the XVII international conference of the Russian association of human reproduction.* 2016:160-161. (In Russ).
 22. Chigryaeva O.G., Pendina A.A., Tikhonova A.V., Efimova O.A., Petrova L.I., et al. Comparative analysis of karyotype abnormalities in an undeveloped pregnancy that occurs naturally and using assisted reproductive technologies. *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012;LXI(3):132-139. (In Russ). eLIBRARY ID: 19038897
 23. Il'ina E.O. Effektivnost' programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u patsientok pozdnego reproduktivnogo vozrasta. // *Sbornik tezisev XII Mezhdunarodnoi (XXI Vserossiiskoi) Pirogovskoi nauchnoi meditsinskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh.* – Moskva. – 2017. – 308 s. (In Russ).
 24. Sagamonova K.Y., Lomteva S.V., Savikina K.G. Optimal dates for inclusion of patients in ART protocols after previously ineffective programs. *Materialy XXVI Mezhdunarodnoy konferentsii Rossiyskoy Assotsiatsii Reproduktsii Cheloveka (7-10 sentyabrya 2016, Moskva).* Moscow: 2016. (In Russ.)
 25. Harrison BJ, Hilton TN, Riviere RN, Ferraro ZM, Deonandan R, Walker MC. Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. *Int. J. Womens Health.* 2017;16(9):561-570. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S139578>
 26. Ekberg ME. Assisted reproduction for postmenopausal women. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2014;17(3):223–230. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.948080>
 27. Braverman A.M. Old, older and tooold: age limits for medically assisted fatherhood? *Fertil. Steril.* 2017;107(2):329–333. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.006>.
 28. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults – a national cohort study. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2016;57(9):1092–1098. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12560>.
 29. Morton JS, Care AS, Kirschenman R, Cooke CL, Davidge ST. Advanced Maternal Age Worsens Postpartum Vascular Function. *Frontiers in physiology.* 2017;8:465. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00465>
 30. Chebotareva J.J., Ovsjannikov V.G., Chutieva M.J. Pathophysiological features of pregnancy and childbirth in late reproductive age (literary review). *Medical Herald of the South of Russia.* 2013;(3):20-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-3-20-23>
 31. Jackson S. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertility and sterility.* 2015;103(1):76-80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.037>.
 32. Kuleshova D.A., Melekhova N.Yu., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Chernyakova A.L., Kryukovsky S.B. "Short" schemes for ovarian stimulation in assisted reproductive technology (ART) programs for women over 40 years old. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2017; №2:88-92. (In Russ).

32. Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Чернякова А.Л., Крюковский С.Б. «Короткие» схемы овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 40 лет // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – №2. – С.88-92. eLIBRARY ID: 29205166

Информация об авторах

Урюпина Кристина Владимировна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8113-2790, e-mail: dddd.jjjj@bk.ru.

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: iikucenko@mail.ru.

Кравцова Елена Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru.

Гаврюченко Полина Александровна — студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-6846-6531, e-mail: pollyyyy_g@mail.ru.

Information about the authors

Kristina V. Uryupina — Junior Researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8113-2790, e-mail: dddd.jjjj@bk.ru

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: iikucenko@mail.ru

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru.

Polina A. Gavryuchenko — student of 6 courses of the medical faculty, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-6846-6531, e-mail: pollyyyy_g@mail.ru.

Получено / Received: 22.11.2019

Принято к печати / Accepted: 19.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.24-089.87-037:616.921.5:616.2-002.6

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-21-26

Новый способ прогноза бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями

Ю.М. Амбалов², Д.В. Сизякин¹, И.В. Дударев¹, Д.В. Донцов², А.А. Курдин², А.П. Коваленко²,
А.В. Усаткин^{1,2}, М.А. Пройдаков², Н.И. Мамедова²

¹Городская больница №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: разработать эффективный и доступный для практического врача способ прогноза развития бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. **Материалы и методы:** для разработки способа прогноза бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями сплошным методом была сформирована группа из 247 пациентов. У 63-х из них на 5–7 день заболевания диагностировали развитие бактериальной пневмонии, у оставшихся 184 — верифицированные инфекционные заболевания протекали в неосложненной форме. Оценка эффективности предложенного способа прогноза была выполнена на 150 больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Технической базой данного исследования явился рН-метр «Extech 110», с помощью которого у наблюдавшихся пациентов был исследован уровень кислотности кожи нижней трети ладонной поверхности предплечья на 1–2, 3–4, 7–10 сутки заболевания. **Результаты:** разработанный способ прогноза бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями характеризуется простотой использования, а также высокими показателями чувствительности, специфичности и точности. **Выводы:** уровень рН кожи ладонной поверхности нижней трети предплечья у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями менее 4,80 является статистически значимым прогностическим критерием развития у данной категории пациентов в ближайшие 2–3 дня бактериальной пневмонии.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, бактериальная пневмония, прогноз.

Для цитирования: Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Дударев И.В., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Пройдаков М.А., Мамедова Н.И. Новый способ прогноза бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):21-26. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-21-26

Контактное лицо: Алексей Александрович Курдин, kurdin13@rambler.ru.

A new method for predicting bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections

Yu.M. Ambalov², D.V. Sizyakin¹, I.V. Dudarev¹, D.V. Dontsov², A.A. Kurdin², A.P. Kovalenko²,
A.V. Usatkin^{1,2}, M.A. Proydakov², N.I. Mamedova²

¹City Hospital №1 named after N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to develop an effective and affordable method for a practical doctor to predict the development of bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. **Materials and methods:** to develop a method for predicting bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections, a continuous group of 247 patients was formed: 63 of them were diagnosed with bacterial pneumonia for 5-7 days of illness, and the remaining 184 had verified infectious diseases in uncomplicated form. Evaluation of the effectiveness of the proposed forecast method was performed on 150 patients with influenza and other acute respiratory viral infections. The technical basis of this study was the Extech 110 pH meter, with which the observed acidity of the skin of the lower third of the palmar surface of the forearm was studied on the 1-2, 3-4, 7-10 days of the disease. **Results:** the developed method for predicting bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections is characterized by prostate use, as well as high rates of sensitivity, specificity and accuracy. **Conclusions:** the pH level of the skin of the palmar surface of the lower third of the forearm in patients with influenza and other acute respiratory viral infections of less than 4.80 is a statistically significant prognostic criterion for the development of this category of patients in the next 2-3 days of bacterial pneumonia.

For citation: Yu.M. Ambalov, D.V. Sizyakin, I.V. Dudarev, D.V. Dontsov, A.A. Kurdin, A.P. Kovalenko, A.V. Usatkin, M.A. Proydakov, N.I. Mamedova A new method for predicting bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):21-26. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-21-26

Key words: influenza, acute respiratory viral infections, bacterial pneumonia, prognosis.

Corresponding author: Alexey A. Kurdin, kurdin13@rambler.ru.

Введение

Медико-социальная значимость гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) определена их повсеместной распространенностью, неуклонной тенденцией к эпидемическому росту заболеваемости и высокой частотой бактериальных осложнений, в первую очередь, пневмонии [1,2,3].

Согласно данным ВОЗ, грипп и другие ОРВИ в общей структуре инфекционной заболеваемости составляют порядка 95 – 97 % [4]. В Российской Федерации гриппом и другими ОРВИ ежегодно болеет до 40 % всего населения страны, причем основная часть — лица трудоспособного возраста, что, безусловно, наносит значительный экономический ущерб государственному бюджету [5,6].

Присоединение вторичной микробной флоры приводит к формированию у больных гриппом и другими ОРВИ бактериальных осложнений со стороны легких и дыхательных путей, что в значительной мере утяжеляет прогноз заболевания. В настоящее время имеется ряд работ, показывающих прямую связь между частотой возникновения вышеуказанных нежелательных явлений, социально-экономическим неблагополучием и отягощенным коморбидным фоном пациента [7,8,9]. Однако четкие критерии, позволившие бы своевременно прогнозировать развитие бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими ОРВИ, на сегодняшний момент, к сожалению, не определены.

На кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России вот уже на протяжении нескольких лет проводится детальное изучение роли кислотно-основного состояния организма человека в патогенезе различных инфекционных заболеваний, в том числе гриппа и других ОРВИ. При этом сотрудникам кафедры удалось получить убедительные данные, свидетельствующие о потенцирующем влиянии повышенной кислотности слизистых дыхательных путей у больных гриппом на репликативную активность возбудителя этого заболевания [10]. Выявленный патогенетический феномен представляется вполне закономерным, поскольку избыточное накопление анионов водорода в воспаленных тканях слизистых дыхательных путей может приводить, как известно, к супрессии функциональной активности клеток лимфоцитарного ряда, играющих ключевую роль в уничтожении любых вирусов [11]. Стоит отметить, что наиболее выраженные сдвиги pH слизистой ротоглотки в кислую сторону отмечались у лиц с осложненным бактериальной пневмонией течением гриппа и других ОРВИ. Помимо этого, у наблюдавшихся пациентов была зафиксирована прямая корреляционная связь между уровнем

pH слизистой ротоглотки и аналогичными показателями различных участков кожных покровов, что доказывает системный характер повышения кислотности у больных гриппом и другими ОРВИ. Указанный патогенетический механизм и послужил отправным пунктом для выполнения настоящей работы.

Цель исследования — на основе комплексного изучения pH кожи у больных гриппом и другими ОРВИ разработать эффективный способ прогноза бактериальной пневмонии как осложнения этих заболеваний.

Материалы и методы

Для реализации поставленных задач под наблюдение были взяты 428 больных гриппом и другими ОРВИ, которые в период с 2015 по 2019 гг. находились на стационарном и/или амбулаторном лечении в инфекционном отделении №5 МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», являющимся клинической базой кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также в инфекционном отделении МБУЗ Каширского района Ростовской области «ЦРБ».

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) верифицированный диагноз гриппа и других ОРВИ (выделение из мазков-отпечатков со слизистых носа и ротоглотки РНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)); 2) письменное информированное согласие пациента на обследование и лечение.

Критериями исключения являлись: 1) коинфекция ВИЧ и/или вирусами гепатита А, В, D, С (7 чел.); 2) аутоиммунные заболевания (5 чел.); 3) наличие хронических заболеваний со стороны внутренних органов (9 чел.); 4) психические заболевания либо психопатологические эпизоды в анамнезе (3 чел.); 9) беременность и грудное вскармливание (7 чел.).

В результате в окончательный анализ вошли 397 больных гриппом и другими ОРВИ. Число мужчин составило 56, %. Возраст больных находился в пределах от 21 до 54 лет.

Для достижения поставленной цели сплошным методом была сформирована группа пациентов, состоявшая из 247 человек: у 100 из них методом ПЦР был верифицирован грипп, у 87 — парагрипп и у 60 — аденовирусная инфекция. В результате проведенных клинических, рентгенологических и бактериологических исследований у 63 пациентов спустя 5 – 7 дней от начала заболевания было диагностировано развитие бактериальной пневмонии. У остальных 184 пациентов было зафиксировано неосложненное течение гриппа и других ОРВИ.

Для объективной оценки эффективности предложенного способа прогноза дополнительно была обследована группа больных с верифицированными диагнозами гриппа и других ОРВИ в количестве 150 человек.

У всех вышеуказанных участников исследования ($n = 397$) было выполнено определение рН кожи нижней трети ладонной поверхности предплечья по методу С.В. Федоровича (1974) с помощью портативного рН-метра «Extech рН-110». Исследования проводили в динамике на 1–2, 3–4, 7–10, а у лиц с осложненным бактериальной пневмонией течением гриппа и других ОРВИ — дополнительно на 14–21 сутки заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием специальной программы Microsoft Excel 2007-2019, БИОСТАТ 4.03. Для выявления межгрупповых различий применяли однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Уровень связи между показателями оценивали с помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что средний показатель рН кожи нижней трети ладонной поверхности предплечья на 3–4 дни заболевания у больных с неосложненными формами гриппа и ОРВИ ($n = 184$) составил $5,07 \pm 0,01$, что оказалось достоверно выше ($< 0,05$) аналогичного показателя в группе лиц, у которых спустя ближайшие 2–3 дня было диагностировано развитие бактериальной пневмонии ($n = 63$) — $4,63 \pm 0,01$ (табл. 1).

Как видно на табл. 1, доверительные интервалы показателей рН кожи у больных с неосложненной и осложненной бактериальной пневмонией формами гриппа и других ОРВИ на 3–4 дни болезни также достоверно (с

вероятностью 95,5 %) разнятся. В первом случае они колебались от 4,80 до 5,34, во втором находились на достоверно более низких уровнях (от 4,48 до 4,79).

Полученные результаты легли в основу разработанного способа прогноза бактериальных осложнений гриппа и других ОРВИ (Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Рязанова Д.С., Пройдаков М.А., Мамедова Н.И., Попов А.П. Способ прогноза бактериальных осложнений у больных острыми респираторно-вирусными инфекциями: Пат. Российская Федерация 2708387, МПК G01N33/84(2006.01). — № 2019131395/19; заявл. 10.03.2019; опубл. 12.06.2019). Суть предложенного изобретения заключается в следующем: пациентам с гриппом и другими ОРВИ на 3–4 дни заболевания измеряют рН кожи на ладонной поверхности нижней трети предплечья и при уровне рН от 4,48 до 4,79 прогнозируют в ближайшие 2–3 дня развитие бактериальной пневмонии, а при показателях рН 4,80–5,34 — благоприятное, неосложненное течение болезни. Вероятность прогноза составляет в данном случае $\geq 95,5\%$.

С целью объективной оценки эффективности предложенного способа прогноза была дополнительно обследована группа больных гриппом и ОРВИ в количестве 150 человек, из числа которых в последующем у 100 человек была квалифицирована неосложненная, а у 50 — осложненная бактериальной пневмонией формы болезни (табл. 2). Определение рН кожи проводили у всех обследованных по указанной ранее методике на 3–4 дни болезни.

При использовании разработанного способа из 150 обследованных больных гриппом и ОРВИ развитие бактериальной пневмонии прогнозировалось у 52 человек, неосложненное течение болезни — у 98. Фактически же в ближайшие 2–3 дня бактериальная пневмония развилась у 50 пациентов, а ОРВИ без осложнений — у 100 (см. табл. 2).

Исходя из полученных данных, были рассчитаны показатели чувствительности специфичности, точности предложенного способа, а также показатели ожидаемой

Таблица / Table 1

Средние величины и доверительные интервалы показателей рН кожи у больных с неосложненной и осложненной бактериальной пневмонией формами гриппа и ОРВИ на 3–4 днях заболевания
Average values and confidence intervals of skin pH in patients with uncomplicated and complicated bacterial pneumonia with influenza and acute respiratory viral infections at 3–4 days of illness

Сроки заболевания / Disease Dates	Показатели рН кожи / Skin pH	Группы пациентов / Patient groups		P
		I группа (неосложненная форма заболевания) / I group (uncomplicated form of the disease) ($n = 184$)	II группа (осложненная бактериальной пневмонией) / II group (complicated by bacterial pneumonia) ($n = 63$)	
3–4 дня	$\bar{S} \pm m$	$5,07 \pm 0,01$	$4,63 \pm 0,01$	$< 0,05$
	Доверительные интервалы ($\pm 2\sigma$) / Confidence intervals ($\pm 2\sigma$)	4,80 – 5,34 ($5,07 \pm 0,27$)	4,48 – 4,79 ($4,63 \pm 0,16$)	

Таблица / Table 2

Прогнозировавшееся и фактическое число больных гриппом и ОРВИ с неосложненным и осложненным бактериальной пневмонией течением заболевания

The predicted and actual number of patients with influenza and SARS with uncomplicated and complicated bacterial pneumonia course of the disease

Число больных гриппом и ОРВИ с неосложненным и осложненным бактериальной пневмонией течением заболевания / <i>The number of patients with influenza and SARS with uncomplicated and complicated bacterial pneumonia course of the disease</i>			
Прогнозировавшееся / <i>Predicted</i>		Фактическое / <i>Actual</i>	
Неосложненное течение гриппа и ОРВИ / <i>Uncomplicated course of influenza and SARS</i>	Грипп и ОРВИ, осложненные бактериальной пневмонией / <i>Influenza and SARS complicated by bacterial pneumonia</i>	Неосложненное течение гриппа и ОРВИ / <i>Uncomplicated course of influenza and SARS</i>	Грипп и ОРВИ, осложненные бактериальной пневмонией / <i>Influenza and SARS complicated by bacterial pneumonia</i>
98	52	100	50

ценности положительных и отрицательных результатов по следующим формулам:

$$1) \text{ чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%;$$

$$2) \text{ специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%;$$

$$3) \text{ точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\%;$$

$$4) \text{ ожидаемая ценность положительных результатов} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%;$$

$$5) \text{ ожидаемая ценность отрицательных результатов} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} \times 100\%;$$

где ИП — истинно положительные результаты, или число больных с осложненной бактериальной пневмонией ОРВИ, у которых правильно прогнозировалась эта форма заболевания; ЛО — ложноотрицательные результаты, или число больных с неосложненной формой ОРВИ, у которых неправильно прогнозировалось развитие бактериальной пневмонии; ИО — истинно отрицательные результаты, или число больных с неосложненным течением ОРВИ, у которых правильно прогнозировалась эта форма болезни; ЛП — ложноположительные результаты, или число больных с неосложненным течением ОРВИ, у которых ошибочно прогнозировалось развитие бактериальной пневмонии.

Обсуждение

Проведенный статистический анализ выявил высокую степень достоверности определяемых показателей:

чувствительность предложенного прогноза оказалась равной 100 %, специфичность и точность — 98 %, ожидаемая ценность положительных результатов — 96 % и ожидаемая ценность отрицательных результатов — 100 %.

Полученные в ходе выполненного исследования данные свидетельствуют не только об абсолютной научной новизне разработанного способа прогноза бактериальных осложнений гриппа и других ОРВИ, но и о его прикладной значимости для практического здравоохранения.

Выводы

Степень выраженности тканевого ацидоза у больных гриппом и другими ОРВИ достоверно выше в группе пациентов с развившейся в ближайшие 2 – 3 дня бактериальной пневмонией.

Снижение у больных гриппом и другими ОРВИ уровня рН кожи ладонной поверхности нижней трети предплечья менее 4,80 может рассматриваться как статистически значимый прогностический признак развития в ближайшие 2 – 3 дня бактериальной пневмонии у данной категории пациентов.

Разработанный способ прогноза развития бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими ОРВИ характеризуется высокой точностью, технической простотой и быстрым получением результата.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooke-Pearce F, Demertzi E. Introduction of Cobas Liat Influenza A/B for rapid point-of-care diagnosis of influenza in-

REFERENCES

1. Brooke-Pearce F, Demertzi E. Introduction of Cobas Liat Influenza A/B for rapid point-of-care diagnosis of influenza

- fection in an acute trust. // *J. Infect. Prev.* – 2019. – V. 20(6). – P. 297-300. <https://doi.org/10.1177/1757177419853342>
2. Kudaeva F, Speechley M, Klar N, Schieir O, Bartlett S.J., et al. Association of Arthritis Onset with Influenza: Analysis of the Canadian Early Inflammatory Arthritis Cohort. // *ACR Open Rheumatol.* – 2019. – V. 1(1). – P. 63-69. <https://doi.org/10.1002/acr2.1009>.
 3. Sawada S., Okutani F., Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – V. 38(12). – P. 1199-1203. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002486>
 4. Ilyushina N.A., Komatsu T.E., Ince W.L., Donaldson E.F., Lee N., et al. Influenza A virus hemagglutinin mutations associated with use of neuraminidase inhibitors correlate with decreased inhibition by anti-influenza antibodies. // *Viol. J.* – 2019. – V. 16(1). – P. 149. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1258-X>
 5. Hartmann W, Brunn M.L., Stetter N., Gagliani N., Muscate F. et al. Helminth Infections Suppress the Efficacy of Vaccination against Seasonal Influenza. // *Cell. Rep.* – 2019. – V. 29(8). – P. 2243-2256. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.051>
 6. Schoen K., Horvat N., Guerreiro N.F., de Castro I., de Giassi K.S. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. – V. 19(1). – P. 964. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4592-0>
 7. Mahowald M., Shahan B., Forbes D. Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections. // *FP Essent.* – 2019. – Vol. 486. – P. 19-25. PMID: 31710454
 8. Charbonneau D.H., James L.N. FluView and FluNet: Tools for Influenza Activity and Surveillance. // *Medical Reference Services Quarterly.* – 2019. – V. 38(4). – P. 358-368. <https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1657734>
 9. Kain T., Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. // *Critical Care.* – 2019. – V. 23(1). – P. 337. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>
 10. Курдин А.А., Амбалов Ю.М., Донцов Д.В. Клинико-патогенетическая роль снижения pH кожи и полиморфизмов генов INFL3 и INFL4 у больных гриппом и другими ОРВИ // *Инфекционные болезни.* – 2017. – Т. 15, №S1. – С. 151-152. eLIBRARY ID: 34869920
 11. Benton D.J., Nans A., Calder L.J., Turner J., Neu U., et al. Influenza hemagglutinin membrane anchor. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS).* – 2018. – V. 115(40). – P. 10112-10117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810927115>
 - infection in an acute trust. *J. Infect. Prev.* 2019;20(6):297-300. <https://doi.org/10.1177/1757177419853342>
 2. Kudaeva F, Speechley M, Klar N, Schieir O, Bartlett SJ, et al. Association of Arthritis Onset with Influenza: Analysis of the Canadian Early Inflammatory Arthritis Cohort. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(1):63-69. <https://doi.org/10.1002/acr2.1009>.
 3. Sawada S., Okutani F., Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38(12):1199-1203. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002486>
 4. Ilyushina NA, Komatsu TE, Ince WL, Donaldson EF, Lee N, et al. Influenza A virus hemagglutinin mutations associated with use of neuraminidase inhibitors correlate with decreased inhibition by anti-influenza antibodies. *Viol. J.* 2019;16(1):149. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1258-X>
 5. Hartmann W, Brunn ML, Stetter N, Gagliani N, Muscate F, et al. Helminth Infections Suppress the Efficacy of Vaccination against Seasonal Influenza. *Cell. Rep.* 2019;29(8):2243-2256. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.051>
 6. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NF, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19(1):964. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4592-0>
 7. Mahowald M., Shahan B., Forbes D. Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections. *FP Essent.* 2019;486:19-25. PMID: 31710454
 8. Charbonneau D.H., James L.N. FluView and FluNet: Tools for Influenza Activity and Surveillance. *Medical Reference Services Quarterly.* 2019;38(4):358-368. <https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1657734>
 9. Kain T., Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. *Critical Care.* 2019;23(1):337. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>
 10. Kurdin A.A., Ambalov Yu.M., Dontsov D.V. Clinical and pathogenetic role of reducing skin pH and polymorphisms of the INFL3 and INFL4 genes in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *Infektsionnyye bolezni.* 2017;15(S1):151-152. (in Russ.) eLIBRARY ID: 34869920
 11. Benton DJ, Nans A, Calder LJ, Turner J, Neu U, et al. Influenza hemagglutinin membrane anchor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS).* 2018;115(40):10112-10117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810927115>

Информация об авторах

Амбалов Юрий Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Сизякин Дмитрий Владимирович — Заслуженный Врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, главный врач, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: center@gb-1.ru.

Дударев Игорь Валентинович — Заслуженный Врач Российской Федерации, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по хирургической помощи, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: center@gb-1.ru.

Information about the authors

Yury M. Ambalov, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Dmitry V. Sizyakin, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), professor, chief physician, City Hospital №1 named after N.A. Semashko of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: center@gb-1.ru.

Igor V. Dudarev, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), associate professor, deputy chief physician for surgical care, City Hospital №1 named after N.A. Semashko of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: center@gb-1.ru.

Denis V. Dontsov, Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of Infectious Diseases, Rostov

Донцов Денис Владимирович — д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-4938-2962 E-mail: d_dontcov@mail.ru.

Курдин Алексей Александрович — аспирант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kurdin13@rambler.ru.

Коваленко Анна Петровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Усаткин Александр Васильевич — к.м.н., заведующий инфекционным отделением №5, ассистент кафедры инфекционных болезней, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Пройдаков Михаил Андреевич — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Мамедова Нонна Ильясона — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-4938-2962 E-mail: d_dontcov@mail.ru.

Alexey A. Kurdin, postgraduate student, Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kurdin13@rambler.ru.

Anna P. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Alexander V. Usatkin, Cand. Sci. (Med.), head of the infectious diseases department №5, assistant of the department of infectious diseases, City Hospital №1 named after N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Mikhail A. Proydakov, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Nonna I. Mamedova, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Получено / Received: 11.02.2020

Принято к печати / Accepted: 17.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.8-005-008.83-053.2:615.847

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-27-33

Немедикаментозная коррекция нейродинамических и регуляторных нарушений у детей с последствиями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы

С.Б. Бережанская, Н.Н. Вострых, А.Н. Голота, Д.И. Созаева, М.Ю. Крыночкина, И.Г. Логинова

Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить эффективность ЭЭГ-БОС-тренинга по β -ритму для коррекции произвольного внимания у детей 6 – 8 лет с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. **Материалы и методы:** обследованы 120 детей 6 – 8 лет, среди которых 30 детей — с церебральным синдромом (первая группа), 58 детей — с синдромом гиперактивности и дефицита внимания (вторая группа), 32 ребенка — с детским церебральным параличом, спастической диплегией (третья группа). ЭЭГ-БОС-тренинг по коррекции β -ритма проводился количеством 15 сеансов длительностью 20 – 30 минут на аппарате «Кинезис» («Нейротех», Россия). Перед и после проведения БОС-терапии проводилась психодиагностическая оценка функций произвольного внимания по шкале Тулуз-Пьерона (в адаптации Л.А. Ясюковой). Запись ЭЭГ осуществлялась на энцефалографе-анализаторе ЭЭГА 21/26 «Энцефалан-131-03», модификация 10 (Производитель: ООО НПКиФ «Медиком МТД», Россия). Для проведения статистического анализа полученных показателей до и после лечения использовался критерий значимости для сравнения двух пропорций (долей) в предположении, что переменные распределены по нормальному закону (пакет СТАТИСТИКА 6.0). **Результаты:** выявлена эффективность ЭЭГ-БОС-тренинга по коррекции β -ритма, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение числа детей с изолированными типами нарушения внимания во всех группах обследованных, а также со смешанными нарушениями во второй группе. **Выводы:** активация корковых процессов, повышение уровня внимания, памяти и когнитивных возможностей психики при включении ЭЭГ-БОС-тренинга в комплекс терапии зависят от нозологической формы неврологической патологии, определяющей характер и степень выраженности поражений центральной нервной системы у детей, что требует переосмысливания терапевтических комплексных методов коррекции и выбора персонализированных протоколов БОС-тренинга с учетом данных о различных типах метаболических и нейрофизиологических отклонений в работе головного мозга у детей с разными нозологическими формами неврологической патологии.

Ключевые слова: гипоксия-ишемия, нейродинамические и регуляторные нарушения, функции внимания, биологическая обратная связь.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Вострых Н.Н., Голота А.Н., Созаева Д.И., Крыночкина М.Ю., Логинова И.Г. Немедикаментозная коррекция нейродинамических и регуляторных нарушений у детей с последствиями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-27-33.

Контактное лицо: Наталья Николаевна Вострых, N.Vostrykh@rniap.ru.

Non-drug correction of neurodynamic and regulatory disorders in children with the effects of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system

S.B. Berezhanskaya, N.N. Vostrykh, A.N. Golota, D.I. Sozaeva, M.Y. Krynochkina, I.G. Loginova

Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia)

Objective: the study is to determine the effectiveness of EEG-biofeedback training on β -rhythm for correcting voluntary attention in children 6 – 8 years of age with the consequences of perinatal CNS lesions of hypoxic-ischemic genesis. **Materials and methods:** a total of 120 children aged 6 – 8 years who included 30 children with cerebraleptic syndrome (I group) were examined; 58 children with hyperactivity and attention deficit syndrome (II group); 32 children with cerebral palsy, spastic diplegia (III group). EEG-biofeedback training on β -rhythm correction was carried out in an amount of 15 sessions lasting

20 – 30 minutes on the Kinesis machine (Neurot, Russia). Before and after the biofeedback therapy, a psychodiagnostic evaluation of the functions of voluntary attention on the Toulouse-Pieron scale was carried out (in the adaptation of LA Yasyukova, 2001). EEG recording was performed on an EEG 21/26 encephalograph Encephalan-131-03, modification 10 (Manufacturer: NPKF Medikom MTD, Russia). For statistical analysis of the obtained indicators before and after treatment, the significance criterion was used to compare the two proportions (fractions) under the assumption that the variables are distributed according to the normal law (package STATISTICS 6.0). **Results:** the effectiveness of EEG-biofeedback training on β -rhythm correction was revealed, as evidenced by a significant decrease in the number of children with isolated types of attention disorders in all groups of patients as well as with mixed disorders in the II group. **Conclusion:** activation of cortical processes, increasing the level of attention, memory and cognitive abilities of the psyche, when EEG-biofeedback training is included in the therapy complex, depend on the nature and severity of central nervous system lesions in children with various nosological forms of neurological pathology, which requires rethinking of therapeutic complex methods of correction and selection of personalized biofeedback training protocols, taking into account data on various types of metabolic and neurophysiological abnormalities in the head in children with different nosological forms of neurological disorders.

Keywords: hypoxia-ischemia, neurodynamic and regulatory disorders, attention functions, biological feedback.

For citation: Berezhanskaya S.B., Vostrykh N.N., Golota A.N., Sozaeva D.I., Krynochkina M.Y., Loginova I.G. Non-drug correction of neurodynamic and regulatory disorders in children with the effects of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-27-33

Corresponding author: Natalya Nikolaevna Vostrykh, N.Vostrykh@nniia.ru.

Введение

Нейродинамические и регуляторные нарушения — это модально-неспецифические расстройства, сопровождающие широкий спектр неврологической патологии у детей, связанные с дисфункцией подкорковых и корковых отделов головного мозга. Многочисленные исследования подтверждают их зависимость от перинатальных гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС) и влияние на познавательное и речевое развитие ребенка, в том числе на формирование функций внимания [1,2,3,4].

Увеличение численности детей с отдаленными последствиями перинатальной патологии нервной системы, преимущественно постгипоксического генеза, в виде функциональной незрелости коры больших полушарий и корково-подкорковых связей, проявляющихся в нарушениях темпа умственной работоспособности, снижении объема и концентрации произвольного внимания в процессе познавательной деятельности, диктует необходимость разработки своевременных мер реабилитации и профилактики возникновения вторичных расстройств адаптации, особенно в кризисный возрастной период при переходе от дошкольного к школьному возрасту [5,6,7]. В норме процесс внимания базируется на безусловно-рефлекторных ориентировочно-исследовательских реакциях психики и обусловлен двумя факторами — интенсивностью раздражителя (пассивное реактивное внимание) и собственной психической активностью, когда возникает доминантный очаг возбуждения, стойко фокусирующий человека на заданном стимуле для его активной переработки (активное внимание). Нейрофизиологически эти процессы напрямую зависят от структурно-функциональной сохранности нейронов и их взаимосвязей. Формирование низкой переносимости психических и интеллектуальных нагрузок (нейродинамические нарушения) связано с дисфункцией механизмов регуляции энергообеспечения, снижением стрессорной устойчиво-

сти и ограничением компенсаторно-приспособительных возможностей организма [8,9].

В этой связи особый интерес приобретает один из немедикаментозных методов воздействия на пациента, а именно адаптивное электроэнцефалографическое биоуправление на основе биологической обратной связи (БОС), так как позволяет изменять биоэлектрическую активность головного мозга, способствуя коррекции его функционального состояния, включая психоэмоциональную и мотивационную сферы [10,11,12]. Преимущество БОС-метода состоит в том, что он неспецифичен в отношении диагноза, то есть позволяет работать не с отдельными заболеваниями, а с основными типами дисфункций регуляторных систем организма в том числе, нервной: центральной, периферической, вегетативной [13;14,15].

Цель исследования — определить эффективность ЭЭГ-БОС-тренинга по β -ритму для коррекции произвольного внимания у детей 6 – 8 лет с последствиями перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза.

Материалы и методы

В отделении детей младшего возраста НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ были обследованы 120 детей в возрасте от 6 до 8 лет с последствиями перинатальной патологии ЦНС гипоксически-ишемического генеза, в основном, дети дошкольного возраста (61,7 %). Количество мальчиков преобладало над количеством девочек в обеих возрастных группах (78,0 %).

В числе обследованных выделены три группы. В первую группу вошли дети с церебральным синдромом — 30 детей (25 %); вторую группу составили пациенты с синдромом гиперактивности и дефицита внимания (СДВГ) — 58 детей (48,3 %); третью группу — дети с детским церебральным параличом (ДЦП), спастической диплегией — 32 ребенка (26,7 %).

Критериями отбора во все группы были данные анамнеза о неблагоприятном течении беременности и родов, оценка по шкале Апгар при рождении (не более 5 – 7 баллов), неврологическая симптоматика в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни, интеллектуальная сохранность детей, наличие мотивации к занятиям ЭЭГ-БОС-тренингом, отсутствие на предварительном диагностическом ЭЭГ-исследовании грубых очаговых нарушений, генерализованных разрядов, пик-медленных волн. Из числа обследованных детей исключены пациенты с пороками и аномалиями развития ЦНС, хромосомной и моногенной патологией, эпилепсией, а также пациенты, имеющие членов семьи с клиническими проявлениями СДВГ. Все пациенты регулярно наблюдались неврологом 1 раз в 3 – 6 месяцев и 2 раза в год получали нейропротективные, вазоактивные и метаболические средства в сочетании с физиотерапией, ЛФК и лечебным массажем, психо-логопедической коррекцией.

Обязательным исследованием перед началом БОС-терапии и после его проведения была психодиагностическая оценка функций произвольного внимания по шкале Тулуз-Пьерона (в адаптации Л.А. Ясюковой) [16], которая относится к корректурным пробам и позволяет измерить показатели объема, концентрации и устойчивости внимания, а также сопоставлять изменения показателей внимания в динамике.

Запись ЭЭГ осуществлялась на электроэнцефалографе — анализаторе ЭЭГА 21/26 «Энцефалан-131-03», модификация 10 (Производитель: ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия). ЭЭГ регистрировалось перед началом лечения по схеме «10 – 20» в лобных, височных, центральных отведениях в течение 30 мин. с проведением сравнительной характеристики выявленных нарушений ЭЭГ (классификация Людерса) между группами [17].

ЭЭГ-БОС-тренинг по коррекции β -ритма проводился количеством 15 сеансов длительностью 20 – 30 минут ежедневно на аппарате «Кинезис» («Нейротех», Россия). Данная методика предполагает индивидуализированный подход и возможность изменения протокола при повышенной утомляемости ребенка во время сеанса, что связано с нагрузкой при выполнении заданий программы.

От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИИАП, протокол №10 от 21.03.2017.

Для проведения статистического анализа полученных показателей до и после лечения использовался критерий значимости для сравнения двух пропорций (долей) в предположении, что переменные распределены по нормальному закону (пакет СТАТИСТИКА 6.0).

Результаты

Характеристика детей обследованных групп.

На основании психо-диагностической оценки функции произвольного внимания установлено, что дети с церебрастеническим синдромом, вошедшие в I группу, характеризовались удовлетворительным интеллектуальным и речевым развитием, на фоне которого преобладали симптомы повышенной общей утомляемости, истощаемости психических процессов в ходе познавательной

деятельности, нарастающие по мере работы, а также рассеянность, отвлекаемость, периодические головные боли, сонливость, головокружение на фоне утомления. В эмоционально-волевой сфере преобладала эмоциональная лабильность, раздражительность, периодически слезливость. Мотивационный компонент деятельности в I группе характеризовался относительной сохранностью.

Особенностью детей II группы с СДВГ, являющимся одним из наиболее распространенных и достаточно хорошо изученных неврологических и психических расстройств детского возраста [18,19], определена неоднозначность клинических проявлений, в связи с чем, согласно DSM4, они были разделены на три подгруппы:

Подгруппа 2А (17 %) включала детей с дефицитом внимания без гипердинамических нарушений и относительной сохранностью эмоционально-волевой и поведенческой сферы при незначительных нарушениях регуляторных функций. Их поведение носило достаточно упорядоченный характер, при этом на первый план выходили существенные и стойкие нарушения умственной работоспособности, повышенная отвлекаемость, трудности сосредоточения, систематические ошибки в работе.

Подгруппа 2В (10,4 %) представлена детьми, преимущественно с гипердинамическими нарушениями без дефицита внимания, у которых на первый план выходили нарушения поведения: неусидчивость, импульсивность, трудности контроля за своими действиями, неорганизованность.

Дети подгруппы 2С (72,6 %) характеризовались смешанным характером нарушений (дефицитом внимания и гиперактивностью), проявлявшихся преобладанием двигательной расторможенности, неорганизованности, большим числом ошибок в работе, а также аффективной неустойчивостью, вспыльчивостью, конфликтностью, снижением толерантности к фрустрации, отсутствием мотивации к достижению результата.

У детей III группы с ДЦП, спастической диплегией (26,7 %) на фоне удовлетворительных интеллектуальных и речевых функций имели место нейродинамические нарушения по инертному типу, характеризовавшиеся общей медлительностью, низкой скоростью работы и переключаемостью, длительным периодом вработываемости в задание с последующими паузами активного внимания.

Сравнительная характеристика ЭЭГ-особенностей в группах обследованных детей.

Результаты ЭЭГ исследований, проведенных до начала БОС-терапии, выявили отличительные особенности нарушений на ЭЭГ в обследованных группах (рис. 1).

В I группе у большей части детей (56,7 %) выявлена относительная сохранность корковой биоритмики, только в 20,0 % имели место регуляторные нарушения, равнозначны были случаи задержки формирования основного ритма и патологических феноменов в виде доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭРД). Только в единичных случаях определялось регионарное замедление ритма (3,3 %).

Во II группе дети с относительной сохранностью корковой биоритмики преобладали регуляторные нарушения (50,0 %) и задержка формирования основного ритма (39,6 %). Для детей с СДВГ характерными являлись признаки незрелости фронто-таламических структур и дефицита неспецифической активности со стороны ре-

тикулярной формации ствола (ЭЭГ-признаки, характеризующие функциональное состояние глубинных структур мозга). Наряду с этим отмечены более низкие значения внутриволновых когерентных связей в лобно-центральных и лобно-височных парах и более высокие значения центральных и теменно-затылочных парах без полушарного преобладания.

В III группе у всех детей отмечалась задержка формирования основного ритма с наложением более чем у половины (56,2 %) патологических феноменов (ДЭРД) и/или регионарных замедлений ритма (40,6 %), а также в отдельных наблюдениях — регуляторных нарушений (16,0%).

При рассмотрении результатов ЭЭГ-исследования проводился анализ относительной мощности в диапазоне тета, альфа, низкочастотного и высокочастотного бета-ритмов, а также их соотношений: тета / альфа; тета низкочастотная / бета низкочастотная; тета высокочастотная / бета высокочастотная. В результате выделены диапазоны тета (4 – 8 Гц), альфа (8 – 13 Гц), высокочастотной бета (18 – 30 Гц), низкочастотной бета (13 – 18 Гц).

Оценка ЭЭГ после проведения БОС-терапии выявила относительное снижение мощности тета-активности и увеличение мощности низкочастотной бета-активности, наиболее отчетливо в I группе и с наименьшей выраженностью во II и III группах. Вышеуказанное подтверждает целесообразность выделения мощности тета- и низкочастотного бета-ритмов и их соотношения как одного из наиболее показательных маркеров эффективности ЭЭГ БОС-тренинга. При этом обращает на себя внимание необходимость более детального изучения и анализа указанных показателей в динамике последующих исследований.

Типы внимания у детей обследованных групп до и после ЭЭГ БОС-тренинга.

У всех детей до начала лечения были выявлены нарушения функций произвольного внимания. В I группе доминировали изолированные нарушения внимания, ха-

рактеризовавшиеся снижением показателей объема, концентрации, устойчивости. Только 23,0 % детей I группы имели сочетанное снижение показателей объема и концентрации внимания.

Во II группе нарушения внимания в большинстве случаев носили смешанный характер. Только у 5,0 % детей отмечалось изолированное снижение объема, у 12,0 % — концентрации и у 10,4 % — устойчивости внимания.

В III группе снижение объема внимания имел каждый второй ребенок, снижение устойчивости внимания — каждый четвертый, в то время как смешанные нарушения были почти равнозначны таковым в I группе (21,8 % и 23,0 % соответственно) и значительно реже, чем во II группе (48,3 % и 15,6 %).

С целью клинической оценки эффективности применения ЭЭГ-БОС-тренинга повторно диагностировались функции внимания в сопоставлении с таковыми до БОС-терапии (табл.1).

Отмечено, что у детей I группы ошибки в работе имели несистемный характер и нарастали по мере утомления. После проведенного ЭЭГ-БОС-тренинга выявлены достоверные улучшения нейродинамических функций при сниженном объеме внимания ($p = 0,0479$) и сниженной устойчивости внимания ($p = 0,0402$), что свидетельствовало об относительной сохранности нейрофизиологических процессов и существенном компенсаторном потенциале у детей I группы.

Следует отметить, что результаты исследования функций произвольного внимания детей в группе СДВГ напрямую зависели от сохранности их эмоционально-волевой регуляции поведения. У детей с выраженными поведенческими и аффективно-волевыми нарушениями (импульсивность, двигательная расторможенность, конфликтность, вспыльчивость, низкая толерантность к фрустрации) было существенно затруднено усвоение инструкции проведения тренинга, отмечалась неустойчивость мотивации к

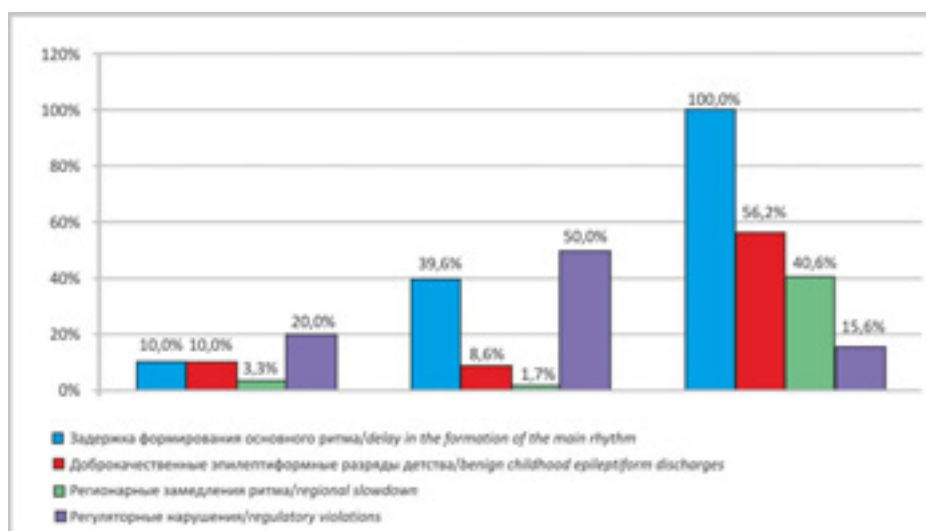


Рисунок 1. Сравнительная характеристика нарушений ЭЭГ в группах обследованных детей.
 Figure 1. Comparative characteristics of EEG abnormalities in groups of examined children.

Примечание: проценты определены к числу детей в группе.

Note: percentages are determined by the number of children in the group.

Таблица / Table 1

Сравнительный анализ нарушений внимания в группах обследованных детей до и после лечения
Comparative analysis of before and after treatment attention disorders in the groups of examined children

Типы нарушений внимания / Types of violations attention	I группа / group (n = 30)		II группа / group (n = 58)		III группа / group (n = 32)	
	До лечения / Before treatment	После лечения / After treat- ment	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	До лече- ния / Before treatment	После лечения / Before treatment
Изолированные наруше- ния внимания/ Isolated attention disorders	23 (76,7 %)	8 (26,7 %) p=0,0003	16 (27,6 %)	5 (8,6 %) p=0,0090	25 (78,1 %)	15 (46,9 %) p=0,0123
Снижение объема внимания/ Attention reduction	8 (26,0 %)	2 (6,7 %) p=0,0479	3 (5,0 %)	1 (1,7 %) p=0,3254	16 (50,0 %)	10 (31,2 %) p=0,1308
Снижение концентрации внимания/ Decreased attention span	9 (30,0 %)	5 (16,7 %) p=0,2283	7 (12,0 %)	3 (5,2 %) p=0,1941	1 (3,2 %)	1 (3,2 %) p=1,0000
Снижение устойчивости внимания/ Decreased attention span	6 (21,0 %)	1 (3,3 %) p=0,0402	6 (10,4 %)	1 (1,7 %) p=0,0518	8 (25,0 %)	4 (12,5 %) p=0,2050
Смешанные нару- шения (снижение объема, концентрации, устойчивости внима- ния)/ Mixed disorders (decrease in volume, concentration, attention span)	7 (23,0 %)	4 (13,3 %) p=0,3338	42 (72,6 %)	28 (48,3 %) p=0,0091	7 (21,8 %)	5 (15,6 %) p=0,5271

Примечание: проценты посчитаны от числа обследованных детей в группе; p — достоверность отличий между числом детей с нарушениями внимания до и после лечения ($p < 0,05$).

Note: percentages are calculated based on the number of children examined in group; p — reliability of difference between the number of children with attention disorders before and after treatment ($p < 0,05$).

занятию, отсутствие стремления стараться, что в конечном итоге снижало коррекционные возможности тренинга даже при потенциальной сохранности функций внимания.

Между представленными малочисленными выборками детей с отдельными изолированными типами нарушения внимания во II и III группах не получены достоверные отличия результатов до и после проведения БОС-терапии, что дало основание для сопоставления объединенных результатов по изолированным типам нарушения внимания до и после терапии, которое выявило эффективность применяемого метода ЭЭГ БОС тренинга ($p = 0,0090$) на основании статистического анализа с использованием критерия значимости для сравнения двух пропорций. При смешанных типах нарушения внимания у детей II группы определена высокая степень достоверности ($p = 0,0091$). В III группе преобладали дети со снижением объема и устойчивости внимания, однако достоверные отличия получены только в общей группе обследованных с изолированными нарушениями внимания ($p = 0,0123$).

Обсуждение

Резюмируя приведенные данные, следует отметить, что у детей с церебральным синдромом выявляет-

ся существенный компенсаторный потенциал восстановления функций произвольного внимания, коррекции нейродинамики посредством немедикаментозных методов в виде ЭЭГ-БОС-тренинга. В то время как у детей с СДВГ эффективность применения тренинга зависит от степени сохранности аффективно-волевой регуляции поведения. У детей с ДЦП преобладание нейродинамических нарушений инертного типа (тугоподвижность психических процессов) ограничивает эффективность применения ЭЭГ-БОС-тренинга, однако позволяет использовать его как один из возможных способов стимуляции нейродинамики.

Заключение

ЭЭГ-БОС-тренинг — это современный метод активной нейрокоррекции параметров ЭЭГ, в ходе которого дети 6 – 8 лет учатся самостоятельно и произвольно управлять своим функциональным состоянием. Используемый в настоящем исследовании тренинг активации (ЭЭГ-БОС-тренинг по β -ритму) направлен на увеличение представленности быстрой активности в диапазоне бета-1 при одновременном подавлении тета- и альфа-активности, что корректирует такие нейробиологические маркеры

состояний нарушенного внимания, как медленные ЭЭГ-паттерны в центральных и лобных отделах коры, свидетельствующие о нарушенном метаболизме, сниженном церебральном кровотоке. Бета-ритм отражает состояние активного бодрствования, повышенного внимания, умственного напряжения, однако активация корковых процессов, повышение уровня внимания, памяти и когнитивных возможностей психики зависят от характера и степени выраженности поражений центральной нервной системы, что требует переосмысливания терапевтических

комплексных методов коррекции и выбора персонифицированных протоколов БОС-тренинга с учетом данных о различных типах метаболических и нейрофизиологических отклонений в работе головного мозга у детей с разными нозологическими формами неврологической патологии.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заваденко Н.Н., Субботина Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: поиск оптимальных подходов к диагностике и лечению // *Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии*. – 2010. – №18. – С. 34-39. eLIBRARY ID: 21737210
2. Лаврик С.Ю., Шпрах В.В., Домитрак С.В. *Минимальная мозговая дисфункция*. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМА-ПО; 2013.
3. Заваденко Н.Н. *Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте*. – 2-е изд., пер. и доп. Москва: Юрайт; 2019.
4. Клещенко Е.В., Шимченко Е.В. Особенности психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2019. – №26(3). – С.48–54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54>
5. Афонин А.А., Павленко Г.В., Немченко Е.В., Афонина Т.А., Прометной Д.В., и др. *Перинатальные поражения центральной нервной системы: клиника, диагностика, лечение*. – Ростов-на-Дону: ООО «АРТМаркет»; 2013.
6. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем, клиничко-экспериментальные данные. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2014. – №3. – С. 145-150. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-3-145-150>
7. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Патогенетические механизмы формирования церебральных нарушений у детей раннего возраста, перенесших гипоксию в перинатальном периоде. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №4. – С.329. eLIBRARY ID: 22285656
8. Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В. Коррекция энергетических процессов в центральной нервной системе у детей с минимальной мозговой дисфункцией. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011; 111(4): 37-41. eLIBRARY ID: 16597327
9. Лукьянова Е.А., Бережанская С.Б., Тодорова А.С. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – №3. – С.140. eLIBRARY ID: 38732542
10. Федоренко Е.В. Применение метода с биологической обратной связью у детей младших классов с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. // *Успехи современного естествознания*. – 2013. – №8. – С.30-32. eLIBRARY ID: 20152797
11. Сурушкина С.Ю., Т.И. Анисимова. Применение электроэнцефалографической биологической обратной связи (ЭЭГ-БОС) в лечении психоневрологических заболеваний у детей. // *TERRA MEDICA NOVA*. – 2009. – №3. – С. 47–48. eLIBRARY ID: 16371014
12. Джафарова О.А., Даниленко Е.Н. Нейробиоуправление в коррекции синдрома дефицита внимания и гиперактивности школьников. // *Открытое образование*. – 2016. –

REFERENCES

1. Zavadenko N.N., Subbotina N.YU. Attention deficit hyperactive disorder: finding optimal approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya v neurologii i psikiatrii*. 2010;(18):34-39. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21737210
2. Lavrik S.Yu., Domitrak S.V., Shprakh V.V. *Minimal brain dysfunction*. Irkutsk; 2013. (In Russ.)
3. Zavadenko N.N. *Hyperactivity and attention deficit in childhood*. Moscow; 2019. (In Russ.)
4. Kleshchenko E.I., Shimshenko E.V. Specifics of psychomotor development in children with different outcomes of perinatal hypoxic brain injury. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(3): 48-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54>
5. Afonin A.A., Pavlenko G.V., Nemchenko E.V., Afonina T.A., Prometnoj D.V., et al. *Perinatal lesions of the central nervous system: clinic, diagnosis, treatment*. Rostov-na-Donu: ООО «ARTMarket»; 2013. (in Russ.)
6. Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. The basic mechanisms of interaction nervous and immune systems.clinico-experimental data. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(3):145-150. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-3-145-150>
7. Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. Pathogenetic mechanisms of the formation of cerebral disorders in young children who underwent hypoxia in the perinatal period. *Modern problems of science and education*. 2014;4:329. (in Russ.) eLIBRARY ID: 22285656
8. Lavrik S.Iu., Domitrak S.V., Shprakh V.V. Correction of central nervous system energy processes in children with the minimal cerebral dysfunction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(4):37-41. (In Russ.) eLIBRARY ID: 16597327
9. Lukyanova E.A., Berezhanskaya S.B., Todorova A.S. Peculiarities of adaptation of the cardiovascular system in newborns with hypoxic-ischemic damage of the central nervous system. *Modern problems of science and education*. 2019;(3):140. (in Russ.) eLIBRARY ID: 38732542
10. Fedorenko E.V. Application of the method with biofeedback in primary school children with attention deficit hyperactivity disorder. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013;(8):30-32. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20152797
11. Surushkina S.YU., T.I. Anisimova. Application of electroencephalographic biofeedback (EEG – BOS) in the treatment of neuropsychiatric diseases in children. *TERRA MEDICA NOVA*. 2009;(3):47–48. (In Russ.) eLIBRARY ID: 16371014
12. Jafarova O.A., Danilenko E.N. Neuromyopathies in the correction of attention deficit disorder and hyperactivity in schoolchildren. *Otkrytoe obrazovanie*. 2016;20(2):93-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21686/1818-4243-2016-2-93-96>
13. Demin D.B., Poskotinova L.V. Physiological basis of the functional biofeedback methods. *Human Ecology (Russian Federation)*. 2014;(9):48-59. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21982405
14. Sineva N.A. Application of biofeedback technology in the treatment of children with speech disorders in a chil-

- T.20, №2. – С.93-96. <https://doi.org/10.21686/1818-4243-2016-2-93-96>
13. Демин Д.Б., Поскотинова Л.В. Физиологические основы методов функционального биоуправления. // *Экология человека*. – 2014. – №9. – С.48-59. eLIBRARY ID: 21982405
 14. Синева Н.А. Применение технологии БОС в лечении детей с нарушениями речи в условиях детской городской поликлиники. // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. – 2015. – №3. – С.38-40. eLIBRARY ID: 25138761
 15. Баршай В.М., Рыбкина Т.А. Использование биологической обратной связи для коррекции психоэмоционального состояния. // *Таврический научный обозреватель*. – 2017. – №10-2. – С.6-12. eLIBRARY ID: 32472820
 16. Ясюкова Л.А. *Оптимизация обучения и развития детей с ММД.: методическое руководство*. – Санкт-Петербург: ИМАТОН; 2007.
 17. Luders H, Noachtar S, eds. *Atlas and Classification of Electroencephalography*. – Philadelphia: WB Saunders; 2000.
 18. Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В. Минимальная мозговая дисфункция: распространенность, факторы риска, клинические, нейрофизиологические и нейропсихологические аспекты. // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2014. – №1ю – С.35-39. eLIBRARY ID: 21699833
 19. Sherlin L., Arns M., Lubar J., Sokhadze E. A Reply to Lofthouse, Arnold, and Hurt. // *Journal of Neurotherapy*. – 2010. – vol. 14. – P. 307-311. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.523350>
 - dren's city clinic. *Zdravookhranenie YUGry: opyt i innovatsii*. 2015;(3):38-40. (In Russ.) eLIBRARY ID: 25138761
 15. Barshai V.M., Rybkina T.A. Biological feedback using for correction of psychoemotional state. *Tavricheskij nauchnyj obozrevatel*. 2017;(10-2):6-12. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32472820
 16. Yasyukova L.A. Optimization of the learning and development of children with minimal brain dysfunction: guide. – St. Petersburg: Imaton; 2007. (in Russ.)
 17. Luders H, Noachtar S, eds. *Atlas and Classification of Electroencephalography*. Philadelphia: WB Saunders; 2000
 18. Lavrik S.Yu., Domitrak S.V., Shprakh V.V. Minimal cerebral dysfunction: prevalence, risk factors, clinical, neurophysiological and neuropsychophysiological aspects. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(1):35-39. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21699833
 19. Sherlin L., Arns M., Lubar J., Sokhadze E. A Reply to Lofthouse, Arnold, and Hurt. *Journal of Neurotherapy*. 2010;14:307-311. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.523350>

Информация об авторах

Бережанская Софья Борисовна — д.м.н., проф., главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5810-3200; e-mail: mazyar36@mail.ru.

Вострых Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая отделением детей младшего возраста, НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-001-9665-257X; e-mail: N.Vostrykh@rniia.ru.

Голота Анна Николаевна — медицинский психолог отделения детей младшего возраста, НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5371-8583; e-mail: golota.anuta@yandex.ru.

Созаева Диана Измаиловна — д.м.н., доц., научный сотрудник педиатрический отдел, НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3941-5540; e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru.

Крыночкина Марина Юрьевна — к.м.н., НИИАП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, функциональная диагностика, заведующая; ORCID: 0000-0003-1227-4415; e-mail: M.krynochkina@mail.ru.

Логинова Ирина Георгиевна — к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии, педиатрический отдел, НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7718-3528; e-mail: logirina243@gmail.com.

Information about the authors

Sofya B. Berezhanskaya — Dr. Sci. (Med.), prof., Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5810-3200; e-mail: mazyar36@mail.ru.

Natalya N. Vostrykh — Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Young Children; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-001-9665-257X; e-mail: N.Vostrykh@rniia.ru.

Anna N. Golota — Medical Psychologist, Department of Young Children, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5371-8583, e-mail: golota.anuta@yandex.ru.

Diana Iz. Sozaeva — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3941-5540; e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru.

Marina Yur. Krynochkina — Cand. Sci. (Med.), Head of functional diagnostics; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1227-441; e-mail: M.krynochkina@mail.ru.

Irina G. Loginova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pediatrics, pediatric department; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7718-3528; e-mail: logirina243@gmail.com.

Получено / Received: 21.02.2020

Принято к печати / Accepted: 26.02.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 618.3 - 396 616.092
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40

Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности

А.А. Борщева, Г.М. Перцева, Н.А. Алексеева

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

Цель: выявить основные причины, способствующие возникновению истмико-цервикальной недостаточности у перво- и повторнородящих женщин. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов, исходов для плода у 158 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Всем беременным, кроме общеклинического обследования, проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки. **Результаты:** из 158 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью первородящих было 71 (44,94 %), повторнородящих — 87 (55,06 %). В анамнезе у 64 женщин (40,51 %) регистрировали воспалительные процессы женских половых органов, у 38 (24,05 %) — экстрагенитальную патологию (сердечно-сосудистые заболевания), у 36 (22,78 %) — ожирение, у 13 (8,23 %) имелась эрозия шейки матки, и только у 7 (4,43 %) анамнез был благоприятным. Диагноз истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) устанавливался по совокупности данных влагалищного и трансвагинального ультразвукового исследования шейки матки. Коррекция данной патологии проводилась путем наложения на шейку матки пессария. **Заключение:** статистически достоверной разницы между встречаемостью, причинами, проявлением клинических данных как у первородящих, так и у повторнородящих женщин не выявлено. Среди причин ИЦН преобладают воспалительные заболевания женских половых органов, сердечно-сосудистая патология и ожирение. Ранняя же диагностика ИЦН уменьшают риск рождения недоношенных детей, снижает процент преждевременных родов и способствуют рождению детей в сроки доношенной беременности.

Ключевые слова: беременность, роды, истмико-цервикальная недостаточность.

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико – цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):34-40. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40

Контактное лицо: Борщева Алла Александровна, Aborsheva@ctsnet.ru.

Isthmic-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy

A.A. Borschova, G.M. Pertceva, N.A. Alekseeva

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

Objective: to identify the main causes that contribute to the occurrence of ischemic-cervical insufficiency. **Materials and methods:** a retrospective analysis of the course of pregnancy, childbirth, outcomes for the fetus in 158 women with ischemic-cervical insufficiency was performed. All pregnant women, except for general clinical examination, underwent transvaginal ultrasound examination of the cervix. **Results:** of 158 women with isthmio-cervical insufficiency, there were 71 first-born (44.94 %), and 87 second-born (55.06 %). In the history of these women, 64 (40.51 %) had inflammatory processes of the female genitals, 38 (24.05 %) had extragenital pathology (cardiovascular diseases), 36 (22.78 %) were obese, 13 (8.23 %) had cervical erosion, and only 7 (4.43 %) had a favorable history. The diagnosis of ICN was established by a combination of data from vaginal and transvaginal ultrasound examination of the cervix. Correction of this pathology was carried out by applying a pessary to the cervix. **Conclusion:** we did not find a statistically significant difference between the occurrence, causes, and manifestation of clinical data in both first- and second-generation women. Among the causes of PPI, both in the first and second clinical groups, inflammatory diseases of the female genitals, cardiovascular pathology and obesity predominate. Early diagnosis of PPI reduces the risk of premature birth, reduces the percentage of premature birth, and contributes to the birth of children during full-term pregnancy.

Key words: pregnancy, childbirth, isthmio-cervical insufficiency.

For citation: Borschova A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Isthmic-cervical insufficiency in the structure of the causes of miscarriage. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):34-40. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40.

Corresponding author: Alla Al. Borschova, Aborsheva@ctsnet.ru.

Введение

Приоритетным направлением отечественного здравоохранения является проблема охраны материнства и детства. На данном этапе развития общества, когда экономические и демографические факторы приобретают социально-политический характер, проблема невынашивания беременности остается в центре внимания многих специалистов. Здоровье и благополучие будущего поколения остается главной, но, к сожалению, трудно решаемой задачей. Ряд исследователей [1,2] считает, что основным направлением перинатологии является борьба с невынашиванием беременности. По мнению многих авторов [3,4], одной из главных причин преждевременного прерывания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Данная патология была известна еще в XI в. Абу-Али-Ибн-Сина (Авиценна) дал классическое описание истмико-цервикальной недостаточности. Это размягчение, расширение, укорочение шейки матки, которое возникает в результате функциональных или структурных изменений, что и является причиной прерывания беременности в различные сроки гестации. Таким образом, состояние шейки матки является ключевым моментом в нормальном течении беременности и родов. По данным ряда авторов [5,6,7] ИЦН в 15 – 40 % является причиной самопроизвольного прерывания беременности. Диагноз ИЦН ставится на основании совокупности результатов гинекологического и трансвагинального ультразвукового исследований шейки матки. Поскольку данный метод диагностики ИЦН считается наиболее информативным (согласно приказу № 572н МЗ России), он является необходимым и обязательным компонентом при обследовании женщин группы риска по невынашиванию беременности. В приказе определены сроки беременности для скринингового трансвагинального ультразвукового исследования шейки матки, а именно на 13 – 14-й, 18 – 21-й, 30 – 31-й неделях беременности. Так, укорочение длины цервикального канала до 3 см и меньше, а также увеличение диаметра внутреннего зева более, чем на 4 мм, уже является обоснованием для диагноза ИЦН. Основными методами коррекции истмико-цервикальной недостаточности являются либо применение лигатуры на уровне внутреннего зева шейки матки (цервикальный серкляж), либо наложение влагилищного пессария. В последнее время широко используют с целью коррекции ИЦН влагилищный пессарий. Применение этого метода способствует сохранению беременности в почти 75 % случаев [8,9,10]. Причины возникновения истмико-цервикальной недостаточности весьма разнообразны. К ним относят воспалительные процессы женских половых органов, гормональные нарушения, сердечно-сосудистую патологию. Важное значение имеют структурные и морфологические изменения самой шейки матки, которые могут возникнуть в результате эрозии шейки матки, рубцовых изменений от предыдущих абортов или родов и ряда других причин. Однако, несмотря на достаточно большое количество публикаций, многие аспекты данного патологического состояния требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — определить значимые причины возникновения истмико-цервикальной недостаточности у первобеременных и повторнобеременных и наметить пути снижения данной патологии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов и их исходов для плода у 158 женщин с ИЦН. Анализ проводился по материалам родильного отделения ГБ № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону. Всем беременным проводились общеклиническое обследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки, динамическое наблюдение за состоянием плода методами УЗИ, КТГ, доплерометрии. Ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов малого таза с определением массы и размеров плода, расположения плаценты, структуры плаценты, индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и других стандартных параметров выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы APLIO MX производства TOSHIBA MEDICAL SYSTEM, Япония, 2015 г., с помощью трансвагинального и абдоминального датчиков, с частотой 5 и 6,5 мГц в режимах серой шкалы. КТГ-исследование проводилось с помощью мониторов медицинских фетальных матери и плода G6B Plus (2017 г.). Анализ всех вышеуказанных параметров проводился по данным историй течения беременности и родов. Во всех историях течения беременности и родов имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывались средние значения (M) и ошибка среднего (m), в тексте представлены в виде ($M \pm m$), а также частота встречаемости признаков (v %). Статистическая значимость различий количественных данных оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия в частоте встречаемости признаков проводилось по критерию хи-квадрат. Различия между группами считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Из 10209 родивших в 2016-2018 гг. женщин, у 158 (1,55 %) во время данной беременности была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность. Для проведения сравнительного анализа анамнестических данных, течения беременности и родов у первородящих и повторнородящих с ИЦН женщин, были сформированы две клинические группы. В первую клиническую группу вошли первородящие в количестве 71 (44,94 %) женщины. Вторую клиническую группу составили 87 (55,06 %) женщин. Из 71 беременной первой группы у 42 (59,15 %) возраст колебался от 18 до 30 лет, у 29 (40,85 %) возраст — в пределах от 31 года до 40 лет. Из 87 женщин второй группы у 70 (80,46 %) возраст — в пределах 25 – 35 лет, у 17 (19,54 %) женщин — от 36 до 42 лет.

Результаты

Из 71 первородящей женщины в анамнезе у 31 (43,66 %) были воспалительные заболевания женских половых органов, у 4 (5,63 %) — эрозия шейки матки, у 20 (28,17 %) — экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистые

заболевания), у 16 (22,54 %) пациенток — эндокринная патология (ожирение), женщин с благоприятным анамнезом не было (рис. 1).

Из 87 повторнородящих женщин в анамнезе у 33 (37,93 %) был воспалительный процесс женских половых органов, у 9 (10,34 %) — эрозия шейки матки, у 18 (20,69 %) — экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистые заболевания), у 20 (22,99 %) — эндокринная патология (ожирение), у 7 (8,05 %) женщин анамнез был благоприятный (рис. 2).

Беременность в первой группе у 12 (16,90 %) из 71 женщины осложнилась анемией, у 9 (12,68 %) — гестационным пиелонефритом, у 15 (21,13 %) — фето-плацентарной недостаточностью (ФПН). Из 87 повторнородящих второй группы беременность осложнилась у 19 (21,84 %) анемией, у 13 (14,94 %) — ФПН, у 8 (9,20 %) — обострением хронического пиелонефрита. Диагноз истмико-цервикальной недостаточности ставился на основании совокупности данных гинекологического обследования и трансвагинального ультразвукового исследования шей-

ки матки. Скрининг трансвагинального ультразвукового исследования шейки матки проводился на 13 – 14-й, 18 – 21-й, 30 – 31-й неделях беременности (согласно приказу № 572н МЗ России). Скрининг трансвагинального ультразвукового исследования выявил интересную картину. Так, у первородящих женщин первой клинической группы ИЦН была диагностирована у 32 (45,07 %) пациенток на 13 – 14-й неделе беременности, у 29 (40,85 %) — на 17 – 18-й неделе, у 10 (14,08 %) — на 33 – 34-й неделе. У повторнородящих второй клинической группы из 87 женщин ИЦН у 39 (44,83 %) была диагностирована на 13 – 14-й неделе беременности, у 34 (39,08 %) — на 18 – 21-й неделе, у 14 (16,09 %) — на 30 – 32-й неделе (рис. 3).

Интересен тот факт, что морфологические изменения шейки матки, характерные для ИЦН не всегда сопровождалась клиническими признаками угрожающего прерывания беременности. Так, из 71 женщины первой клинической группы у 29 (40,85 %) жалобы на ноющие боли внизу живота отсутствовали. У 42 (59,15 %) ИЦН сопровождалась болевым синдромом, причем у 18 (42,86 %)

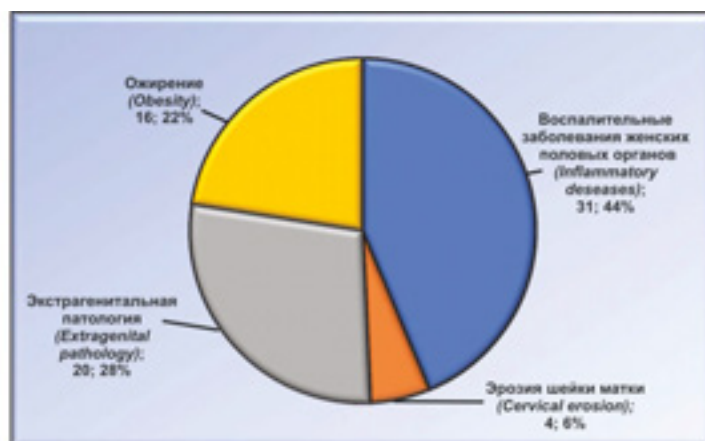


Рисунок 1. Распределение анамнестических данных у первородящих женщин.
Figure 1. Distribution of anamnestic data among primiparous women.

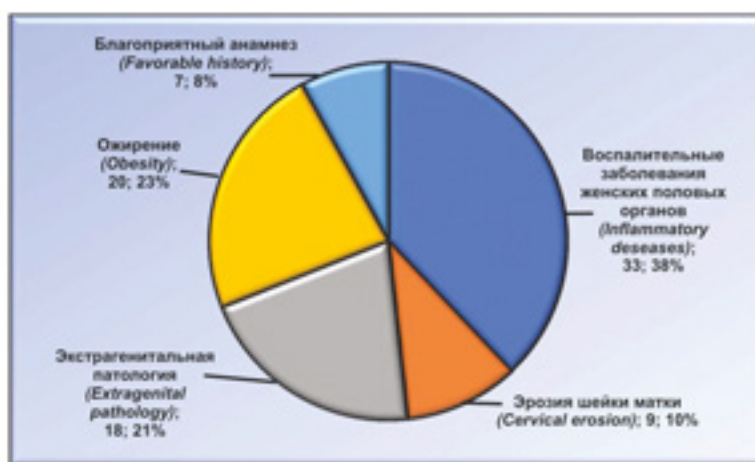


Рисунок 2. Распределение анамнестических данных у повторнородящих женщин.
Figure 2. Distribution of anamnestic data among multiparous women.

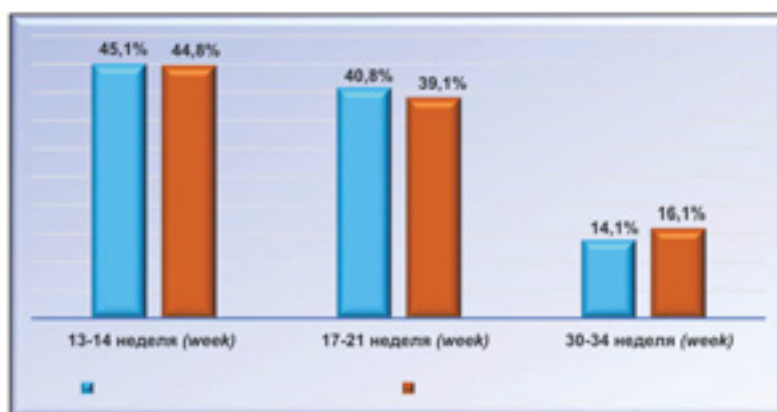


Рисунок 3. Время выявления ИЦН у первородящих и повторнородящих.
Figure 3. Time of identify ICN among primiparous and multiparous women.

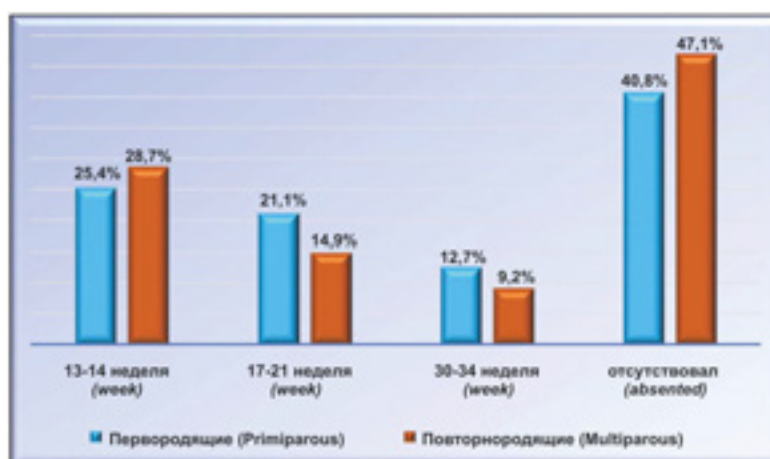


Рисунок 4. Сроки появления болевого синдрома при ИЦН у перво- и повторнородящих.
Figure 4. The timing of the onset of pain with ICI among primiparous and multiparous women.

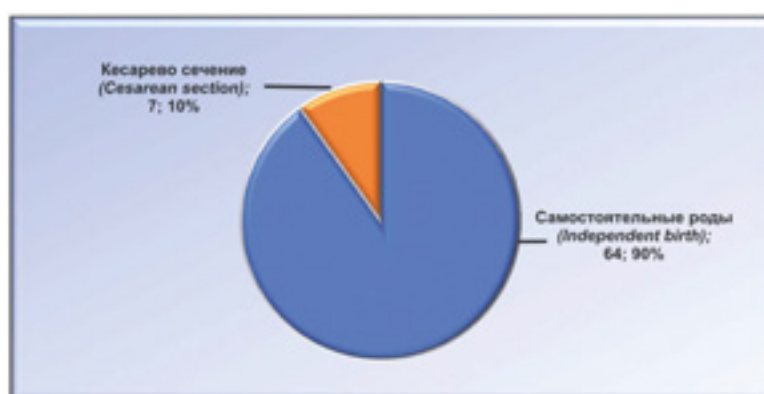


Рисунок 5. Исход родов у первородящих женщин.
Figure 5. Birth outcome among primiparous women.

он появлялся на 13 – 14-й неделе беременности, у 15 (35,71%) — на 18 – 21-й неделе, у 9 (21,43%) — на 30 – 32-й неделе. Из 87 повторнородящих второй клинической группы у 41 (47,13 %) женщины при наличии ИЦН

болевым синдромом отсутствовал, а у 46 (52,87 %) он имел место. Болевой синдром появлялся у 25 (54,35 %) на 13 – 14-й неделе, у 13 (28,26 %) — на 18 – 21-й неделе, у 8 (17,39 %) — на 30 – 32-й неделе беременности (рис. 4).

Из 71 женщины первой клинической группы самостоятельно родили через естественные родовые пути 64 (90,14 %) беременных, у 7 (9,86 %) было абдоминальное родоразрешение (рис. 5.)

Показанием к операции были тазовое предлежание плода, анатомический и клинически узкий таз. В срок родили из 71 беременной 46 (64,79 %), у 19 (26,76 %) роды произошли на 35 – 36-й неделе беременности, у 6 (8,45 %) женщин — после 41-й недели.

Из 87 женщин второй клинической группы 79 (90,80 %) родили через естественные родовые пути, 8 (9,20 %) — путем операции кесарево сечение (рис. 6).

Показанием к операции были неправильное положение плода, миопия высокой степени, клинически узкий таз. В срок родили 69 (79,31 %) женщин, 11 (12,64 %) — на 35 – 36-й неделе, 7 (8,05 %) — после 41-й недели. Вес родивших детей у первородящих колебался от 2700 до 3900, у повторнородящих, соответственно, от 3400 до 4100.

Обсуждение

Как видно из вышеизложенного, ИЦН встречается у первородящих в 44,94 %, у повторнородящих — в 55,06 %

случаев ($p = 0,20306$). В структуре причин ИЦН доля воспалительных заболеваний женских половых органов у первородящих составила 43,66 %, у повторнородящих — 37,93 % ($p = 0,4654$). Ожирение было у 22,54 % первородящих и у 22,99 % повторнородящих ($p = 0,946126$). Экстрагенитальная (сердечно-сосудистая) патология у первородящих пациенток отмечена в 28,17 % случаев, у повторнородящих — в 20,69 % случаев ($p = 0,273864$). Патология шейки матки у первородящих была в 5,63 %, у повторнородящих в 10,34 % случаев ($p = 0,28374$). Особо следует отметить, что истмико-цервикальная недостаточность не всегда сопровождалась болевым синдромом. Так, у первородящих он был отмечен в 59,15 % случаев, а у повторнородящих — в 52,87 % ($p = 0,429152$). Проведённая коррекция ИЦН наложением пессария на шейку матки позволила 64,79 % первородящим женщинам родить в срок и только у 26,76 % роды произошли на 35 – 36-й неделе, а в 8,45 % случаев роды были после 41 недели. Что касается повторнородящих, то 79,31 % женщин доносили беременность до 40 недель, 12,64 % родили в 35-36 недель и 8,05 % родили после 41 недели (рис. 7).

Все новорожденные дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

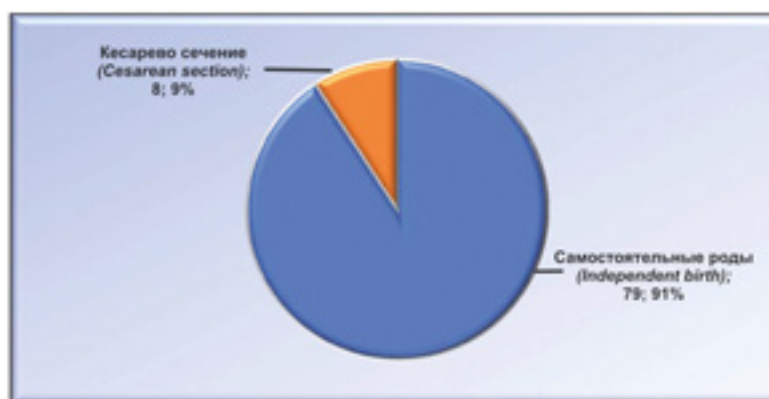


Рисунок 6. Исход родов у повторнородящих женщин.
Figure 6. The outcome of childbirth among multiparous women.

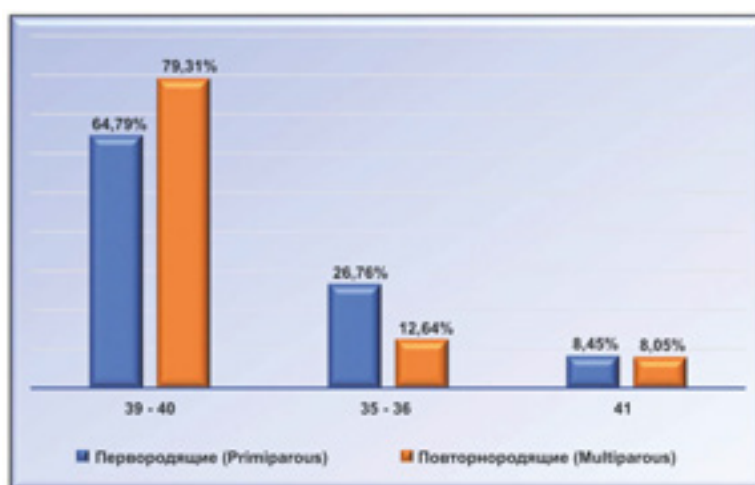


Рисунок 7. Сроки наступления родов у перво- и повторнородящих.
Figure 7. The timing of the onset of labor among primiparous and multiparous women.

Заключение

Необходимо отметить, что достоверной разницы между встречаемостью, причинами, проявлением клинических данных как у первородящих, так и у повторнородящих женщин не выявлено. Однако среди причин ИЦН как в первой, так и во второй клинических группах преобладают воспалительные заболевания женских половых органов, сердечно-сосудистая патология и ожирение. Ранняя диагностика ИЦН путем гинекологическо-

го и трансвагинального ультразвукового исследований шейки матки, своевременная коррекция с применением пессария на шейку матки уменьшают риск рождения недоношенных детей, снижает процент преждевременных родов и способствуют рождению детей в сроки доношенной беременности.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Мирзоев Г.Т. Факторы риска формирования истмико – цервикальной недостаточности, приводимые к преждевременным родам. // *Вестник СурГУ Медицина*. – 2014. – №2(20). – С. 26-30. eLIBRARY ID: 22535146
2. Джобава Э.М., Степанян А.В., Любанская С.В., Кнышева И.Г., Доброхотова Ю.Э. Синдром привычной потери беременности у пациенток с истмико – цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 3. – С. 98-104. eLIBRARY ID: 18948721
3. Лосева О.И., Либова Т.А., Гайдуков С.Н. Современные подходы к ведению беременных женщин с истмико – цервикальной недостаточностью. По данным перинатального центра ФГБОУ В.О. Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. // *Педиатр*. – 2017. – Т.8, S1. – С.191 - 197. eLIBRARY ID: 30719037
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. // *Obstet Gynecol*. – 2014. – V.123(2 Pt1). – P.372-9. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>.
5. Яковлева О.В., Мазурова Л.В. Основные принципы ведения женщин во втором триместре беременности при несостоятельности шейки матки. // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2012. – №3(23). – С.119 – 124. eLIBRARY ID: 18100657
6. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2016. – Т.10, №2. – С.64-69. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069>
7. Беспалова А.Ю., Саргсян Г.С. Выбор метода коррекции истмико – цервикальной недостаточности. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. – №3. – С. 157-168. <https://doi.org/10.17816/JOWD663157-168>
8. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Иванников С.Е., Мирзоев Г.Т. Возможность ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. – 2015 – Т.2(85). – С.117–123. eLIBRARY ID: 23652163
9. Ades A., May J., Cade T.J., Umstad M.P. Laparoscopic transabdominal cerclage: a 6-year experience. // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2014. – V.54(2). – P.117-20. <https://doi.org/10.1111/ajo.12156>.
10. Rafael T.J., Berghella V., Alfrevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Is. 9. – CD009166. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009166.pub2>

REFERENCES

1. Belozerkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Mirzoev G.T. Risk factors for the formation of isthmio - cervical insufficiency, leading to premature birth. *Bulletin of the Surgut State Medical University*. 2014;2(20):26–30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22535146
2. Dzhobava É.M., Stepanian A.V., Liubanskaia S.V., Knysheva I.G., Dobrokhotova Ju.É. Recurrent pregnancy loss in patients with isthmio-cervical insufficiency. Modern integrated approach to diagnosis and therapy. *Reproduction problems*. 2011;3:98-104. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18948721
3. Loseva O.I., Libova T.A., Gaidukov S.N. Modern approaches to the management of pregnant women with isthmio - cervical insufficiency. According to the perinatal center of FSBEI V.O. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia. *Pediatr*. 2017;8(S1):196-197. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30719037
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt1):372-9. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>.
5. Yakovleva O.V., Mazurova L.V. The basic principles of managing women in the second trimester of pregnancy with cervical insufficiency. *News of higher educational institutions. Medical science*. 2012;3(23):119-124. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18100657
6. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with cervical insufficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069>
7. Bespalova O.N., Sargsyan G.S. Selection of the method for correction of cervical incompetence. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):157-168. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD663157-168>
8. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Ivannikov S.E., Mirzoeva G.T. The possibility of early diagnosis of cervical insufficiency for the prevention of premature birth. *Bulletin of Novgorod State University*. 2015;2(85):117-123. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23652163
9. Ades A, May J, Cade TJ, Umstad MP. Laparoscopic transabdominal cerclage: a 6-year experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(2):117-20. <https://doi.org/10.1111/ajo.12156>.
10. Rafael TJ, Berghella V, Alfrevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD009166. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009166.pub2>

Информация об авторах

Борщева Алла Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Перцева Галина Маргосовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Алексеева Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: akelazo@mail.ru.

Information about the authors

Alla A. Borscheva — Cand. Sci (Med), associate Professor, associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Galina M. Pertseva — Cand. Sci (Med), assistant of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Natalia A. Alekseeva — Cand. Sci (Med), associate Professor, associate Professor of the Department of medical and biological physics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: akelazo@mail.ru.

Получено / Received: 5.02.2020

Принято к печати / Accepted: 25.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-089

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-41-45

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом

Е.И. Кравцова, И.И. Куценко, А.А. Авакимян

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: оценить течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом 1 и 2 степени. **Материалы и методы:** проанализированы течение беременности и ее исходы у 153 первобеременных женщин с аденомиозом 1–2 степени в анамнезе (I группа); группа контроля (II группа) — 150 условно-здоровых первобеременных женщин. **Результаты:** у первобеременных пациенток с аденомиозом 1 и 2 степени, в отсутствие проблем с зачатием и соматической патологии, статистически значимо увеличивается количество ранних репродуктивных потерь и преждевременных родов во время беременности статистически значимо чаще формируется плацентарная недостаточность и увеличивается частота гипертензионных расстройств, возрастает частота патологии родовой деятельности и послеродового периода преимущественно связанных с повышенной кровопотерей. **Заключение:** осложнения гестации, патология родовой деятельности и послеродового периода у пациенток даже с 1 стадией распространения аденомиоза во многом связаны с гистологическими, иммуногистохимическими и иммунологическими особенностями строения переходной зоны «эндометрий-миометрий». Патологические процессы, протекающие в зоне ремоделирования спиральных артериол, возможно и приводят к аномальному образованию хориона, обуславливая большинство акушерских осложнений.

Ключевые слова: аденомиоз, беременность, роды, послеродовый период.

Для цитирования: Кравцова Е.И., Куценко И.И., Авакимян А.А. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):41-45. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-41-45

Контактное лицо: Кравцова Елена Иосифовна, luzum69@mail.ru.

Features of the course of pregnancy, childbirth and postpartum period in patients with adenomyosis

E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko, A.A. Avakimyan

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

Objective: to assess the course of pregnancy, childbirth and postpartum period in patients with adenomyosis 1 and 2 degrees. **Materials and methods:** the course of pregnancy and its outcomes were analyzed in 153 primordial women with a history of adenomyosis of 1–2 degrees (I group), the control group (II group) — 150 conditionally healthy primordial women. **Results:** in preterm patients with adenomyosis of 1 and 2 degrees, in the absence of problems with conception and somatic pathology, statistically significantly increases the number of early reproductive losses and premature birth during pregnancy statistically significantly more often formed placental insufficiency and increases the frequency of hypertension disorders, increases the frequency of pathology of labor and postpartum period, mainly associated with increased blood loss. **Conclusion:** complications of gestation, pathology of labor and postpartum period in patients even with 1 stage of adenomyosis are largely associated with histological, immunohistochemical and immunological features of the structure of the transition zone «endometrium-myometrium». Pathological processes occurring in the zone of remodeling of spiral arterioles may lead to abnormal chorion formation, which causes most obstetric complications.

Key words: adenomyosis, pregnancy, childbirth, postpartum period.

For citation: Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Avakimyan A.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and postpartum period in patients with adenomyosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):41-45. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-41-45

Corresponding author: Elena I. Kravtsova, luzum69@mail.ru.

Введение

Рост заболеваемости аденомиозом отмечается во всех возрастных группах, в том числе и у молодых женщин, планирующих реализовать свою репродуктивную функцию. Диапазон частоты встречаемости аденомиоза составляет по данным разных исследований от 1 до 88 %, что непосредственно связано с проблемами диагностики данного заболевания на ранних этапах развития [1,2]. В последнее десятилетие большинство исследователей пришло к выводу, что информативность и чувствительность УЗИ и МРТ достаточны для постановки диагноза аденомиоза на дооперационном этапе, то есть при наличии распространенного процесса [1,2]. Совершенствование методов ранней неинвазивной диагностики аденомиоза, включая ультразвуковую визуализацию «переходной зоны» матки и динамическую доплерометрию бассейна маточных артерий [3] позволяют заподозрить и диагностировать заболевание и на ранних стадиях и профилировать дальнейшее развитие.

Проблема нарушения фертильности и пути ее преодоления при аденомиозе активно обсуждаются, так как частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15–45 % случаев [4,5,6,7,8]. Напротив, вопрос о влиянии аденомиоза на процесс гестации малоизучен, так как авторы в основном анализируют течение индуцированных беременностей на фоне распространенных форм заболевания. Причем, результаты наиболее крупных популяционных исследований проведенных внутри Датской национальной когорты женщин, родивших в 1997 – 2014 гг. и исследование, выполненное в Шотландии, включавшее женщин с эндометриозом, в том числе и внутренним, за 30-летний период времени (1981 – 2010 гг.), показали статистически значимое увеличение частоты преэклампсий, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных родов, ранних потерь беременности, рождения детей с низкой массой тела, а также увеличения смертности новорожденных по сравнению со здоровыми женщинами [9,10,11].

Вопрос о возникновении осложнений гестации, патологии родовой деятельности и послеродового периода в разрезе ранних степеней аденомиоза при отсутствии инфертильности практически не изучен. При этом, имеющиеся многочисленные исследования, доказывающие иммуногистохимические изменения в области «переходной зоны», нарушения рецептивности эндометрия, наличия исходного избыточного провоспалительного каскада цитокинового баланса, нарушение механизмов пролиферации и апоптоза клеток эндометрия, нарушающие механизмы формирования «имплантационного окна» при аденомиозе даже 1-й, а тем более 2 степени, при наступлении спонтанной беременности могут явиться основополагающими факторами формирования патологии беременности, родов и послеродового периода.

Цель исследования — оценить течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом 1 и 2 степени.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы истории родов, истории болезни 1042 первородящих женщин, завершивших беременность (роды, самопроизвольный аборт, замершая беременность), и их амбулаторные карты. Вся анализируемая медицинская документация содержала предварительное согласие на обработку данных.

По данным амбулаторных карт, клинические, ультразвуковые критерии аденомиоза 1 и 2 степени были обнаружены у 153 (14,6 %) пациенток, гистероскопические критерии [12] выявлены у 43 (28,1 %) пациенток. Были сформированы две группы: I группа (n = 153) — первобеременные с аденомиозом 1 и 2 степени, II группа (контроль, n = 150) — условно-здоровые первобеременные (метод случайной выборки).

Критерии включения: возраст 18 – 34 года, спонтанно наступившая беременность, отсутствие гормональной терапии в течение года, пренатальный фактор риска не более 4 (приказ 572н).

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; повторнобеременные и повторнородящие; миома, пороки развития матки, рубец на матке; острые и хронические воспалительные заболевания внутренних женских половых органов в анамнезе, хламидиоз, вирусные поражения гениталий, наличие тяжелой и среднетяжелой хронической экстрагенитальной патологии, ожирения и НЦД по гипертоническому типу.

Статистический анализ полученных данных проводили, методами описательной статистики. Использовалось построение частотных распределений (для сравнения двух выборок в процентах применялось χ^2 — угловое преобразование Фишера). Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При выполнении основной задачи сравнения двух независимых групп по одному признаку был использован двусторонний t-критерий Стьюдента. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы MicrosoftOfficeExcel 2013 и Statistica 6.0. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ исходов гестации показал, что в группе пациенток с аденомиозом частота живорождения составила 89,5 %, против 98,7 % у пациенток контрольной группы. Состав репродуктивных потерь по совокупности складывался из самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей и одного случая антенатальной гибели плода (I группа — 1 (0,7 %) пациентка). Самопроизвольным выкидышем беременность у пациенток I группы (аденомиоз) закончилась у 6,5 % пациенток (контроль — 0,7 %). Замершая беременность в сроках 7 – 10 недель в I группе констатирована у 5 пациенток (3,3 %) и у 1 пациентки (0,7 %) в контрольной группе.

Частота очень ранних и ранних преждевременных родов составила в I группе 2,0 % и 3,3 %, соответственно. В контрольной группе очень ранних преждевременных

родов не было, и только у 1 (0,7 %) пациентки беременность закончилась ранними преждевременными родами в сроке 29 недель беременности. В итоге, частота преждевременных родов составила 18,9 % в I группе против 2 % в группе контроля, при этом 2-х (1,3 %) беременных из I группы экстренно прооперировали в сроках 32-34 недели в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 1 (0,65 %) пациентку — в связи с тяжелой преэклампсией и 2-х (1,3 %) — в связи с критическим состоянием плода на фоне задержки внутриутробного развития 2 степени.

Частота осложнений гестационного процесса у беременных с аденомиозом составила 56,8 % (87 пациенток) против 18 % (27 пациенток) у беременных контрольной группы. У беременных I группы отмечено значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты раннего гестоза беременных — 60,8 % случаев (II группа — 16,7 %), угрозы самопроизвольного выкидыша — 66,7 % (II группа — 16,7 %), угрожающих преждевременных родов 67,9 % (II группа — 17,3 %), плацентарной недостаточности с нарушением гемодинамики плода — 49 % (II группа — 22,7 %), маловодие отмечено у 56,2 % беременных, многоводие у 7,8 % (12 пациенток), задержка внутриутробного развития — у 10,5 % (16 пациенток). В контрольной группе частота осложнений гестационного процесса была значительно ниже: ранний гестоз — 16,6 %, угрожающий самопроизвольный выкидыш — 16,7 %, угрожающие преждевременные роды — 17,3 %, плацентарная недостаточность — у 34 (22,6 %) беременных.

Обращала на себя внимание высокая частота гипертензивных расстройств во время беременности у пациенток I группы. Так, частота артериальной гипертензии, связанной с беременностью, превышала показатель контрольной группы в 2,7 раза, умеренной преэклампсии — в 2 раза, у 3 (1,9 %) пациенток I группы отмечено развитие тяжелой преэклампсии, которое привело к родоразрешению путем кесарева сечения в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты у одной пациентки, 2 (1,3 %) были прооперированы в связи с ухудшением состояния беременных и критическим состоянием плода.

Преиндукция родовой деятельности мефипристоном в связи с перенашиванием беременности и незрелостью родовых путей была проведена у 15 пациенток, что составило 14,9 %. Из них 5 (33,3 %) беременных были прооперированы в плановом порядке в связи с неэффективностью преиндукции и 4 (26 %) беременных — в экстренном в связи с развившимися аномалиями родовой деятельности или ухудшением внутриутробного состояния плода. В группе контроля преиндукция родов проводилась 5 (3,3 %) беременным, у всех состоялись консервативные роды.

Среднее количество койко-дней, проведенных во время беременности в стационаре, составила 5,6 койко/дня у пациенток контрольной группы и 22,2 к/д у пациенток с наличием аденомиоза.

У 43 (28 %) беременных I группы началу родовой деятельности предшествовал патологический прелиминарный период, у 23 (15 %) — преждевременный разрыв плодных оболочек (группа контроля — 7,3 % и 4,7 % соответственно).

В родах первичная слабость родовой деятельности отмечена у 32 (20,9 %) рожениц, вторичная — у 12 (7,8 %), дискоординация родовой деятельности, в том числе и некупируемая применением длительной эпидуральной анестезии, — у 18 (11,7 %) рожениц.

Острая и прогрессирующая хроническая интранатальная гипоксия у плода явилась показанием к проведению экстренного кесарева сечения у 30 (19,6 %) пациенток. В контрольной группе осложнения встречались значительно реже ($p < 0,05$), и соответствовали стандартной общепопуляционной частоте патологии родового акта.

Как следствие увеличенной частоты осложнений беременности и родов, доля экстренных кесаревых сечений в основной клинической группе превышала данный показатель группы контроля в 5 раз, составив 30,3 % против 6,0 % в группе контроля ($p < 0,05$). Показатель плановых кесаревых сечений по группам не различался (10,5 % — I группа, 10,0 % — II группа) ($p < 0,05$).

Среди осложнений послеродового периода у родильниц I группы отмечалась высокая частота гипотонических кровотечений в раннем послеродовом периоде 7,8 % (12 пациенток) и гематометр — 17 % (26 пациенток) против группы контроля 2 % (3 пациентки) и 3,3 % (5 пациенток) соответственно ($p < 0,05$). Обращала на себя внимание значимая ($p < 0,05$), в 5 раз превышающая общепопуляционный показатель и показатель группы контроля частота плотного прикрепления плаценты — 5,2 % (8 пациенток). Также, в группе беременных с аденомиозом отмечен 1 случай (0,7 %) «placentaincreta», закончившийся экстирпацией матки без придатков. Субинволюция матки была диагностирована в I группе в 3,9 % (6 пациенток), лохиометра — 7,8 % (12 пациенток) против 2 (3 пациенток) и 0,7 (1 пациенток) соответственно во II контрольной группе.

Высокий процент послеродовых осложнений обусловил увеличение сроков пребывания в стационаре в послеродовом периоде в 2 раза (7,2 к/д в I группе и 3,4 к/д во II группе).

Средняя оценка состояния плода по шкале Апгар (баллы) в основной и контрольной группах составила $6,8 \pm 0,9$ баллов и $7,8 \pm 1,2$ баллов в I группе и $7,8 \pm 0,2$ баллов и $8,9 \pm 1,5$ во II группе. Средние росто-весовые показатели значимо не различались ($p > 0,1$), однако в группе новорожденных, рожденных от матерей I группы, гипотрофия встречалась в 3 раза чаще, и в 2 раза было увеличено количество родов с крупным плодом. Выявление внутриутробного инфицирования превышало данный показатель в группе контроля в 3 раза, гипербилирубинемия в раннем неонатальном периоде в I группе встречалась в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Обсуждение

По данным настоящего исследования, у первобеременных пациенток с аденомиозом I и 2 степени в отсутствие проблем с зачатием и соматической патологии значимо увеличивается количество ранних репродуктивных потерь и преждевременных родов ($p < 0,05$), во время беременности статистически значимо чаще формируется плацентарная недостаточность с гемодинамическими нарушениями в системе мать-плацента-плод и задержкой

внутриутробного развития плода ($p < 0,05$). Частота гипертонических расстройств, возникших на фоне беременности, в том числе преэклампсий средней и тяжелой степени, увеличивается практически в 3 раза. У беременных с аденомиозом значимо увеличивается частота патологии родовой деятельности и послеродового периода ($p < 0,05$), преимущественно связанных с повышенной кровопотерей (кровотечение послеродового периода, гематометра). И, как следствие, количество койко-дней, проведенных в стационаре во время беременности и после родоразрешения, превышает показатели здоровых женщин в 3 раза.

Осложнения гестации, патология родовой деятельности и послеродового периода у пациенток даже с 1 стадией распространения аденомиоза во многом связаны с гистологическими, иммуногистохимическими и иммунологическими особенностями строения переходной зоны «эндометрий-миометрий». В подтверждение теории формирования аденомиоза как следствия прямого вторжения эндометрия в миометрий, предыдущими нашими исследованиями [13] было доказано, что при аденомиозе, независимо от степени его распространения, эндометрий обладает повышенной способностью к пролиферации, а в слое внутреннего миометрия преобладает аморфное вещество, причем миометрий переходной зоны за счет усиленной пролиферативной активности склонен к ги-

перплазии по мере инвазии эндометриальных очагов. Это сопровождается провоспалительным, проангиогенным статусом системы цитокинов и факторов роста в эндометрии «переходной зоны» и в цервикальной слизи даже при аденомиозе 1 степени. Данные нарушения в зоне ремоделирования спиральных артериол, возможно, и приводят к аномальному их преобразованию в области формирования первичных, вторичных и третичных ворсин хориона, к дефектной дифференцировке структур соединительной ткани, сосудистой сети и к несвоевременным регрессивным процессам в эпителиальном покрове плаценты, что и обуславливает, в итоге, большинство вышеуказанных акушерских осложнений.

Выводы

Таким образом, для женщин с аденомиозом характерно повышение частоты репродуктивных потерь, осложнений гестационного процесса, родов и послеродового периода, что обуславливает необходимость выявления и своевременной коррекции данной патологии даже на ранних стадиях в комплексе предгравидарной подготовки.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., и др. *Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных.* — М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013.
2. Зайратьянц О.В., Андреева Е.Н., Адамян Л.В., Сонова М.М., Урумова Л.Т., и др. *Эндометриоз: новый опыт негормональной лекарственной терапии.* // *Проблемы репродукции.* — 2018. — №24(6). — С.113-120. <https://doi.org/10.17116/repro201824061113>
3. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Симовоник А.Н., Рудеева О.А. Ультразвуковая диагностика аденомиоза 1 степени распространения // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — № 6. — С.138. eLIBRARY ID: 32390430
4. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Шанина Т.Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. // *Эффективная фармакотерапия.* — 2015. — №1(5). — С.62-68. eLIBRARY ID: 23109304
5. Унянц А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю., Демур Т.А., и др. *Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи.* // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №10. — С.136-40. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.136-140>
6. Shang W.Q., Yu J.J., Zhu L., Zhou W.J., Chang K.K., et al. Blocking of IL-22, a potential strategy for the treatment of adenomyosis by inhibiting crosstalk between the vasoendothelial and endometrial stromal cells. // *Am. J. Transl. Res.* — 2015. — Vol. 7, № 10. — P. 1782-1797. PMID: 26692924
7. Tapmeier T.T., Becker M.K. A pale way to understand adenomyosis? // *Fertility and Sterility.* — 2015. — Vol. 104, № 6. — P. 1378-1378. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.005>
8. Benadiano G., Brosens I., Habib M. Adenomyosis: the approach from the point of view of the life cycle // *Reproduc-*

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Bezhenar V.F., et al. *Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients.* Moscow: Russian society of obstetricians and gynecologists; 2013. (in Russ.)
2. Zayratyants O.V., Andreeva E.N., Adamyan L.V., Sonova M.M., Urumova L.T., et al. Endometriosis: a new experience of nonhormonal drug therapy. *Reproduction problems.* 2018;24(6):113-120. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201824061113>
3. Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Simovonik A.N., Rudeeva O.A. Ultrasound diagnostics of adenomyosis of i degrees of distribution. *Modern problems of science and education.* 2017;6:138. (in Russ.) eLIBRARY ID: 32390430
4. Tapilskaya N.I., Gaidukov S.N., Shanina T.B. Adenomyosis as an independent phenotype of endomyometrial dysfunction. *Effective pharmacotherapy.* 2015;1(5):62-68. (in Russ.) eLIBRARY ID: 23109304
5. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Belogubova S.Yu., Demura T.A., et al. Endometriosis, adenomyosis, chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failures. *Obstetrics and gynecology.* 2018;10:136-40. (in Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.136-140>
6. Shang WQ, Yu JJ, Zhu L, Zhou WJ, Chang KK, et al. Blocking of IL-22, a potential strategy for the treatment of adenomyosis by inhibiting crosstalk between the vasoendothelial and endometrial stromal cells. *Am. J. Transl. Res.* 2015;7(10):1782-97. PMID: 26692924
7. Tapmeier TT, Becker MK. A pale way to understand adenomyosis? *Fertility and Sterility.* 2015;104(6):1378. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.005>
8. Benadiano G, Brosens I, Habib M. Adenomyosis: the approach from the point of view of the life cycle. *Reproductive BioMedicine Online.* 2015;30(3):220-32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.005>

- tive BioMedicine Online. - 2015. - Vol. 30, № 3. - P. 220-232. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.005>
9. Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard Q. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. // *Acta Obstet Gynecol Scand* - 2017. - Vol.96(6). - P.751-760. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13111>
 10. Salim R., Riris S., Saab W., Abramov B., Khadum I., et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. // *Reprod BioMed Online*. - 2012. - Vol.25(3). - P.273-277. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003>.
 11. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G., Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* - 2015. - Vol. 125. № 1. - P. 79-88. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000592>
 12. Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., Мишиева О.И. Кирикова Ю.М., Цечоева Т.С. и др. Эндоскопические критерии аденомиоза. Тезисы доклада конгресса «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки». - М.; 1997.
 13. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Морфометрическая характеристика ядер клеток переходной зоны миометрия при аденомиозе. // *Кубанский научный медицинский вестник*. - 2016. - №3. - С.88-91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-3-88-91>
 9. Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard. Endometriosis increases the risk of obstetric and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):751-760. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13111>
 10. Salim R., Riris S., Saab W., Abramov B., Khadum I., et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod BioMed Online*. 2012;25(3):273-277. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003>.
 11. Hamdan M., Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015;125(1):79-88. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000592>
 12. Breusenko V.G., Kappusheva L.M., Mishieva O.I., Kirikova Yu.M., Tsechoeva T.S., et al. *Endoscopic criteria for adenomyosis. Abstracts of the Congress report (Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology)*. Moscow, 1997. (in Russ.)
 13. Mogilnaya G.M., Kutsenko I.I., Simovonik A.N. Morphometric characteristic of nuclear junction zone myometrium cells in adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(3):88-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-3-88-91>

Информация об авторе

Кравцова Елена Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8987-7375. E-mail: luzum69@mail.ru.

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0938-8286; E-mail: iikucenko@mail.ru.

Авакимян Артем Андреевич — к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0068-3385; e-mail: kes148@yandex.ru.

Information about the author

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8987-7375. E-mail: luzum69@mail.ru.

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0938-8286; E-mail: iikucenko@mail.ru.

Artem A. Avakimyan — Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0068-3385; e-mail: kes148@yandex.ru

Получено / Received: 19.11.201

Принято к печати / Accepted: 19.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-089

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-46-54

Десятилетний опыт применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с коронарным шунтированием

А.В. Крнчоян¹, С.А. Ляшенко², А.Г. Старовойтенко², А.В. Дюжикова², Р.А. Гаспарян²,
А.В. Поддубный², А.А. Дюжиков¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить безопасность и эффективность трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. **Материал и методы:** в исследовании проведено сравнение результатов оперативного лечения у пациентов с диффузным дистальным поражением коронарных артерий в период с 2007 по 2013 гг. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили пациенты, которым выполнено АКШ в сочетании с ТМЛР (n=60), вторую — пациенты, которым выполнено изолированное АКШ (n=46). По исходным демографическим данным и сопутствующей патологии группы статистически значимо не отличались. Последующее наблюдение (в среднем $7,5 \pm 0,9$ лет) включало оценку выживаемости и возврат стенокардии. **Результаты:** отдаленная летальность за период наблюдения в первой группе составила 7,6 % (n = 4), во второй группе — 18,9 % (n = 7). В обеих группах функциональный класс стенокардии значительно снизился, однако в первой группе указанная тенденция была более выражена (стенокардия напряжения I ФК в группе АКШ + ТМЛР отмечена у 54 (90 %) пациентов, а во второй группе — 33 (71,7 %), p = 0,02. **Выводы:** трансмиокардиальная реваскуляризация в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов высокого риска с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий способствовала увеличению толерантности к физическим нагрузкам, уменьшала симптоматику, а также обеспечивала приемлемое качество жизни в отдаленном периоде.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, трансмиокардиальная реваскуляризация, коронарное шунтирование, диффузный коронарный атеросклероз

Для цитирования: Крнчоян А.В., Ляшенко С.А., Старовойтенко А.Г., Дюжикова А.В., Гаспарян Р.А., Поддубный А.В., Дюжиков А.А. Десятилетний опыт применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с коронарным шунтированием. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):46-54. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-46-54.

Контактное лицо: Арташес Владимирович Крнчоян, tash089@mail.ru.

A decade of experience in application of transmyocardial laser revascularization in combination with aortocoronary shunting

A.V. Krnchoyan¹, S.A. Lyashenko², A.G. Starovoitenko², A.V. Dyuzhikova², R.A. Gasparyan²,
A.V. Poddubny², A.A. Dyuzhikov¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the security and the effect of transmyocardial laser revascularization in combination with aortocoronary shunting in patients with diffuse coronary artery disease. **Materials and methods:** the study compared the results of surgical treatment in patients with diffuse distal coronary artery disease in the period from 2007 to 2013. Patients were divided into two groups, the first group consisted of patients who underwent CABG in combination with TMLR (n=60), the second group includes patients who underwent isolated CABG (n=46). According to the initial demographic data and comorbidity, the groups were not significantly different from each other. Subsequent observation (on average $7, 5 \pm 0, 9$ years) included rating of survival and return of angina. **Results:** remote mortality during the observation period in the first group was 7, 6 % (n = 4), and in the second group — 18, 9 % (n = 7). In both groups the functional class of angina pectoris significantly decreased, however, in the first group this tendency was more expressed (exertional angina I EF in the CABG + TMLR group have 54 (90 %) patients, in the second group — 33 (71,7 %), p = 0,02. **Conclusions:** transmyocardial laser revascularization in combination with aortocoronary shunting in high-risk patients with diffuse atherosclerotic lesions of the coronary arteries contributed to an increase in exercise tolerance, reduced symptoms, and provided an acceptable quality of life in the long term.

Keywords: ischemic heart disease, transmyocardial revascularization, coronary bypass, diffuse coronary artery atherosclerosis.

For citation: Krnchoyan A. V., Lyashenko S. A., Starovoitenko A. G., Dyuzhikova A. V., Gasparyan R. A., Poddubny A.V., Dyuzhikov A.A. A decade of experience in application of transmyocardial laser revascularization in combination with aortocoronary shunting. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):46-54. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-46-54.

Corresponding author: Artashes Vladimirovich Krnchoyan, tash089@mail.ru.

Введение

Несмотря на успех медикаментозной терапии, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и коронарное шунтирование (АКШ) при лечении ишемической болезни сердца, есть значительное количество пациентов с рефрактерной стенокардией из-за диффузного поражения коронарных артерий, которое не поддается ЧКВ или АКШ [1]. Это тяжелое поражение коронарных артерий может привести к неполной реваскуляризации после АКШ. По данным литературы, оно встречается до 25 % операций АКШ [1-3]. Неполная реваскуляризация является мощным независимым предиктором оперативной смертности и периоперационных осложнений [4-6]. Кроме того, больные с диффузным дистальным поражением коронарных артерий имеют плохой прогноз, а также дистальное поражение оказывает значительное негативное влияние, приводящее к увеличению частоты случаев смерти, рецидивирующей стенокардии, инфаркту миокарда и необходимости повторного АКШ [4-6].

Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) была разработана для лечения пациентов с терминальной стадией ишемической болезни сердца. Прошло более десяти лет с тех пор, как трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация была одобрена для клинического использования. Безопасность ТМЛР была первоначально продемонстрирована нерандомизированными исследованиями, в которых трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация использовалась как единственное лечение для пациентов с тяжелой стенокардией. Эффективность ТМЛР была доказана после нескольких рандомизированных контролируемых исследований [7-20]. В этих ключевых исследованиях было зарегистрировано более 1000 пациентов, которые были рандомизированы для получения ТМЛР в качестве лечения их тяжелой стенокардии [14-19]. Это выявило значительное облегчение стенокардии по сравнению с максимальной медикаментозной терапией у пациентов с диффузной ишемической болезнью, не поддающейся обычной реваскуляризации. В свете этих результатов трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация была использована в качестве дополнения к шунтированию коронарных артерий. По определению, это пациенты, которые имеют диффузный атеросклероз коронарных артерий и сопутствующие заболевания. Комбинация АКШ и ТМЛР привела к симптоматическому улучшению без дополнительного риска. Вероятным механизмом, благодаря которому трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация обеспечивает преимущество, является ангиогенез, вызванный взаимодействием лазера с тканью. После ТМЛР наблюдалось улучшение перфузии и функции миокарда.

Дополнительные методы лечения для усиления ангиогенного ответа включают комбинирование трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с использованием стволовых клеток, которые, по-видимому, являются перспективными в будущем.

Материал и методы

В отделении кардиохирургии № 2 ГБУ РО «РОКБ» г. Ростов-на-Дону в период с 2007 года по 2013 гг. выполнены 60 коронарных шунтирований в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией. Риски оперативного лечения были объяснены, от каждого пациента получено информированное согласие. Критериями включения в исследование были диффузное дистальное поражение коронарных артерий, невозможность реваскуляризации ПНА, обязательным условием было наличие жизнеспособного миокарда в области операции и реваскуляризация хотя бы одной коронарной артерии. Критерии исключения были следующие: острый период инфаркта миокарда, тяжелые нарушения ритма, декомпенсированная сердечная недостаточность.

Пациенты, которым выполнено АКШ в сочетании с ТМЛР составили первую группу (n = 60). Контрольную группу составили пациенты, которым выполнено изолированное АКШ (n = 46). Пациенты второй группы также имели диффузное дистальное поражение коронарных артерий. Средний возраст пациентов первой группы составил $65,9 \pm 7,3$ года, второй группы — $60,8 \pm 7,9$ года. В первой группе мужчины составили 86,7 % (n = 52), во второй группе — 84,7 % (n = 39). Поскольку пациенты были одинаково рандомизированы, не было никаких существенных демографических различий между исследуемой и контрольной группой (табл. 1).

В исходном распределении пациентов, согласно классу стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS), различий не было, большинство пациентов в обеих группах имели стенокардию IV класса. Фракция выброса у всех пациентов в обеих группах была значительно снижена и составила в первой — $48,8 \pm 4,97$, во второй — $49 \pm 6,4$. Многие из пациентов перенесли, по крайней мере, один предыдущий инфаркт миокарда, у 42 (70 %) пациентов в первой группе, и у 31 (67,4 %) во второй группе, у большинства была некоторая предшествующая реваскуляризация (ЧТКВ).

Пациентам в обеих группах выполнялись: коронароангиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Определение класса стенокардии проводилось, согласно рекомендациям канадского сердечно-сосудистого общества и модифицированного протокола Брюса. До хирургического лечения пациенты не в состоянии были выполнять на-

Таблица / Table 1

Общая характеристика больных
General characteristics of patients

Показатель Indicator	Первая группа (АКШ + ТМЛР) (n = 60) The first group (CABG + TMLR) (n = 60)	Вторая группа (АКШ) (n = 46) The second group (CABG) (n = 46)	P
Возраст (лет) Age (years)	65,9 ± 7,3	60,8 ± 7,9	p>0.05
Пол (% женщин) Gender (% female)	13,3% (n = 8)	15,2% (n = 7)	p>0.05
Вес (кг) Weight (kg)	82,2 ± 11,04	85 ± 5,8	p>0.05
Рост (см) Height (cm)	169,8 ± 6,35	172 ± 10,7	p>0.05
ФВ ЛЖ LVEF	48,8 ± 4,97	49 ± 6,4	p>0.05
ИМ в анамнезе History of MI	42 (70 %)	31 (67,4 %)	p>0.05
Артериальная гипертензия III ст Hypertension St III	48 (80 %)	44 (95,6 %)	p>0.05
Стенокардия напряжения III и IV ФК Exertional angina of III and IV FC	60 (100 %)	46 (100 %)	p>0.05
Нарушения ритма сердца и прово- димости Arrhythmias and conduction disorders	48 (80 %)	18 (39,1 %)	p<0.05
ХСН 2А и более CHF 2A and more	28 (46,6 %)	25 (54,3 %)	p>0.05
ФК по NYHA III-IV FC III-IV by NYHA	60 (100 %)	46 (100 %)	p>0.05
ОНМК в анамнезе History of acute violation of cerebral circulation	2 (3,3 %)	2 (4,3 %)	p>0.05
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis (MFA)	23 (38,3 %)	8 (17,3 %)	p>0.05
Курение Smoking	22 (36,6 %)	17 (36,9 %)	p>0.05
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	15 (25 %)	5 (10,8 %)	p>0.05

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: LVEF — left ventricular ejection fraction, MI — acute myocardial infarction, CHF — Congestive heart failure, FC — functional classification.

грузочные пробы (тредмил-тест) из-за выраженности стенокардии. Для диагностики жизнеспособности миокарда проводили скintiграфию миокарда и ЭХОКГ. Все операции выполнялись стандартно: в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоплегии раствором «Кустодиол».

В исследуемой группе трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация выполнялась в качестве дополнения к аортокоронарному шунтированию. Процедуру ТМЛР проводили с помощью CO₂-лазера, мощностью 500 Вт, длительность импульса излучения 0,03 – 0,1 с, энергия импульса от 20 до 80 Дж. Количество создаваемых каналов зависело от размера сердца и размера ишемической области. Избегали область миокарда, которая истончен-

ная рубцом, особенно когда рубец являлся трансмуральным, поскольку ТМЛР не принесет пользы этой области, и кровотечение из каналов в этих областях может быть проблематичным. Во избежание аритмий проколы лазера синхронизировались по ЭКГ.

У всех пациентов оценивали показатели госпитальной, отдаленной и общей летальности, а также динамику таких клинических параметров, как ФК стенокардии, потребность в приеме нитроглицерина, толерантность к физическим нагрузкам, сократимость миокарда, ФВ ЛЖ, перфузия миокарда. Пациентам проводили клиническое наблюдение в первые часы после операции: инвазивный контроль гемодинамики, мониторинг ЭКГ пациента. Анализ ЭКГ в первые часы после ТМЛР показал, что,

несмотря на воздействие лазера на миокард, данных за повреждение миокарда или его ишемию не выявлено. В дополнение к назначению класса стенокардии были использованы стандартизированные вопросники, такие как Seattle Angina Questionnaire, Опросник 36 (SF-36), и индекс статуса активности Duke. Эти тесты были использованы для выявления изменений симптомов и качества жизни. Объективные измерения включали повторное тестирование толерантности к физической нагрузке, а также повторное сканирование перфузии миокарда. Пациенты были переоценены через 3, 6 и 12 месяцев после операции (в среднем через $7,5 \pm 0,9$ лет). В каждом интервале, больным проводилась оценка основных неблагоприятных сердечных событий, класса стенокардии, ФВ ЛЖ и необходимости повторных реваскуляризаций. Рассчитывали показатели выживаемости, свободы от возврата стенокардии и от инфаркта миокарда в отдаленные сроки.

Результаты

Основная причина выполнения ТМЛР заключается в уменьшении симптомов со стороны пациента. Это может быть определено количественно, оценивая класс стенокардии, до и после операции. В настоящем исследовании оценка класса стенокардии была выполнена независимым исследователем. Класс стенокардии у пациентов оценивался и как самостоятельная оценка стенокардии и в сравнение с оценкой других исследователей. Значительное улучшение симптомов наблюдалось у всех пациентов, первой группы в отличие от пациентов второй группы.

Стенокардия напряжения I ФК в первой группе отмечена 54 (90 %) пациентов, а во второй группе — 33 (71,7 %), $p = 0,02$. Уменьшение двух и более классов стенокардии было отмечено у всех пациентов первой группы.

Оценка непосредственных результатов АКШ в сочетании с ТМЛР проводилась в сравнении с результатами изолированного АКШ (табл. 2).

В первой группе по сравнению со второй группой отмечено более короткое пребывание как в отделении интенсивной терапии ($2,2 \pm 0,7$ койко/дней против $4 \pm 2,5$ дней, $p = 0,10$), так и в больнице ($11,1 \pm 2,9$ койко/дней против $14 \pm 6,4$ дней, $p = 0,06$).

Внутрибольничная летальность составила 1,6 % (1/60) для первой группы и 4,3 % (2/46) для второй группы ($p = 0,021$). В первой группе причиной смерти явилась полиорганная недостаточность, которая была невосприимчива к терапии. Причиной смерти во всех случаях во второй группе послужила острая сердечно-сосудистая недостаточность, несмотря на максимальную фармакологическую поддержку и установку внутриаортальной баллонной контрпульсации.

В отдаленном периоде удалось отследить результат лечения 52 человек (86,6%) из первой группы, 37 (80,4 %) больных из второй. Средний период наблюдения составил $7,5 \pm 0,9$ лет (максимальный — 10 лет).

Индексы качества жизни, оцененные по Seattle Angina Questionnaire, опроснику 36 (SF-36) и индексу статуса активности Duke, продемонстрировали значительное улучшение у пациентов, получавших ТМЛР, по сравнению контрольной группой. Еще один показатель эффективности ТМЛР был продемонстрирован в снижении числа

Таблица / Table 2

Непосредственные результаты Direct result

Показатель Indicator	Первая группа (АКШ + ТМЛР) (n = 60) The first group (CABG + TMLR) (n = 60)	Вторая группа (АКШ) (n = 46) The second group (CABG) (n = 46)	P
Госпитальная летальность Hospital mortality	1 (1,6 %)	2 (4,3 %)	$p=0,021$
ФВ ЛЖ LVEF	$54,9 \pm 4,8$	$50 \pm 6,09$	$p>0,05$
ИМ MI	0	3 (6,5%)	$p>0,03$
Стенокардия напряжения I ФК Exertional angina of I FC	54 (90 %)	33 (71,7 %)	$p=0,02$
Стенокардия напряжения II ФК Exertional angina of II FC	5 (8,3 %)	11 (23,9 %)	$p=0,019$
ОНМК Acute violation of cerebral circulation	1 (1,6 %)	1 (2,1 %)	$p>0,05$
Энцефалопатия Encephalopathy	4 (6,6 %)	4 (8,6%)	$p>0,05$
ОПН Acute kidney failure	1 (1,6 %)	1 (2,1%)	$p>0,05$

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН — острая почечная недостаточность.

Notes: LVEF — left ventricular ejection fraction, MI — acute myocardial infarction, FC — functional classification.

госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистых событий после операции. Анализ предоставленных данных показывает, что уровень госпитализации за один год у пациентов в первой группе был статистически значительно ниже, чем у пациентов второй группы. За год наблюдения пациенты, после изолированного аортокоронарного шунтирования, поступали в четыре раза чаще, чем пациенты после АКШ в сочетании с ТМЛР.

Дополнительная оценка функционального теста с использованием толерантности к физической нагрузке также была выполнена. Результаты демонстрируют улучшение толерантности к физической нагрузке у пациентов первой группы, в среднем, на 65 – 70 секунд в первой группе через 12 месяцев, по сравнению с их исходным уровнем, в то время как во второй группе наблюдалось либо улучшение в среднем на 5 секунд, либо сокращение времени тренировки на 46 секунд за тот же интервал. Одно дополнительное исследование продемонстрировало, что время до боли в груди во время упражнений значительно увеличилось, и меньше пациентов были ограничены болью в груди в первой группе, тогда как во второй группе не показала улучшения.

В начале исследования в обеих группах частота и дозы антиангинальных и сердечно-сосудистых пре-

паратов были одинаковыми. У пациентов в первой группе в результате их симптоматического улучшения в течение года наблюдалось снижение количества принимаемых ими лекарств. В предоперационном периоде пациенты использовали комбинацию нитратов короткого и длительного действия, в первой группе через год отмечено значительное снижение использования нитратов у пациентов, в то время как пациенты, второй группы, показали небольшое увеличение их использования. За один год общее использование лекарств уменьшилось или осталось неизменным у 83 % пациентов первой группы, и наоборот, использование лекарств увеличилось или осталось неизменным у 86 % пациентов второй группы.

Отмечено улучшение перфузии у пациентов первой группы, в сравнении со второй, для оценки использовали двойное изотопное сканирование через один и два года после операций.

Глобальная оценка функции миокарда по фракции выброса с использованием эхокардиографии и многопрофильного сканирования радионуклидов не показала значительных изменений в общей фракции выброса ни для одного из пациентов, независимо от назначения группы исследования.

Таблица / Table 3

Отдалённые результаты лечения больных, включённых в исследование
Long-term results of treatment of patients included in the study

Показатели <i>Indicators</i>	Первая группа (АКШ + ТМЛР) (n = 60) <i>The first group (CABG + TMLR) (n = 60)</i>	Вторая группа (АКШ) (n=46) <i>The second group (CABG) (n = 46)</i>	P
Срок наблюдения, лет <i>Observation period, years</i>	7,5±0,9	7,5±0,9	
Отдалённая летальность <i>Long-term mortality</i>	4 (7,6 %)	7 (18,9 %)	p=0,035
Причины смерти: <i>Causes of death:</i>			
ОСН <i>AHF</i>	0	2 (5,4%)	p=0,02
ОНМК <i>Acute violations of cerebral circulation</i>	3 (5,7%)	2 (5,4%)	p>0.05
Прогрессирование онкологического процесса <i>The progression of the cancer process</i>	1 (1,9 %)	3 (8,1 %)	p>0.05
Отсутствие стенокардии <i>Absence of angina</i>	43 (82,6 %)	26 (70,2 %)	p=0,04
ИМ в отдалённом периоде <i>MI in remote period</i>	0	3 (8,1 %)	p=0,019
ЧТКА в отдалённом периоде <i>PTCA in remote period</i>	0	3 (8,1 %)	p=0,019

Примечание: ОСН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Notes: AHF — acute heart failure, MI — acute myocardial infarction, PTCA — Percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Отдаленная летальность за период наблюдения в первой группе составила 7,6 % ($n = 4$), а во второй группе — 18,9 % ($n = 7$). Информация о причинах смерти получена со слов родственников погибших больных. Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов первой группы отсутствует летальность, непосредственно связанная с заболеваниями сердца. Основной причиной смерти больных во второй группе явился инфаркт миокарда и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Остальные смертельные исходы не относятся к сердечно-сосудистой летальности. Более подробная информация представлена в табл. 3.

Обсуждение

Благодаря успеху в качестве единственной терапии, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация была оценена и в сочетании с АКШ у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий, которые не могли быть полностью реваскуляризованы при аортокоронарном шунтировании. Безопасность и эффективность ТМЛР трудно оценить из-за влияния коронарных шунтов и отсутствия больших рандомизированных исследований [21-23]. В настоящем исследовании изучали влияние ТМЛР в сочетании с АКШ в сравнении с контрольной группой, где было выполнено только АКШ, за десятилетний период. По данным литературы были проведены два проспективных рандомизированных многоцентровых контролируемых исследования с использованием ТМЛР в сочетании с АКШ в госпитале св. Луки в Милуоки и Нью-Йоркской пресвитерианской больнице университета Колумбии и Корнелла [24,25]. В этих исследованиях пациенты с одной или несколькими жизнеспособными областями миокарда получали либо АКШ с ТМЛР, либо только АКШ. Базовые и рабочие характеристики были сходными между группами, включая местоположение и количество размещенных шунтов ($3,1 \pm 1,2$, АКШ/ АКШ; $3,4 \pm 1,2$, только АКШ, $p = 0,07$) [24,25]. Было отмечено улучшение результатов после АКШ/ТМЛР по сравнению с АКШ, в частности, с точки зрения снижения коэффициента оперативной смертности (1,5 % против 7,6 %, $p = 0,02$), а также снижения послеоперационной потребности в инотропной поддержке (30 % против 55 %, $p = 0,001$), и улучшенной однолетней выживаемости по методу Каплана-Мейера (95 % против 89 %, $p = 0,05$) [24].

В настоящем исследовании внутрибольничная летальность составила 1,6 % (1/60) для первой группы и 4,3 % (2/46) для второй группы ($p = 0,021$).

В рандомизированных исследованиях многовариантными предикторами оперативной смертности были только АКШ и возраст [24]. Сходная благоприятная тенденция в отношении оперативной смертности после АКШ/ТМЛР, в сравнении с изолированной АКШ, была отмечена в исследовании пациентов с высоким риском.

Было показано, что использование АКШ/ТМЛР снижает время пребывания в отделении интенсивной терапии и продолжительность пребывания в стационаре [23].

В настоящем исследовании в первой группе, по сравнению со второй группой, отмечено более короткое пребывание как в отделении интенсивной терапии ($2,2 \pm 0,7$

койко/дней против $4 \pm 2,5$ дней, $p = 0,10$), так и в больнице ($11,1 \pm 2,9$ койко/дней против $14 \pm 6,4$ дней, $p = 0,06$).

При долгосрочном наблюдении в рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось об эффективности только АКШ/ТМЛР против АКШ [25]. В среднем, через пять лет в обеих группах наблюдалось значительное улучшение стенокардии, по сравнению с исходным уровнем, однако в группе АКШ/ТМЛР наблюдалось более низкое среднее число пациентов без стенокардии (78 % против 63 %, $p = 0,08$), по сравнению с пациентами, получавшими только АКШ.

Долгосрочная выживаемость была одинаковой между рандомизированными группами.

В настоящем исследовании выживаемость в отдаленном периоде составила 92,3 % в первой группе и 81,0 % во второй группе. Отмечено улучшение перфузии миокарда у пациентов первой группы, в сравнении со второй. А также за один год общее использование лекарств уменьшилось или осталось неизменным у 83 % пациентов первой группы, и наоборот, использование лекарств увеличилось или осталось неизменным у 86 % пациентов второй группы.

Данные наблюдений о практике АКШ/ТМЛР были собраны в Национальной базе данных сердца Общества торакальных хирургов. С 1998 по 2003 гг. 5618 пациентам была проведена АКШ/ТМЛР. Одновременно их сравнивали с 932 715 пациентами, которые перенесли только операции АКШ. Согласно данным, пациенты с АКШ/ТМЛР имеют повышенную частоту возникновения диффузного артериального заболевания, и поэтому неудивительно, что их наблюдаемая смертность была выше на 3,8 % (против 2,7 % только для пациентов с АКШ, $p < 0,001$). Когда пациенты с нестабильной стенокардией были удалены, наблюдаемая смертность для АКШ/ТМЛР была снижена до 2,7 % [21-24].

В России был проведен ряд исследований в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева [25], новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина [26] на тему хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с помощью аортокоронарного шунтирования в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией и без нее. В отдаленном периоде до 10 лет выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ, и улучшения качества жизни пациентов.

Заключение

Кардиохирурги все чаще сталкиваются с более сложными пациентами, у которых развивается диффузное поражение коронарных артерий. Результаты, воспроизведенные в исследованиях, дополненные недавно появившимися отдаленными результатами, подтвердили безопасность, эффективность и существенно улучшенные результаты благодаря применению ТМЛР для лечения отдельных пациентов с тяжелой стенокардией, а также в качестве дополнительной терапии для достижения более полной реваскуляризации.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Weintraub W.S., Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. // *AM J Cardiol.* – 1994. – V.73(2). – P.103–12. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90198-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90198-8)
- Graham M.M., Chambers R.J., Davies R.F. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – V.118(4). – P.618–627. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70006-1)
- Osswald B., Blackstone E., Tochtermann U., Schweiger P., Thomas G., et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? // *Euro J Cardiothorac Surg.* – 2001. – V.20(1). – P.120–6. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00743-6](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00743-6)
- Lawrie G.M., Morris G.C., Silvers A., Wagner W.F., Baron A.E. et al. The influence of residual disease after coronary bypass on the 5-year survival rate of 1274 men with coronary artery disease. // *Circulation.* – 1982. – V.66(4). – P.717–23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.4.717>
- Schaff H., Gersh B., Pluth J., Danielson G.K., Orszulak T.A., et al. Survival and functional status after coronary artery bypass grafting: results 10 to 12 years after surgery in 500 patients. // *Circulation.* – 1983. – V.68(3). – P.200–4. PMID: 6603285
- Bell M.R., Gersh B.J., Schaff H.V., Holmes Jr D.R., Fisher L.D., et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcomes of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. // *Circulation.* – 1992. – V.86(2). – P.446–57. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.2.446>
- Horvath K.A., Mannting F., Cummings N., Shernan S.K., Cohn L.H. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1996. – V.111(5). – P.1047–53. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70381-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70381-1)
- Cooley D.A., Frazier O.H., Kadipasaoglu K.A., Lindenmeir M.H., Pehlivanoglu S., et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1996. – V.111(4). – P.791–7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70339-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70339-2)
- Horvath K.A., Cohn L.C., Cooley D.A., Crew J.R., Frazier O.H., et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multi-center trial using TLR as sole therapy for end stage coronary artery disease. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1997. – V.113(4). – P.645–54. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70221-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70221-6)
- Krabatsch T., Tambour L., Lieback E., Shaper F., Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 1998. – V.4(2). – P.64–71. PMID: 9577000
- Hattler B.G., Griffith B.P., Zenati M.A., Crew J.R., Mirhoseini M., et al. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. // *Ann Thor Surg.* – 1999. – V.68(4). – P.1203–9. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00972-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00972-8)
- Milano A., Pratali S., Tartarini G., Mariotti R., De Carlo M., et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. // *Ann Thorac Surg.* – 1998. – V.65(3). – P.700–4. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01380-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01380-5)
- Dowling R.D., Petrcek M.R., Selinger S.L., Allen K.B. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. // *Circulation.* – 1998. – V.98(19, Supp II). – P.II73–5. PMID: 9852884
- Allen K.B., Dowling R.D., Fudge T.L., Schoettle G.P., Selinger S.L., et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. //

REFERENCES

- Weintraub W.S., Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *AM J Cardiol.* 1994;73(2):103–12. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90198-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90198-8)
- Graham M.M., Chambers R.J., Davies R.F. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(4):618–627. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70006-1)
- Osswald B., Blackstone E., Tochtermann U., Schweiger P., Thomas G., et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Euro J Cardiothorac Surg.* 2001;20(1):120–6. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00743-6](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00743-6)
- Lawrie G.M., Morris G.C., Silvers A., Wagner W.F., Baron A.E. et al. The influence of residual disease after coronary bypass on the 5-year survival rate of 1274 men with coronary artery disease. *Circulation.* 1982;66(4):717–23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.4.717>
- Schaff H., Gersh B., Pluth J., Danielson G.K., Orszulak T.A., et al. Survival and functional status after coronary artery bypass grafting: results 10 to 12 years after surgery in 500 patients. *Circulation.* 1983;68(3):200–4. PMID: 6603285
- Bell M.R., Gersh B.J., Schaff H.V., Holmes Jr D.R., Fisher L.D., et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcomes of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 1992;86(2):446–57. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.2.446>
- Horvath K.A., Mannting F., Cummings N., Shernan S.K., Cohn L.H. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):1047–53. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70381-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70381-1)
- Cooley D.A., Frazier O.H., Kadipasaoglu K.A., Lindenmeir M.H., Pehlivanoglu S., et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(4):791–7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70339-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70339-2)
- Horvath K.A., Cohn L.C., Cooley D.A., Crew J.R., Frazier O.H., et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multi-center trial using TLR as sole therapy for end stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(4):645–54. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70221-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70221-6)
- Krabatsch T., Tambour L., Lieback E., Shaper F., Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;4(2):64–71. PMID: 9577000
- Hattler B.G., Griffith B.P., Zenati M.A., Crew J.R., Mirhoseini M., et al. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Ann Thor Surg.* 1999;68(4):1203–9. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00972-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00972-8)
- Milano A., Pratali S., Tartarini G., Mariotti R., De Carlo M., et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(3):700–4. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01380-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01380-5)
- Dowling R.D., Petrcek M.R., Selinger S.L., Allen K.B. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation.* 1998;98(19, Supp II):II73–5. PMID: 9852884
- Allen K.B., Dowling R.D., Fudge T.L., Schoettle G.P., Selinger S.L., et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N*

- N Engl J Med.* – 1999. – V.341(14). – P.1029–36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909303411403>
15. Burkhoﬀ D., Schmidt S., Schulman S.P., Myers J., Resar J., et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. // *Lancet.* – 1999. – V.354(9182). – P.885–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)08113-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)08113-1)
 16. Jones J.W., Schmidt S.E., Richman B.W., Miller 3rd C.C., Sapire K.J., et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – V.67(6). – P.1596–602. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00368-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00368-9)
 17. Frazier O.H., March R.J., Horvath K.A. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. // *N Engl J Med.* – 1999. – V.341(14). – P.1021–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909303411402>
 18. Schofield P.M., Sharples L.D., Caine N., Burns S., Tait S., et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. // *Lancet.* – 1999. – V.353(9152). – P.519–24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)11478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)11478-2)
 19. Aaberge L., Nordstrand K., Dragsund M., Saatvedt K., Endresen K., et al. Transmyocardial revascularization with CO₂ laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – V.35(5). – P.1170–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00519-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00519-2)
 20. Agarwal R., Ajit M., Kurian V.M., Rajan S., Arumugam S.B., Cherian K.M. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. // *Ann Thor Surg.* – 2000. – V.67(2). – P.432–6. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01156-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01156-4)
 21. Trehan J., Mishra M., Bapna R., Mishra A., Maheshwari P., Karlekar A. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. // *Euro J Cardiothorac Surg.* – 1997. – V.12(2). – P.276–84. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(97\)00098-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(97)00098-5)
 22. Stamou S.C., Boyce S.W., Cooke R.H., Carlos B.D., Sweet L.C., Corso P.J. One –year outcome after combined coronary artery bypass grafting and Transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – V.89(12). – P.1365–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02348-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02348-2)
 23. Wehberg K.E., Julian J.S., Todd J.C., Ogburn N., Klopp E., Buchness M. Improved patient outcomes when Transmyocardial revascularization is used as adjunctive revascularization. // *Heart Surg Forum.* – 2003. – V.6(5). – P.1–3. PMID: 14721803
 24. Allen K.B., Dowling R., DelRossi A., Realyvasques F., Lefrak E.A., et al. Transmyocardial revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2000. – V.119(3). – P.540–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(00\)70134-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(00)70134-6)
 25. Бокерия Л.А., Бершвили И.И., Вахромеева М.Н., Хвичия Л.Э., Игнатьева Ю.В., Гусев П.В. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с помощью аортокоронарного шунтирования в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией и без нее. Проспективное контролируемое нерандомизированное исследование // *Анналы хирургии.* – 2012. – №: 4. – С. 34–40. eLIBRARY ID: 18726778
 26. Bockeria L.A., Berishvili I.I., Vakhromeeva M.N., Khvichiya L.E., Ignatieva Yu. V., Gusev P.V. Comparative evaluation of the results of surgical treatment of patients with coronary heart disease by coronary artery bypass grafting in combination with and without transmyocardial laser revascularization. Prospective controlled nonrandomized study. *Annals of surgery.* 2012;(4):34–40. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18726778
 27. Cherniavsky A.M., Larionov P.M., Terekhov I.N., Fedorenko A.N., Bondar V.U. et al. The clinical efficacy of transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery.* 2007;(1):15–17. (in Russ.) eLIBRARY ID: 11137120
 28. Engl J Med. 1999;341(14):1029–36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909303411403>
 29. Burkhoﬀ D., Schmidt S., Schulman SP, Myers J, Resar J, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. *Lancet.* 1999;354(9182):885–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)08113-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)08113-1)
 30. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller 3rd CC, Sapire KJ, et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1596–602. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00368-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00368-9)
 31. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341(14):1021–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909303411402>
 32. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9152):519–24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)11478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)11478-2)
 33. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, et al. Transmyocardial revascularization with CO₂ laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1170–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00519-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00519-2)
 34. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thor Surg.* 2000;67(2):432–6. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01156-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01156-4)
 35. Trehan J, Mishra M, Bapna R, Mishra A, Maheshwari P, Karlekar A. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Euro J Cardiothorac Surg.* 1997;12(2):276–84. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(97\)00098-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(97)00098-5)
 36. Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, Carlos BD, Sweet LC, Corso PJ. One –year outcome after combined coronary artery bypass grafting and Transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2002;89(12):1365–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02348-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02348-2)
 37. Wehberg KE, Julian JS, Todd JC, Ogburn N, Klopp E, Buchness M. Improved patient outcomes when Transmyocardial revascularization is used as adjunctive revascularization. *Heart Surg Forum.* 2003;6(5):1–3. PMID: 14721803
 38. Allen KB, Dowling R, DelRossi A, Realyvasques F, Lefrak EA, et al. Transmyocardial revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):540–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(00\)70134-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(00)70134-6)
 39. Bockeria L.A., Berishvili I.I., Vakhromeeva M.N., Khvichiya L.E., Ignatieva Yu. V., Gusev P.V. Comparative evaluation of the results of surgical treatment of patients with coronary heart disease by coronary artery bypass grafting in combination with and without transmyocardial laser revascularization. Prospective controlled nonrandomized study. *Annals of surgery.* 2012;(4):34–40. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18726778
 40. Cherniavsky A.M., Larionov P.M., Terekhov I.N., Fedorenko A.N., Bondar V.U. et al. The clinical efficacy of transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery.* 2007;(1):15–17. (in Russ.) eLIBRARY ID: 11137120

26. Чернявский А.М., Ларионов П.М., Терехов И.Н., Федоренко А.Н., Бондарь В.Ю., и др. Клиническая эффективность трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтированием. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. - 2007. - №1. - С 15-17. eLIBRARY ID: 11137120

Информация об авторах

Крнчоян Арташес Владимирович — аспирант кафедры хирургии №4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5978-7632. E-mail: tash089@mail.ru

Ляшенко Сергей Андреевич — кардиолог, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Старовойтенко Алексей Георгиевич — сердечно-сосудистый хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Дюжикова Анастасия Владимировна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0008-3966-386X.

Гаспарян Рачик Артурович — сердечно-сосудистый хирург, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Поддубный Андрей Викторович — к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №2, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Дюжиков Александр Акимович — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, кафедра хирургии № 4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1969-0086.

Information about the authors

Artashes V. Krnchoyan — Graduate student of the department of surgery №4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5978-7632. E-mail: tash089@mail.ru

Sergey A. Lyashenko — heart specialist, Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Aleksey G. Starovoytenko — doctor of cardiovascular surgery, Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Anastasiya V. Dyuzhikova — Cand. Sci. (Med.), doctor of ultrasonic diagnostics, Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Rachik A. Gasparyan — doctor of cardiovascular surgery, Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Andrey V. Poddubny — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department №2, Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Aleksandr A. Dyuzhikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgery № 4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1969-0086.

Получено / Received: 6.01.2020

Принято к печати / Accepted: 25.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 612.171.08-053.2

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-55-59

Торако-кардиальные параметры у детей с разными вариантами соматического развития, по данным ультразвукового исследования

А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, О.Е. Семерник, А.А. Аппоева, Д.Н. Иванова

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

Цель: изучение ультразвуковых особенностей строения и расположения сердца и сосудов у детей различных возрастных групп с учетом гармоничности физического развития. **Материалы и методы:** обследовано 160 человек (от 4 до 18 лет). Все включенные в исследование разделены на четыре группы, согласно возрастной периодизации ВОЗ. Антропометрические габаритные параметры оценивали по центильным таблицам. Выделены три темпа физического развития, а именно соответствующий возрасту, опережающий возраст, с отставанием от возрастных нормативов, а также гармоничное, умеренно дисгармоничное и высокое дисгармоничное развитие. ЭхоКГ исследование проводили на сканере VIVID-3, General Electric, США, с использованием секторальных датчиков с частотой 3-8 МГц. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 12.0 for Windows. **Результаты:** морфометрические параметры кардиальных структур с возрастом пропорционально увеличиваются, имея значительный диапазон колебаний внутри группы. Дисгармоничный тип физического развития чаще всего встречается у детей пубертатного периода. Среди детей I и II возрастных групп доминирует гармоничное физическое развитие и, в незначительном количестве, формируется умеренно дисгармоничный тип (5 (14,3 %) и 11 (20,3 %) случаев соответственно). **Заключение:** выраженные межгрупповые различия изученных общепринятых и дополнительных ультразвуковых размеров сердца, свидетельствуют о целесообразности их использования в качестве дополнительных измерений при экспериментальном моделировании грудной полости.

Ключевые слова: сердце, сосуды, ультразвуковое исследование, дети, соматотип, диагностика.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Семерник О.Е., Аппоева А.А., Иванова Д.Н. Торако-кардиальные параметры у детей с разными вариантами соматического развития, по данным ультразвукового исследования. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):55-59. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-55-59

Контактное лицо: Ольга Евгеньевна Семерник, semernick@mail.ru.

Thoraco-cardiac parameters in children with different variants of somatic development according to ultrasound data

A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, O.E. Semernik, A.A. Appoeva, D.N. Ivanova

Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the ultrasound characteristics of the structure and location of the heart and blood vessels in children of different age groups, taking into account the harmony of physical development. **Materials and methods:** 160 people aged 4 to 18 years were surveyed. All the children included in the study were divided into four groups, according to the WHO. Anthropometric dimensions were evaluated using centile tables. There are 3 rates of physical development: age-appropriate; advancing age; lagging behind age norms, as well as harmonious, moderately disharmonious and high disharmonious development. Echocardiography was performed on a VIVID-3 scanner, General Electric, USA, using sector sensors with a frequency of 3-8 MHz. Statistical processing of the results were performed using the Microsoft Office Excel 2003 and Statistica 12.0 for Windows software package. **Results:** the morphometric parameters of cardiac structures increase proportionally with age, having a significant range of deviation in the group. Disharmonious type of physical development is most often found in children of puberty. Among children of age I and II groups, harmonious physical development dominates and, in a small number, a moderately disharmonious type is formed-5 (14.3 %) and 11 (20.3 %) cases, respectively. **Conclusion:** the pronounced inter-group differences between the studied generally accepted and additional ultrasound dimensions of the heart testify to the expediency of using them as additional measurements in the experimental modeling of the chest cavity.

Keywords: heart, blood vessels, ultrasound, children, somatotype, diagnostics.

For citation: Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Semernik O.E., Appoeva A.A., Ivanova D.N. Thoraco-cardiac parameters in children with different variants of somatic development according to ultrasound data. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):55-59. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-55-59

Corresponding author: Olga Ev. Semernik, semernick@mail.ru.

Введение

Вектор современных исследований направлен на поиск неинвазивных технологий, расширяющих диагностические возможности бронхолегочной и кардиальной патологии у детей. В последние годы ведется изучение новых методов диагностики с использованием высокочастотных (ВЧ) или сверхвысокочастотных (СВЧ) вариантов излучения, основанных на полупрозрачности биологических тканей в данных частотных диапазонах [1, 2]. Однако отсутствие фундаментальных исследований в области распространения радиоволн и сигналов различного типа в грудной клетке, доступных электродинамических моделей грудной клетки ребенка, с применением которых проводится моделирование, апробация и испытания методов диагностики, затрудняет и осложняет процесс разработки подобных устройств.

В рамках ряда исследований, проведенных ранее, были изучены модели фантома грудной клетки, учитывающие наличие костного каркаса, висцеральных органов в упрощенном виде; модель сердца представлена двумя концентрическими сферами, соответствующими полостям с кровью и миокардом [3]. Подобные схемы допустимы при исследовании распространения низкочастотных сигналов в грудной клетке, но при изучении ВЧ или СВЧ сигналов в связи с неоднородностью формы и размеров внутренних органов могут оказывать существенное влияние на распространение электромагнитных волн. В литературе представлены немногочисленные сведения о возможности геометрического моделирования сердца у детей сложными методами лучевой диагностики (СКТ, МРТ, ультразвуковое 3-D моделирование).

В детской кардиологии приоритетным методом визуализации сердца и сосудов является эхокардиография [4, 5] преимуществами которого являются неинвазивность, безопасность, доступность, возможность динамического контроля. Наличие разнообразных акустических доступов и ультразвуковых позиций, разработанных на сегодняшний день, позволяет получить точную анатомическую и гемодинамическую информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы у детей различных возрастных групп. При анализе полученных результатов принято использовать возрастные нормативы ЭхоКГ показателей, в том числе и региональные, номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными, диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [5, 6]. Большой интерес представляют научные работы, посвященные изучению соматотипологических закономерностей строения, размеров и положения внутренних органов [7, 8]. В этой связи целесообразен поиск дополнительных, доступных при массовых исследованиях измерений, которые с учетом возраста и особенностей физического развития внесут определенный вклад в разработку более точных фантомов грудной клетки ребенка.

Цель исследования — изучение ультразвуковых особенностей строения и расположения сердца и сосудов у детей различных возрастных групп с учетом гармоничности физического развития.

Материалы и методы

В рамках данной работы обследовано 160 человек в возрасте от 4 до 18 лет. Все включенные в исследование были разделены на группы, согласно возрастной периодизации ВОЗ [9]: в I группу были включены дети в возрасте от 4 до 7 лет ($n = 35$), во II группу вошли мальчики в возрасте от 8 до 12 лет и девочки в возрасте 8-11 лет ($n = 54$), III группу составили подростки — мальчики 13-16 лет и девочки 12-15 лет ($n = 36$), в IV группу вошли юноши 16 – 18 лет, девушки 17 – 18 лет ($n = 35$). Антропометрические габаритные параметры оценивали по центильным таблицам [Баранов А.А., Кучма В.Р.; 2013]. Выделены три темпа физического развития: соответствующий возрасту (если все антропометрические показатели находились в пределах 25 – 75 центилей), опережающий возраст (если результаты измерения соответствовали 90 – 97 центилям), с отставанием от возрастных нормативов (если показатели находились в пределах 3 – 10 центилей). Гармоничное соматическое развитие трактовали при разнице между антропометрическими показателями не более одного центильного коридора, умеренно дисгармоничное — при разнице в два центильных коридора, высокое дисгармоничное — при разнице в три центильных коридора.

ЭхоКГ исследование проводили на сканере VIVID-3, General Electric, США, с использованием секторальных датчиков с частотой 3-8 МГц. В целях исключения сердечно-сосудистой патологии выполнялся полный стандартный протокол исследования, с оценкой размерных показателей в В- и М-режимах, скоростных показателей - в PW- и CW-режимах [Атьков О.Ю., 2009]. В дальнейшем, с учетом поставленной цели, анализировали динамику следующих морфометрических показателей: диаметра аорты (Ao), диаметра левого предсердия (ЛП), конечно-систолического размера ЛЖ (КСР ЛЖ), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), толщины МЖП (МЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), диаметра ПЖ, диаметра легочной артерии (ЛА). В качестве дополнительных измерений сочли целесообразным использовать следующие:

L1 — ширина сосудистого пучка на уровне легочной артерии и аорты из парастернального доступа в позиции по короткой оси;

L2 — поперечный размер на уровне предсердий из апикального доступа в 4-х камерной позиции;

L3 — поперечный размер на уровне концов створок митрального клапана в диастоле из парастернального доступа по длинной оси;

L4 — продольный размер сердца от верхушки до верхней границы предсердий из апикального доступа в четырехкамерной позиции;

Кроме того, измеряли расстояние от передней поверхности грудной клетки до кардиальных структур из апикального (L5), парастернального (L6) и субкостально (L7) доступов.

Исследование проводилось с соблюдением всех этических норм, изложенных в WAME (The World Association of Medical Editors) и одобренных Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 12.0 for Windows. Анализ включал определение средних арифметических величин и коэффициентов корреляции. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции при нормальном законе распределения определяли по критерию Стьюдента — t . Достоверным считался результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$.

Результаты

Исходя из полученных данных, морфометрические параметры кардиальных структур с возрастом пропорционально увеличиваются, имея значительный диапазон колебаний внутри группы (табл. 1). Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверной зависимости между возрастом пациентов и показателями L2 ($r = 0,66$) и L3 ($r = 0,55$). Аналогичная зависимость установлена между соответствующими параметрами и длиной тела: L2 ($r = 0,85$) и L3 ($r = 0,85$) во всех возрастных группах, за исключением III группы. Размеры L5 и L6

и L7 также увеличивались с возрастом, однако в пре- и пубертатном (II – III группы) периодах не имели существенных различий и значимой корреляционной связи с ростом ($r = 0,45$; $r = 0,35$ соответственно).

Полученные при использовании двухмерной ЭхоКГ показатели левого желудочка сердца также увеличивались в возрастном диапазоне от 5 до 18 лет. Так, если в I группе детей средние значения КДР составили $33,40 \pm 3,91$ мм, во II группе — $36,78 \pm 4,98$ мм, тогда как в III и IV — $44,80 \pm 7,73$ мм и $46,00 \pm 3,78$ мм соответственно. Размеры крупных сосудов, увеличиваясь с возрастом, коррелировали с размерами сердца: с величиной ЛП ($r = 0,94$), ЗСЛЖ ($r = 0,89$), ПЖ ($r = 0,85$), а также с размерами L4 ($r = 0,84$) и L3 ($r = 0,92$).

Учитывая общеизвестный факт, что у детей и подростков развитие кардиальных структур происходит неравномерно, а в «критических» периодах диспропорционально параметрам сомы и изменением топографических ориентиров сердца [10,11], было принято решение изучить зависимость изученных ЭхоКГ размеров (табл. 2) от возраста, длины тела, окружности грудной клетки у обследуемых с дисгармоничным типом развития.

Таблица / Table 1.

Эхокардиографические параметры в зависимости от возраста *Echocardiographic parameters depending on age*

Возрастные группы <i>Age group</i>	I	II	III	IV
Аорта, мм <i>Aorta, mm</i>	17,20±1,79	22,43 ±3,69	23,80±4,92	26,37±1,85
ЛП, мм <i>Left atrium, mm</i>	20,00±2,45	23,71±3,10	26,60±5,18	29,62±2,82
КСР, мм <i>Course-systolic size of the left ventricle, mm</i>	20,80±1,92	23,50±3,23	28,20±4,76	28,75±3,10
КДР, мм <i>Course-diastolic size of the left ventricle, mm</i>	33,40±3,91	36,78±4,98	44,80±7,73	46,00±3,78
МЖП, мм <i>Interventricular septum, mm</i>	5,60±0,42	5,89±0,98	7,20±1,33	7,37±1,75
ЗСЛЖ, мм <i>Posterior wall of the left ventricle, mm</i>	5,10±0,42	6,64±0,91	7,14±1,20	8,06±0,86
ПЖ, мм <i>Right ventricle, mm</i>	15,60±1,52	19,00±4,02	24,00±3,94	24,00±1,82
ЛА, мм <i>Pulmonary artery, mm</i>	16,20±1,30	20,00±3,16	22,00±0,00	26,71±3,30
L1, мм	31,33±2,31	43,18±18,33	45,67±13,32	48,70±8,41
L2, мм	46,33±5,13	54,45±6,85	64,67±6,11	69,20±11,36
L3, мм	58,67±13,50	71,18±8,06	86,00±13,86	88,00±14,27
L4, мм	64,67±9,86	86,09±15,54	112,33±18,61	116,00±34,82
L5, мм	11,7±0,6	17,3±4,0	19,7±6,8	23,2±4,2
L6, мм	13,3±2,3	19,5±4,1	22,0±5,0	24,4±3,4
L7, мм	14,4±3,11	16,4±3,30	23,1±4,12	26,3±5,21

Таблица/ Table 2

Распределение обследуемых по уровню и гармоничности физического развития
Distribution of subjects by level and harmony of physical development

Тип соматического развития <i>Type of somatic development</i>		I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>	III группа <i>III group</i>	IV группа <i>IV group</i>
Гармоничное <i>Harmonic</i>	N	28	40	20	25
	%	80	74,0	55,5	71,4
Умеренное дисгармоничное <i>Moderate disharmonic</i>	N	5	11	6	6
	%	14,3	20,3	16,7	17,1
Высокое дисгармоничное <i>High disharmonic</i>	n	2	3	10	4
	%	5,7	5,7	27,8	11,4

Обсуждение

Полученные результаты исследования согласуются с ранее опубликованными данными по результатам СКТ и МРТ исследования сердца и сосудов у детей [12]. Как видно из представленных данных, дисгармоничный тип физического развития чаще всего встречается у детей пубертатного периода (III группа). Обращает на себя внимание преобладание высокой степени дисгармоничности (10; 27,8 %) в этой группе. Среди детей I и II возрастных групп доминирует гармоничное физическое развитие и, в незначительном количестве, формируется умеренно дисгармоничный тип — 5 (14,3 %) и 11 (20,3 %) случаев соответственно. Полученные результаты позволили установить, что у обследуемых с дисгармоничным типом физического развития существенно ослаблены корреляционные взаимосвязи размера сосудистого пучка L1, по-

перечного размера L3, торакальных размеров L5 и L6 с длиной тела, окружностью грудной клетки ($p < 0,05$).

Заключение

Выраженные межгрупповые различия изученных общепринятых и дополнительных ультразвуковых размеров сердца, в зависимости от особенностей соматического развития, свидетельствует о целесообразности их использования в качестве дополнительных измерений при экспериментальном моделировании грудной полости в возрастном аспекте.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-37-20045\18.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zlochiver S., Arad M., Radai M.M., Barak-Shinar D., Krief H., et al. A portable bio-impedance system for monitoring lung resistivity. // *Medical Engineering & Physics*. - 2007. - V.29. - P.93-100. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.02.005>
2. Meaney P.M., Paulsen K.D., Chang T.J. Near-Field Microwave Imaging of Biologically-based Materials Using a Monopole Transceiver System. // *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. - 1998. - V.46(1). - P.31-45. <https://doi.org/10.1109/22.654920>
3. Семерник О.Е., Семерник И.В., Демьяненко А.В., Лебеденко А.А., Невструев Я.В. Проектирование фантома грудной клетки человека. // 26-я Международная Крымская конференция «СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии»; Сентябрь 04-10, 2016. eLIBRARY ID: 29657302
4. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. - М.: МЕДпресс-информ; 2004.
5. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей. - СПб: СпецЛит; 2010.
6. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Эхокардиография у детей, антропометрические и возрастные нормы, сравнительные возможности трехмерной эхокардиографии. // *Сибирский медицинский журнал* - 2010. - Т.25, №2. - С. 67-71. eLIBRARY ID: 15604382
7. Дорохов Р.Н. Основы соматодиагностики детей и подростков: учебно-методическое пособие. Смоленск: Смол. гос. акад. физ. культуры, спорта и туризм; 2015.

REFERENCES

1. Zlochiver S., Arad M., Radai MM, Barak-Shinar D, Krief H, et al. A portable bio-impedance system for monitoring lung resistivity. *Medical Engineering & Physics*. 2007;29:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.02.005>
2. Meaney PM, Paulsen KD, Chang TJ. Near-Field Microwave Imaging of Biologically-based Materials Using a Monopole Transceiver System. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 1998;46(1):31-45. <https://doi.org/10.1109/22.654920>
3. Semernik O.E., Semernik I.V., Dem'yanenko A.V., Lebedenko A.A., Nevstruev Ya.V. Human Chest Phantom Design. 26-ya Mezhdunarodnaya Krymskaya konferentsiya "SVCH-tehnika i telekommunikatsionnye tekhnologii"[26th International Crimean Conference «Microwave Technology and Telecommunication Technologies»]; September 04-10, 2016. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29657302
4. Belozarov Yu.M. *Pediatric cardiology*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russ.).
5. Vorobev A.S. *Ambulatory echocardiography in children: a guide for doctors*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2010. (In Russ.).
6. Martsinkevich G.I., Sokolov A.A. Echocardiography in children, anthropometric and age norm, comparative capabilities of three-dimensional echocardiography. // *Sibirskii meditsinskii zhurnal [Siberian Medical Journal]*. 2010;25(2):67-71. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15604382

8. Старчик Д.А. Конституциональные характеристики массы, формы и размеров сердца у женщин. // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* – 2016. – Том 8, № 2. – С. 77-81. eLIBRARY ID: 26674480
9. Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. // *Клиническая медицина*. — 2015 — Т.93, №11.— С. 5-11. eLIBRARY ID: 25056500
10. Физиология роста и развития детей и подростков. Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
11. Кондрашев, А.В., Соколов В.В., Чаплыгина Е.В., Соколова Н.Г. Характеристика анатомических компонентов соматотипа у жителей Юга России в возрастном аспекте // *Волгоградский научно-медицинский журнал* – 2008. – № 2. – С. 33-34. eLIBRARY ID: 22909787
12. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Аппоева А.А., Иванова Д.Н., Инкина Е.В. Морфометрические особенности сердца и сосудов у детей в различные возрастные периоды по данным СКТ- и МРТ- исследований. // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2019 - Т. 18, № 4. - С. 199-204. eLIBRARY ID: 41592105
7. Dorokhov R.N. *Fundamentals of somatodiagnosics of children and adolescents: a training manual*. Smolensk: Smol. gos. acad.physical culture, sports and tourism; 2015. (In Russ.).
8. Starchik D.A. Constitutional characteristics of the mass, shape and size of the heart in women. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universite-ta im I.I. Mechnikova [Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov]*. 2016;8(2):77-81. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26674480
9. Milyukov V.E., Zharikova T.S. Criteria for the formation of age groups of patients in medical research. *Klinicheskaya meditsina. [Clinical medicine]*. 2015;93(11):5-11. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25056500
10. Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. eds. *Physiology of the growth and development of children and adolescents*. Moscow: Geotar-Media; 2006. (In Russ.).
11. Kondrashev, A.V., Sokolov V.V., Chaplygina E.V., Sokolova N.G. Characteristics of the anatomical components of the somatotype in residents of the South of Russia in the age aspect. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Volgograd Medical Journal]*. 2008; 2:33-34. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22909787
12. Lebedenko A.A., Semernik O.E., Appoeva A.A., Ivanova D.N., Inkina E.V. Morphometric characteristics of the heart and vessels in children at different age periods according to the SCT and MRI research data. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy]*. 2019;18(4):199-204. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41592105

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru

Тараканова Татьяна Дмитриевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Семерник Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3769-8014. E-mail: semernick@mail.ru.

Аппоева Алина Альбертовна — ординатор кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: appoeva_alinka@mail.ru.

Иванова Дарья Никитична — ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dariaivanova20@outlook.com.

Information about the authors

Alexander A. Lebedenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

Tatyana D. Tarakanova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Olga E. Semernik — Cand.Sci.(Med.), associate professor of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3769-8014. E-mail: semernick@mail.ru.

Alina A. Appoeva — Resident of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: appoeva_alinka@mail.ru.

Darya N. Ivanova — Resident of Department of neurology and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dariaivanova20@outlook.com.

Получено / Received: 05.02.2020

Принято к печати / Accepted: 25.02.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 618.39+618.2:618.36:618.29
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе «мать – плацента – плод» при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение

И.Г. Пелипенко, Т.Л. Боташева, Е.Ю. Лебеденко, А.Ф. Михельсон, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов

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

Цель: изучение характера сократительной активности матки, гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в маточных и плодовых сосудах и состояния плода до и после стандартного медикаментозного лечения и сочетанной терапии, предусматривающей дополнительное использование световой депривации. **Материал и методы:** обследованы 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 28 – 35 недель беременности. Из них 198 беременных, получавших стандартную терапию, и 196 женщин, получавших сочетанное со световой депривацией лечение. Группу контроля составили 153 женщины с физиологической беременностью. Использованы аппаратные методы для изучения сократительной активности матки и кардиоритма плода, методы иммуноферментного анализа для изучения экспрессии гормонов (АКТГ, кортизол, прогестерон, эстриол, плацентарный лактоген) в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче беременных. **Результаты:** угрожающие преждевременные роды сопровождаются повышением уровня генерализованной (двусторонней) маточной активности, снижением уровня мелатонина и повышением уровня гормонов стресса. После использования стандартной медикаментозной терапии отмечается подавление любых форм маточной активности, приводящей к ухудшению состояния плода у 30,2 % женщин, тогда как при сочетанной терапии повышается уровень мелатонина, снижается активность стресс-либерирующих подсистем материнского организма, возрастает уровень правосторонних маточных сокращений, способствующих поддержанию функциональной активности маточно-плацентарной «помпы», содействующей профилактике дистресса плода. **Выводы:** проведенные исследования свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при использовании световой депривации, как дополнительного метода при проведении токолиза у женщин с угрозой преждевременных родов.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, сократительная активность матки, световая депривация, мелатониновый обмен, гормональный статус, функциональная симметрия-асимметрия, доплерометрия, дистресс плода.

Для цитирования: Пелипенко И.Г., Боташева Т.Л., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):60-67. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Контактное лицо: Боташева Татьяна Леонидовна, t_botasheva@mail.ru.

The effect of light deprivation on functional processes in the system «mother – placenta – fetus» in case of threatening preterm birth and its clinical significance

I.G. Pelipenko, T.L. Botasheva, E.Yu. Lebedenko, A.F. Mikhelson, E.V. Zheleznyakova, O.P. Zavodnov

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

Objective: to study the nature of uterine contractile activity, hormonal status, melatonin metabolism, blood flow in the uterine and fetal vessels, and the state of the fetus wellbeing before and after standard drug treatment and combination therapy involving the additional use of light deprivation. **Materials and methods:** a total of 547 women with threatening preterm birth were examined at 28 – 35 weeks of pregnancy. Among these, 198 pregnant women received standard therapy and 196 women received combined treatment, medical along with light deprivation. The control group consisted of 153 women with physiological pregnancy. We used cardiotocography to study the contractile activity of the uterus and the fetal cardiac rhythm, enzyme-linked immunosorbent assay methods to study the expression of hormones (ACTH, cortisol, progesterone, estriol, placental lactogen) in the blood and 6-sulfatoxymelatonin in the urine of pregnant women. **Results:** threatening preterm labor is accompanied by an increase in the level of generalized (bilateral) uterine activity, a decrease in the level of melatonin and an increase in the level of stress hormones. After using standard drug therapy, there is a suppression of any form of uterine activity, which leads to a deterioration of the fetus state in 30,2% of women, while combined therapy increases the level of melatonin, decreases the activity of stress-liberating subsystems of the mother's body, and increases the level of right-sided uterine contractions that contribute to maintaining functional activity of the uteroplacental "pump", contributing to the prevention of fetal distress. **Conclusions:** the

studies indicate an improvement in the therapeutic effect with using light deprivation, as an additional method for tocolysis in women with the threat of premature birth.

Key words: threatening preterm delivery, contractile activity of the uterus, light deprivation, melatonin metabolism, hormonal status, functional symmetry-asymmetry, dopplerometry, fetal distress.

For citation: Pelipenko I.G., Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P. The effect of light deprivation on functional processes in the system "mother-placenta-fetus" in case of threatening preterm birth and its clinical significance. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):60-67. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Corresponding author: Botasheva Tatyana Leonidovna, t_botasheva@mail.ru..

Введение

Несмотря на большие научные и практические достижения в профилактике и лечении невынашивания беременности (НБ), до окончательного решения этой многогранной проблемы все еще далеко. Можно с полной уверенностью утверждать, что мнение Е. Дж. Квиллгена (1984) о причинах НБ («...хотя нам известно, что некоторые состояния матери и плода связаны с повышенным риском НБ, считать их причиной преждевременных родов было бы слишком самонадеянным, ведь мы не знаем даже причины своевременных родов») по-прежнему является актуальным. Подтверждением правоты цитаты автора является не меняющийся вопреки усилиям медиков всего мира, разработке дорогостоящего оборудования и соответствующих медикаментозных препаратов за последние 30 лет титр НБ (15 – 20 %), [1-5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что во время беременности имеется неоднородность маточной активности (МА) в правых и левых ее отделах: уровень МА выше в правых отделах на протяжении всего гестационного периода [6], что обусловлено анатомо-функциональной асимметрией (стереоизомерией) репродуктивной системы [7].

Между характером МА и динамикой со стороны родовых путей существует опосредованная связь: показано, что для возникновения дилатации шейки матки необходима двусторонняя симметричная форма МА, которая в процессе механогистерографического исследования обнаруживается одновременно на правых и левых отделах матки [6]. Именно эта форма МА по своей физиологической сути является изометрической и опосредует повышение внутриамниального давления и открытие шейки матки. В свою очередь, односторонняя (преимущественно правосторонняя) МА является изотонической и направлена на поддержание механического перемещения крови в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК) [6].

На характер МА значительное влияние оказывает соотношение центральных (латеральный поведенческий профиль асимметрий) и периферических (плацентарная латерализация) асимметрий маточно-плацентарного комплекса, что дополняет и расширяет исследования румынских авторов Думитру И., Ротару М., Теодореску-Эксарку И. (1981) о формировании в беременной матке особой региональной адаптационной системы, включающей в себя контрактильный аппарат матки и гемодина-

мические процессы в маточно-плацентарном сосудистом бассейне под названием «маточно-плацентарная помпа», функционирование которой направлено на поддержание оптимального уровня кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе [8].

Для коррекции патологических форм МА разработаны многочисленные методы, предусматривающие преимущественно так называемый фармакологический токолиз. Однако, учитывая приведенные данные о роли маточных контракций в функциональном обеспечении маточно-плацентарной «помпы», во многих случаях использования медикаментозного подавления маточной активности отмечается ухудшение состояния плода и развитие у него дистресса. В связи с этим, особый интерес приобретает поиск и разработка немедикаментозных методов избирательного подавления патологических форм маточной активности и профилактики угрожающего прерывания беременности. К их числу следует отнести темновую терапию, обеспечивающую условия полной или частичной световой депривации (СД) и сопровождающуюся повышением синтеза мелатонина [9]. Темновая терапия также способна оказывать успокаивающий седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, а также участвовать в организации и стабилизации циркадианных ритмов [10-16]. В основе темновой терапии лежит необходимость обеспечения для соответствующего пациента режима темноты/покоя: например, пребывание в темноте с 18 до 8 ч. утра каждую ночь в течение трех последовательных дней.

Именно мелатонину принадлежит важная роль в блокировании МА во время беременности и ее модулирование во время родов. Кроме того, мелатонин обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания, а также блокирует синтез гонадотропных гормонов [17,18]. Наиболее выраженная экспрессия этого эпифизарного гормона отмечается с 1-3 часа ночи [10], в связи с чем в светонасыщенные весенний и летний периоды года его продукция снижена [13]. Кроме того, наблюдения за слепыми животными и людьми в условиях полной световой депривации свидетельствуют о том, что продукция мелатонина у них выше, чем у зрячих, что должно сопровождаться более низким уровнем МА [19].

Цель исследования — изучение характера сократительной активности правых и левых отделов матки, гормонального профиля и мелатонинового обмена, кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса,

состояния плода при угрожающих преждевременных родах до и после стандартного медикаментозного лечения и сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации.

Материал и методы

Обследовано 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 33 – 36 недель беременности. Из них – 198 беременных, получавших стандартную терапию (I клиническая группа) и 196 женщин, получавших сочетанное с темновой терапией лечение (II группа). III группу контроля составили 153 женщины с физиологическим течением беременности (ФБ).

Критериями включения в I и II группы явились субъективные жалобы на боли внизу живота и поясничной области, наличие сократительной активности матки, подтвержденной механогистерографией; при ультразвуковом исследовании длина цервикального канала не менее 3 см, отсутствие укорочения шейки матки, обычная консистенция, зрелость шейки матки по шкале «Bishop» не превышала 3 баллов, отрицательный результат определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете.

К критериям исключения из клинических групп исследования были отнесены беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий, хромосомные aberrации и врожденные аномалии развития плода, врожденные пороки развития у женщин, декомпенсация экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий, а также нежелание женщин участвовать в исследовании.

Критериями включения в III группу являлись возрастной диапазон женщин 20 – 28 лет, одноплодная беременность с неосложненным ее течением, отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований.

Срочный токолиз (внутривенное капельное введение 4 мл гинипрала на 200 г физиологического раствора с одновременным трехкратным в/м введением дексаметазона с целью профилактики респираторного дистресса плода) проводили после исследования гормонального профиля, уровня мелатонина и регистрации маточной активности. У женщин I клинической группы проводили только срочный токолиз (медикаментозная терапия – МТ). У беременных II группы – срочный токолиз осуществляли в условиях специально оборудованной комнаты с ограничением естественного и искусственного освещения (сочетанная со световой депривацией терапия – СТ). В комнате со светоизоляцией использовалось при необходимости искусственное освещение не более 1,5 люмен.

В исследование были включены беременные, не получавшие ранее токолитическую, гормональную и антибактериальную терапии.

У всех пациенток до начала терапии и после ее окончания при помощи наружной кардиотокографии исследовали характер сократительной активности правых и левых отделов матки и кардиоритм плода (кардиотокограф «Сономед-200», Россия, ТУ №9442-042-31322051-2006). Результат распечатывался в виде отчета с учетом

«Критериев Доуса-Редмана». Кодифицировались четыре градации маточной активности: изолированные «правосторонние», «левосторонние», «двусторонние» контракции и «отсутствие сократительной активности матки».

Допплерометрическое исследование кровотока проводили с помощью дуплексного и триплексного ультразвукового сканирования на ультразвуковом аппарате «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия) с режимом ЦДК в левой и правой артериях матки, а также пуповинной и средней мозговой артериях плода. Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивали по классификации Медведева М.В. (2005) [20].

Гормональное исследование включало в себя определение уровня аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в сыворотке крови (твердофазный иммуноферментный анализ (анализатор «Пикон»), наборы реагентов «ACTH ELISA» (Biomerica, США); Кортизол-ИФА-БЕСТ (Х-3964), Россия). Взятие крови у родильниц проводилось натощак с 6.00 до 8.00 из локтевой вены. Обработка результатов проводилась автоматически при помощи компьютерной программы «Viktor-Wallak» (Финляндия). Концентрацию прогестерона в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «СтероидИФА-прогестерон» (Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для количественного определения концентрации эстриола в сыворотке крови использовали флюоресцентный иммунный анализ с использованием тест систем DELFIA Unconjugated Estriol (uE3), Финляндия. Количество плацентарного лактогена в негемолизированной сыворотке определялось иммуноферментным методом (набор реагентов «uE3 kit», (DELFLIA, Финляндия). Продукцию мелатонина определяли по уровню экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) иммуноферментным анализом с помощью набора ELISA, фирмы BUHLMANN, Германия.

Статистическая обработка данных для проверки нормальности распределений базировалась на применении критерия Шапиро-Уилка и критерия Гиря. В случае, когда изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, в качестве дескриптивных статистик использовались непараметрические методы (медиана и межквартильный размах).

Все количественные признаки в сравниваемых группах оценивались по медианам, с определением 25 % и 75 % процентилей (1 – 3 квартиль). Сравнение межгрупповых различий проводилось непараметрическим критерием Краскала-Уоллиса для независимых выборок и критерием U Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи входных переменных использовался непараметрический корреляционный анализ и многофакторный анализ «Деревья решений». Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5, EXCEL 2010, IBMSPSS 25.0.0.2.

Результаты

При анализе механогистерограмм в контрольной группе было выявлено очевидное неравенство симметричных отделов матки по уровню МА. У 75,4 % женщин преобладала односторонняя МА, у 24,6 % — МА не ре-

гистрировалась ($p = 0,0354$). В структуре односторонней МА у 83,2 % беременных доминировала правосторонняя МА и лишь в 16,8 % случаев — левосторонняя МА ($p = 0,0179$), что подтверждает существование качественных отличий механизмов, определяющих интенсивность контрактильной активности правых и левых отделов матки в норме.

При УПР ситуация была несколько иной: у подавляющего большинства женщин (75,4 %) регистрировалась двусторонняя генерализованная форма МА, сопровождавшаяся укорочением шейки матки ($p = 0,0196$) (рис. 1).

У 19,2 % женщин регистрировалась односторонняя (правосторонняя) МА ($p = 0,0321$), в 5,4 % случаев отмечалась МА слева ($p = 0,0295$).

В случае использования МТ отмечалось подавление всех видов маточной активности у 82,2 % женщин ($p = 0,0224$) (рис. 1), тогда как при СТ значительно возрастал удельный вес односторонней (правосторонней) МА у 70,4 % женщин ($p = 0,0114$) (рис. 2).

Анализ показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе позволил установить, что у беременных с УПР до проведения терапии доминировали

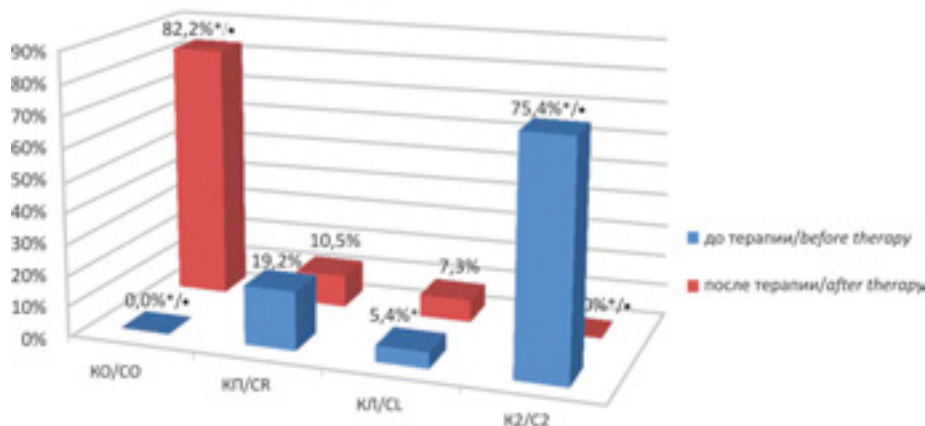


Рисунок 1. Особенности различных форм маточной активности до и после медикаментозной терапии.

Figure 1. Features of various forms of uterine activity before and after drug therapy.

Примечание: K0 — отсутствие контракций; KP — правосторонние контракции; KL — левосторонние контракции; K2 — двусторонние контракции; * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными формами маточной активности до или после терапии.

Notes: C0 — lack of contracting; CR — right-sided contracting; CL — left-sided contractions; C2 — bilateral contractions; * — statistically significant differences between different forms of uterine activity before or after therapy; • — statistically significant differences between the same forms of uterine activity before or after therapy.

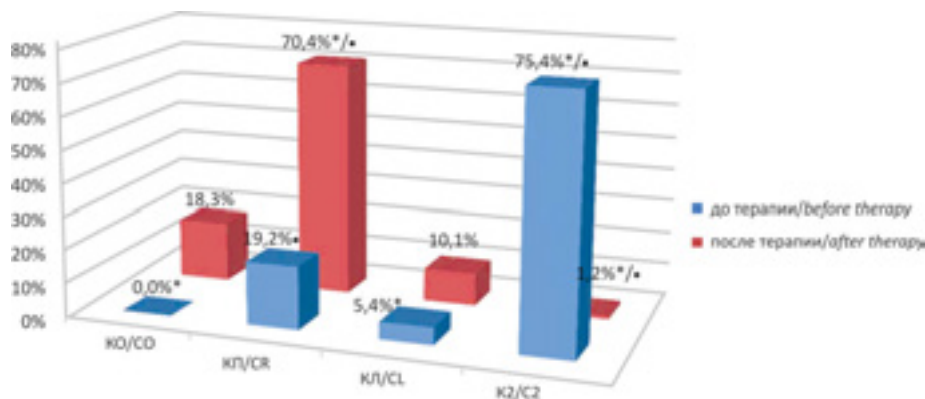


Рисунок 2. Особенности различных форм маточной активности до и после сочетанной терапии.

Figure 2. Features of various forms of uterine activity before and after combination therapy.

Примечание: K0 — отсутствие контракций; KP — правосторонние контракции; KL — левосторонние контракции; K2 — двусторонние контракции; * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными формами маточной активности до или после терапии.

Notes: C0 — lack of contracting; CR — right-sided contracting; CL — left-sided contractions; C2 — bilateral contractions; * — statistically significant differences between different forms of uterine activity before or after therapy; • — statistically significant differences between the same forms of uterine activity before or after therapy.

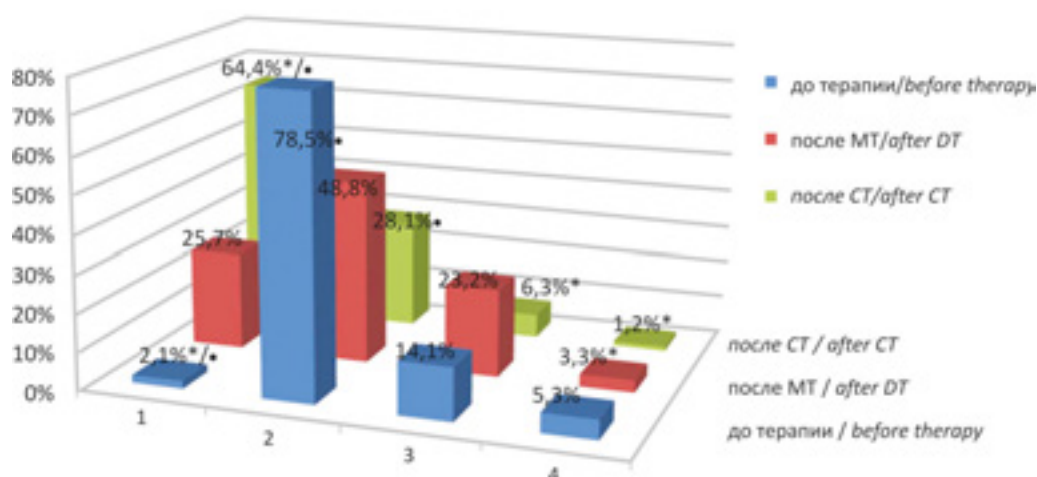


Рисунок 3. Степени выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от вида проводимой терапии.

Figure 3. Degrees of severity of blood flow disorders in the uteroplacental—fetal complex, depending on the type of therapy.

Примечание: 0 — нет нарушений гемодинамики; 1 — нарушение маточно—плацентарной гемодинамики; 2 — нарушение фетоплацентарной гемодинамики; 3 — нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики; 4 — нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики; МТ — медикаментозная терапия, СТ — сочетанная терапия; * — статистически значимые отличия между степенью выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в пределах одной группы до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными нарушениями кровотока в различных группах.

Notes: 0 — no hemodynamic disturbances; 1 — violation of uteroplacental hemodynamics; 2 — violation of fetoplacental hemodynamics; 3 — violation of uterine and fetoplacental hemodynamics; 4 — violation of uterine and fetoplacental hemodynamics; DT — drug therapy, CT — combined therapy; * — statistically significant differences between the severity of blood flow disorders in the uteroplacental-fetal complex within the same group before or after therapy (horizontal); • — statistically significant differences between the same blood flow disorders in different groups.

нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) у подавляющего большинства женщин (78,5 %) НМПК; в 14,1 % случаев отмечались нарушения фетоплацентарного кровотока (рис. 3).

После МТ отмечалось улучшение показателей кровотока в маточных артериях у 30,7 % женщин, однако регистрировалось так же значительное (почти в 2 раза) увеличение числа случаев с нарушениями фетальной гемодинамики. При СТ выявлено улучшение показателей маточно-плацентарной гемодинамики у 50,4 % женщин. Особый интерес представляет тот факт, что показатели фетальной гемодинамики так же значительно (более чем у половины пациенток с УПР, у которых до лечения регистрировались нарушения кровотока в пуповинной артерии) улучшились на фоне СТ. Это было подтверждено при анализе состояния кардиореспираторной системы плода по данным наружной КТГ: на кардиотохограмме плодов у беременных с УПР до терапии в 72,7 % случаев регистрировались проявления дистресса плода. При использовании МТ состояние плода улучшилось лишь в 58,8 % случаев, тогда как при СТ — в 88,4 % случаев.

Поскольку функциональный отклик на световую депривацию в значительной степени затрагивает активность эпифиза и гипоталамо-гипофизарных структур головного мозга на следующем этапе исследования изучали характер экспрессии мелатонина и особенности гормонального статуса женщин с УПР в зависимости от вида проводимой терапии.

При анализе экспрессии 6-сульфатоксимелатонина у женщин контрольной группы с ФБ уровень 6-оксисульфатмелатонина составил (79,7 [63,7 – 82,4] нг/мл) ($p =$

0,0248), тогда как у беременных с УПР этот показатель был значительно ниже и составил 53,6 [39,9 – 58,9] нг/мл ($p =$ 0,0342).

В зависимости от характера проводимой терапии было установлено, что при использовании МТ уровень 6-сульфатоксимелатонина статистически значимо не менялся. Он составил 63,1 [55,2 – 66,7] нг/мл ($p =$ 0,0623). В случае СТ отмечалось значительное (в 2 раза) увеличение экспрессии мелатонина 123,2 [115,1 – 127,5] нг/мл ($p =$ 0,0428).

В процессе изучения гормонов у пациенток I группы после курса стандартной терапии не обнаружено статистически значимого повышения плацентарного лактогена и эстриола, по сравнению с исходными показателями до лечения ($p =$ 0,0593 и $p =$ 0,0617), тогда как во II группе отмечалось увеличение уровня эстриола на 24,2 % ($p =$ 0,0478) и плацентарного лактогена на 28,1 % ($p =$ 0,0311), что свидетельствовало об улучшении гормонпродуцирующей функции плаценты. При исследовании уровня гормонов стресса (кортизола и АКТГ) на фоне проводимой СТ отмечалось снижение уровня АКТГ на 12,6 % ($p =$ 0,0425) и кортизола — на 15,3 % (0,0492), тогда как при сочетанной терапии в условиях СД уровень этих гормонов снизился более существенно (26,8 % и 35,4 % соответственно ($p =$ 0,0418 и $p =$ 0,0296)).

С целью изучения взаимосвязи показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена и характера МА был проведен корреляционный анализ. Обнаружено, что у женщин контрольной группы регистрировалась статистически значимая связь средней силы ($r =$ 0,6) между уровнями 6-сульфатоксимелатонина и прогестерона. У беременных с УПР в случае двусторонней маточной ак-

тивности регистрировались статистически значимые отрицательные связи ($r = -0,2$) между уровнем кортизола и прогестерона, ($r = -0,2$) между уровнем кортизола и плацентарного лактогена и положительная слабая связь ($r = 0,2$) между уровнем мелатонина и эстриола.

У женщин с односторонними (правосторонними) контракциями выявлены значимые слабые связи между уровнем мелатонина и АКТГ ($r = 0,3$) и АКТГ и эстриолом ($r = 0,3$). В случае левосторонней МА выявлена отрицательная связь средней силы между кортизолом и плацентарным лактогеном ($r = -0,6$).

После МТ отмечалось сохранение интеграции гормональных подсистем окружения со стресс-либерирующими подсистемами: при отсутствии МА — слабая положительная связь между уровнем мелатонина и кортизола ($r = 0,2$), при односторонней (правосторонней) МА — слабая отрицательная связь между уровнем АКТГ и плацентарного лактогена ($r = -0,3$) и слабая положительная связь между АКТГ и эстриолом ($r = 0,3$). При левосторонней МА выявлена отрицательная связь средней силы между уровнем АКТГ и эстриола ($r = -0,6$) и положительная корреляция средней силы между уровнем мелатонина и плацентарного лактогена ($r = 0,7$).

При использовании СТ у беременных с отсутствием МА выявлена значимая слабая положительная связь между уровнем мелатонина и эстриола ($r = 0,3$). В случае односторонней (правосторонней) МА выявлена статистически значимая слабая отрицательная связь между уровнем кортизола и прогестерона ($r = -0,2$) и значимая слабая положительная связь между уровнем кортизола и эстриола ($r = 0,2$). При левосторонней МА обнаружена значимая отрицательная связь средней силы между эстриолом и лактогеном ($r = -0,6$).

В процессе обработки данных с помощью многофакторного метода «Деревья решений» установлено, что чувствительность МТ составила 0,848, специфичность 0,731, тогда как при СТ чувствительность метода составила 0,978, специфичность — 0,943. Первые позиции в иерархии номализованной важности независимых переменных в отношении развития УПР как для группы МТ, так и СД занимали двусторонние маточные сокращения (100 %).

Представляет значительный интерес тот факт, что у 87,1 % женщин с УПР, получавших СТ, эпизоды среднесуточного времени сна были на 4,5 часа больше, чем у женщин с МТ, что в значительной мере повышает стрессоустойчивость женского организма и способствует нормализации функционального состояния беременных.

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при дополнительном использовании световой депривации как дополнительного метода в процессе проведения токолиза у женщин с угрозой преждевременных родов. По-видимому, световая депривация, лежащая в основе темновой терапии, с одной стороны, способствует изменению порогов чувствительности рецепторов матки к используемым токолитическим препаратам. С другой стороны, световая депривация способствует повышению синтеза мелатонина, который, являясь антагонистом гонадотропных гормонов и окситоцина,

через усиление процессов центральных и периферических асимметрий, опосредует подавление двусторонних изометрических форм маточной активности и повышает активацию изотонических правосторонних сокращений. В отличие от стандартного токолиза, при котором происходит подавление любых форм маточной активности и, возможно, ухудшение состояния плода, правосторонняя асимметричная маточная активность способствует функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в кателидоны плаценты и поддержанию оптимального уровня кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Сочетанное медикаментозное воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток миометрия, а также блокирование кальциевых каналов в миометрии приводит к изменению характера афферентации из матки. Световая депривация позволяет ограничить поступление световых импульсов через сетчатку глаза и уменьшает процессы возбуждения в затылочной коре и лимбико-диэнцефальной зоне, что сопровождается снижением активности стресс-либерирующих структур мозга и так же способствует усилению межполушарной асимметрии.

В случае медикаментозного воздействия отсутствует возможность прекращения воздействия внешнего стрессора (света) на кору и подкорковые структуры головного мозга, поэтому реализуется, в основном, периферический (медикаментозно обусловленный) механизм блокирования маточной активности и, вместе с ней, маточно-плацентарной помпы, что сопровождается ухудшением состояния плода.

Мелатонин, по-видимому, выполняет роль функционального «триггера» в активации и блокировании центральных и периферических механизмов, опосредующих маточную активность. Немаловажное значение имеет изменение характера суточного цикла «сон – бодрствование» в достижении лечебного эффекта при использовании СТ.

Выводы

1. Для физиологической беременности наиболее характерна маточная активность правых отделов, выполняющая роль физиологического «поршня» в поддержании оптимального уровня кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса.
2. Для беременных с угрожающими преждевременными родами наиболее характерна двусторонняя маточная активность, способствующая повышению внутриамниального давления и динамике со стороны шейки матки.
3. Стандартная медикаментозная терапия способствует подавлению сократительного аппарата матки, что в некоторых случаях сопровождается ухудшением функционального состояния плода.
4. Для сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации, характерно усиление асимметрии функциональных процессов в миометрии, сопровождающееся повышением титра правосторонних маточных сокращений, которые поддерживают функционирование маточно-плацентарной «помпы», обеспечивающей оптимальный уровень маточно-плацентарно-плодового кровотока, и про-

филактируют возникновение постмедикаментозного дистресса плода.

5. Для женщин с угрожающими преждевременными родами характерна менее выраженная экспрессия 6-оксисульфатмелатонина, по сравнению с физиологическим течением беременности.
6. Корреляционные плеяды, выявленные в процессе корреляционного анализа, свидетельствуют, что для женщин с УПР характерны положительные и отрицательные корреляции мелатонина и гормонов стресса с половыми гормонами (независимо от вида маточной активности). При проведении медикаментозной

терапии интеграция между мелатонином, гормонами стресса и половыми гормонами сохраняется, тогда как при сочетанной терапии уровень стрессированности значительно снижается.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. — Москва: Медицинское информационное агентство; 2011.
2. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. — Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия v. 2.0*. — М.; 2017.
4. Баев О.Р., Дикке Г.Б., Дмитриев Д.В., Долеханова Э.Р., Енькова Е.В., и др. *Акушерство и гинекология: методические рекомендации*. — М: Группа Ремедиум; 2017.
5. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №6. — С. 141. eLIBRARY ID: 36871058
6. Боташева Т.Л., Григорянц А.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Прогностическая значимость различных форм контрактильной активности матки при дискоординации родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №3. — С.35. eLIBRARY ID: 35166848
7. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Ганиковская Ю.В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать - плацента - плод» на метаболический гомеостаз при беременности. // *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. — 2018. — №4(231). — С.63-70. eLIBRARY ID: 37024359
8. Думитру И., Мэйканеску-Джорджеску М., Ротару М., Теодореску-Эскарку И. и др. *Физиология и патофизиология воспроизводства человека*. — Бухарест; 1981.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Энергетическая физиология мозга*. — М.:Издательство «Антидор»; 2003.
10. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. *Световой режим Севера и возрастная патология*. — Петрозаводск: Петро-Пресс; 2012.
11. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В., Борисенков М.Ф., Попович И.Г., и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы. // *Вопросы онкологии*. — 2013. — Т.59, №3. — С. 302-313. eLIBRARY ID: 20292105
12. Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Счастный Е.Д. Хронотерапия аффективных расстройств. // *Лечащий врач : мед. науч.-практ. журн.* — 2015. — №5. — С. 29-33. eLIBRARY ID: 23405441
13. Анисимов В.Н. Свет, старение и рак. // *Природа*. — 2018. — №6(1234). — С.19-22. eLIBRARY ID: 35102693
14. Анисимов В.Н. Световой десинхроноз и здоровье. // *Светотехника*. — 2019. — №1. — С.30-38. eLIBRARY ID: 37003772

REFERENCES

1. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: A Guide for Practitioners*. Moscow: Medical News Agency; 2011. (In Russ.)
2. Saveleva G.M., Serov V.N., Suhikh G.T. *Obstetrics and Gynecology. Clinical recommendations*. Moscow: GeOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
3. Radzinsky V.E. *Obstetric aggression. v. 2.0*. Moscow; 2017. (In Russ.)
4. Baev O.R., Dikke G.B., Dmitriev D.V., Doletkhanova E.R., Enkova E.V., et al. *Obstetrics and gynecology: guidelines*. Moscow: Remedium Group; 2017. (In Russ.)
5. Samigullina A.E., Kushubekova A.K. Analysis of frequency and structure of non-breaking pregnancy. *Modern problems of science and education*. 2018;6:141. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36871058
6. Botasheva T.L., Grigoryants A.A., Avrutskaya V.V., Krukier I.I., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V. Prognostic significance of various forms of contractive uterine activity in discoordination of labour in women with diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2018;3:35. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35166848
7. Paliyeva N.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Ganikovskaya Y.V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother — placenta — fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *Bulletin of the Adyghe State University. A series of natural-mathematical sciences*. 2018;4(231):63-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37024359
8. Dumitru I., Meikanescu-Georgescu M., Rotaru M., Theodorescu-Escarco I. et al. *Physiology and pathophysiology of human reproduction*. Bucharest; 1981. (In Russ.)
9. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energy physiology of the brain*. Moscow: Publishing house "Antidor"; 2003. (In Russ.)
10. Vinogradova I.A., Anisimov V.N. *Light mode of the North and age-related pathology*. Petrozavodsk: Petro-Press; 2012. (In Russ.)
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Borisenkov M.F., Popovich I.G., et al. The light desynchronization and the risk of cancer in humans: the state of the problem. *Problems in oncology*. 2013;59(3):302-313. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20292105
12. Simutkin G.G., Bohan N.A., Schastny E.D. Chronotherapy of affective disorders. // *The attending physician: honey. scientific-practical journal*. 2015;5:29-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23405441
13. Anisimov V.N. Light, Aging, and Cancer. *Nature*. 2018;6(1234):19-22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35102693
14. Anisimov V.N. Light desynchronization and health. *Lighting engineering*. 2019;1:31-38. eLIBRARY ID: 37003772
15. Barbini B., Benedetti F., Colombo C., Dotoli D., Bernasconi

15. Barbini B., Benedetti F., Colombo C., Dotoli D., Bernasconi A., et al. Dark therapy for mania: a pilot study. // *Bipolar Disord.* — 2005. — Vol.7 (1). — P.98-101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00166.x>
16. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* 2-nd rev. ed. — Basel: Karger; 2013.
17. Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода. // *Медицинский вестник Юга России.* — 2018. — Т.9, №3. — С.70-76. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76>
18. Хишкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Антонова Е.П., Морозов А.В. Циркадианные ритмы активности антиоксидантных ферментов у молодых и взрослых крыс в условиях световой депривации. // *Успехи геронтологии.* — 2018. — Т.31, №2. — С.211-222. eLIBRARY ID: 35001441
19. Chen Y-C, Sheen J-M, Tiao M-M, Tain Y-L, Huang L-T. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. // *J. Mol. Sci.* — 2013. — Vol.14. — P. 5380-5401. <https://doi.org/10.3390/ijms14035380>
20. *Пrenатальная эхография. Практическое руководство.* Под ред. Медведева М.В. — М.: Реальное Время; 2005.
- A, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. // *Bipolar Disord.* 2005;7(1):98-101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00166.x>
16. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* 2-nd rev. ed. — Basel: Karger; 2013.
17. Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'eva V.V., Zavadnov O.P., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V. Seasonal periodicity of melatonin exchange and hormonal status of pregnant women in dependence on fetus sex. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(3):70-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76>
18. Hizhkin E.A., Ilyukha V.A., Vinogradova I.A., Antonova E.P., Morozov A.V. Circadian rhythms of antioxidant enzyme's activity in young and adult rats under light deprivation conditions. *The successes of gerontology.* 2018;31(2):211-222. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35001441
19. Chen Y-C, Sheen J-M, Tiao M-M, Tain Y-L, Huang L-T. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. // *J. Mol. Sci.* 2013;14:5380-5401. <https://doi.org/10.3390/ijms14035380>
20. Medvedev M.V. ed. *Prenatal'naya ekhografiya. Prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: Real Time; 2005. (In Russ.).

Информация об авторах

Пелипенко Ирина Григорьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2714-6179. E-mail: rim.cesar@yandex.ru.

Боташева Татьяна Леонидовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Михельсон Александр Феликсович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6792-0982 E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Железнякова Елена Васильевна — к.м.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4496-6387. E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru.

Заводнов Олег Павлович — к.б.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9555-2267. E-mail: ozz2007@mail.ru.

Information about the authors

Irina G. Pelipenko — graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2714-6179. E-mail: rim.cesar@yandex.ru.

Tatyana L. Botasheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Elizaveta Yu. Lebedenko — Dr. Sci. (Med.), associate Professor, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Alexander F. Mikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6792-0982 E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Elena V. Zheleznyakova — Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4496-6387 E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru.

Oleg P. Zavadnov — Dr. Sci. (Bio.), Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9555-2267 E-mail: ozz2007@mail.ru..

Получено / Received: 14.02.2020

Принято к печати / Accepted: 19.02.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-097:615.37

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Взаимосвязь эффекта иммуноглобулинотерапии и функциональных потенций клеточного звена иммунной системы при Х-сцепленной агаммаглобулинемии

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Д.И. Данилова

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

Цель: оценить эффективность внутривенных иммуноглобулинов при Х-сцепленной агаммаглобулинемии, выявить изменения клеточного звена врожденного и адаптивного иммунного ответа, сопряженные с недостаточным эффектом заместительной терапии. **Материалы и методы:** под динамическим наблюдением находились 12 пациентов с Х-АГГ. Генетический дефект ВТК подтвержден с использованием технологии секвенирования нового поколения. После верификации диагноза пациенты получали заместительную терапию ВВИГ в дозе насыщения и далее в поддерживающей дозе. Представлены данные проспективного наблюдения в течение полного года регулярной ВВИГ-терапии с оценкой тяжести течения заболевания, ежемесячного контроля претрансфузионного уровня IgG и определением количественных и функциональных параметров компонентов адаптивного и врожденного иммунного ответа каждые три месяца. **Результаты:** регулярная заместительная терапия способствовала снижению частоты обострений очагов хронической инфекции, уменьшению кратности и продолжительности применения антибактериальной терапии, однако в 30 % случаев частота обострений оставалась высокой, а курсы применения антибиотиков превышали стандартные вдвое. Сопоставительный анализ параметров иммунной системы показал, что при меньшем эффекте ВВИГ менее значимы, чем в группе сравнения, функциональные потенции Т-эффекторов и в большей степени угнетены свойства нейтрофилов и натуральных киллеров. **Заключение:** взаимосвязь между тяжестью клинической манифестации Х-АГГ на фоне заместительной терапии и сохранностью функциональных потенций клеточных компонентов иммунной системы дает основание для возможной комбинации ВВИГ-терапии с препаратами, влияющими на свойства клеточных элементов иммунной системы.

Ключевые слова: Х-сцепленная агаммаглобулинемия; заместительная терапия ВВИГ.

Для цитирования: Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Д.И. Данилова Взаимосвязь эффекта иммуноглобулинотерапии и функциональных потенций клеточного звена иммунной системы при Х-сцепленной агаммаглобулинемии. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):68-72. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Контактное лицо: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

The relationship between the effect of immunoglobulin therapy and the functional potencies of the cellular link of the immune system in X-linked agammaglobulinemia

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, D.I. Danilova

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

Objective: to evaluate the effectiveness of intravenous immunoglobulins in X-linked agammaglobulinemia, to identify changes in the cellular link of the innate and adaptive immune response associated with an insufficient effect of replacement therapy. **Materials and methods:** 12 patients with X-AGH were under dynamic observation. BTK genetic defect confirmed using next generation sequencing technology. After verification of the diagnosis, patients received IVIG replacement therapy at a saturation dose and then at a maintenance dose. The data of prospective observation for a full year of regular IVIG therapy with an assessment of the severity of the disease, monthly monitoring of the pre-transfusion IgG level and determination of the quantitative and functional parameters of the components of the adaptive and innate immune response every three months are presented. **Results:** regular replacement therapy contributed to a decrease in the frequency of exacerbations of foci of chronic infection, a decrease in the frequency and duration of antibiotic therapy, however, in 30 % of cases, the frequency of exacerbations remained high, and antibiotic courses were doubled than the standard ones. A comparative analysis of the parameters of the immune system showed that with a smaller effect of IVIG, the functional potentials of T-effectors are less significant than in the comparison group and the properties of neutrophils and natural killers are more inhibited. **Summary:** the relationship between the severity of the clinical manifestation of XLA on the background of replacement therapy and the preservation of the functional potencies of the cellular components of the immune system provides the basis for a possible combination of IVIG therapy with drugs that affect the properties of cellular elements of the immune system.

Keywords: X-linked agammaglobulinemia; IVIG replacement therapy.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I. The relationship between the effect of immunoglobulin therapy and the functional potencies of the cellular link of the immune system in X-linked agammaglobulinemia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):68-72. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Введение

Генетический дефект антителообразования — отправная точка становления и развития направления иммунологии, посвященного первичным иммунодефицитам (ПИД). Менее чем за сто лет пройден путь от описания единичного клинического случая [1] до создания классификации, в последней редакции которой представлены данные о 416 генетических ошибках иммунной системы, приводящих к формированию заболеваний, связанных с нарушением клеточного, гуморального звена, врожденного иммунитета, дисрегуляции [2]. Доминирующее положение в количественном преломлении занимают дефекты продукции антител, именно для данного варианта ПИД существует достаточно простой метод лабораторной верификации а(гипо)гаммаглобулинемии, разработана патогенетическая коррекция посредством заместительной терапии иммуноглобулинами [2,3]. Одним из вариантов заболеваний, связанных с врожденными ошибками иммунитета, приводящими к нарушению антителообразования, является X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-АГГ). Угнетение антителопродукции при X-АГГ связано с дефектом гена, кодирующего формирование полноценных В-клеток из их предшественников в костном мозге. Несмотря на существенный прорыв в ведении пациентов с X-АГГ по-прежнему актуальна проблема контроля очагов инфекций и полного купирования клинической манифестации заболевания [4,5]. Данные литературы согласуются с результатами нашего клинко-иммунологического мониторинга больных с X-АГГ, которые отчетливо подтверждают неоднозначность эффекта регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами и служат основанием для определения цели настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность внутривенных иммуноглобулинов при X-сцепленной агаммаглобулинемии, выявить изменения клеточного звена врожденного и адаптивного иммунного ответа, сопряженные с недостаточным эффектом заместительной терапии.

Материалы и методы

Представлены данные динамического наблюдения за 12 пациентами с X-АГГ. Средний возраст $19,8 \pm 5,9$ лет; возраст манифестации клинических проявлений $1,0 \pm 0,5$ лет; возраст подтверждения диагноза $8,6 \pm 3,4$ лет, задержка его верификации $7,0 \pm 3,2$ лет. Диагноз X-АГГ был поставлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена [6]

и подтвержден обнаружением генетического дефекта *btik* и / или характерным семейным анамнезом. Генетический дефект выявляли с использованием секвенирования нового поколения (NGS) методом парно-концевого чтения. Клиническая релевантность вариантов генетических дефектов оценивалась с использованием базы данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), содержащей сведения об известных заболеваниях с генетическим компонентом и ответственных за их развитие генах. Исследование проводилось в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед».

Все пациенты после верификации диагноза получали лечение в виде заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. На начальном этапе — в дозе насыщения, которая составляла 0,8 г/кг массы. После достижения в течение 3-х месяцев уровня IgG не менее 8 г/л перед каждой инфузией проводилась поддерживающая терапия (0,4 г ВВИГ на 1 кг массы тела) каждый месяц [6]. В исследовании представлены результаты проспективного наблюдения в течение полного года регулярной терапии ВВИГ с оценкой тяжести заболевания на основании данных о частоте острых респираторных инфекций, о развитии осложнений или их отсутствии, о частоте формирования обострений очагов хронических инфекций при регулярном (1 раз в месяц) контроле претрансфузионного уровня IgG. Кроме этого, представлены результаты оценки параметров иммунной системы пациентов по истечении года терапии. Количественные и функциональные характеристики лимфоцитов и моноцитов периферической крови осуществляли методом проточной цитофлюориметрии (FC 500, Beckman Coulter) при использовании соответствующих наборов моноклональных антител. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G определяли методом радиальной иммунодиффузии. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по способности к генерации этими клетками активных форм кислорода в НСТ-тесте со спектрофотометрическим учетом результатов [7]. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и R (версия 3.2, Austria). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлены как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью теста Манна-Уитни. Средние уровни в группах сравнивались с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Секвенирование гена ВТК у обследованной группы больных выявило следующие мутации, ассоциированные с Х-АГТ: p.Arg520Gln, p.594Gly>Arg, p.Arg562Pro, p.Gln497*, p.Gln497*, p.Trp124* [8]. Клиническая манифестация первичной агаммаглобулинемии в 32 % случаев пришлось на первый год жизни в виде фимоза в два месяца (8 %), острого бронхита в 6 и 9 месяцев (16 %), пневмонии в 10 месяцев (8 %). У 68 % пациентов генетический дефект проявился по завершении грудного вскармливания, на втором году жизни. В дальнейшем клиническая верификация состояла в частых ОРВИ затяжного течения, приводящих в своем большинстве к осложнениям в виде отитов, бронхитов, синуситов. Таким образом, до верификации Х-АГТ в качестве основного диагноза у всех пациентов отмечены классические проявления агаммаглобулинемии в виде хронического бронхита с частыми обострениями. В четверти процентов случаев следствием обострений явилось развитие пневмоний. У каждого в анамнезе отмечены неоднократные отиты и синуситы. Кроме этого, в 16 % случаев фиксировалась нейтроинфекция, в 8 % — флегмона орбиты, у 16 % пациентов регистрировался рецидивирующий фурункулез, у 24 % — стрептодермии, у 8 % — энтероколит из-за патологической микробной контаминации кишечника. С течением времени даже при относительно благоприятном исходном состоянии в отсутствие иммуноглобулинолечения, замещающей генетический дефект антителообразования, развивалась все более тяжелая клиническая манифестация. Инфекционные процессы отличались торпидностью к стандартным схемам антибактериальной терапии, приводили к формированию очагов хронической инфекции и необратимых изменений в органах. Как уже отмечалось выше, из-за задержки в постановке диагноза, в среднем к 6 – 7 годам жизни рецидивы хронических инфекций достигали 8 – 10 раз в год у каждого из наблюдаемых. Клиническая верификация инфекционных процессов отличалась затяжным рецидивирующим течением при отсутствии признаков интоксикации, адекватным тяжести состояния. Основным средством лечения в этот период была антибиотикотерапия с превышением стандартных курсов, как правило, вдвое, а в 68 % случаев хотя бы однократно применялся парентеральный способ. Практически всем пациентам для достижения ремиссии требовалась комбинация антибактериальных средств.

Клиническая характеристика пациентов в течение года регулярной терапии ВВИГ (ежемесячно, в поддерживающей дозе) продемонстрировала заметное улучшение качества жизни, снижение частоты обострений, уменьшение кратности и продолжительности применения антибиотиков. Средняя частота обострений очагов хронических инфекций в год составила $2,8 \pm 1,8$. Особенно следует отметить тот факт, что не было зафиксировано ни одного случая пневмонии, менингита либо другого варианта тяжелых инфекционных процессов, а госпитализации осуществлялись только плановые, для обеспечения заместительной терапии. Важно подчеркнуть, что потребность антибактериальной терапии в условиях развития инфекционных процессов оставалась, но в большинстве случаев (70 %) это были общепринятые стандартные курсы. В то же время, несмотря на общую тенденцию снижения частоты, тяжести,

длительности инфекционных проявлений и сроков приема антибиотиков, у трети пациентов из группы наблюдения эффект заместительной терапии был не столь очевиден. У этих больных частота обострений очагов хронических инфекций варьировала от 4-х до 7-ми раз в течение года наблюдения. Курсы применения антибиотиков для купирования инфекций превышали стандартные сроки вдвое. В связи с тем что условия организации заместительной терапии были соблюдены у всех больных, претрансфузионный уровень IgG у каждого из них не опускался ниже 7,5 г/л, представилось интересным сопоставить изменения всех изученных параметров иммунной системы в подгруппах, различающихся по эффективности патогенетического лечения.

Анализ параметров адаптивного иммунного ответа показал, что у пациентов обеих групп наблюдения, вне зависимости от степени выраженности инфекционной манифестации Х-АГТ в течение года, средний уровень сыровоточных иммуноглобулинов статистически не отличался (в группе с большим эффектом IgG 8.5 [8,11] г/л; при меньшей эффективности IgG 9 [8,1; 10] г/л, $p = 0.9$). Следует особо подчеркнуть, что средние значения Ig класса G соответствовали требованиям проведения заместительной терапии и подтверждали ее эффективность с точки зрения насыщения компонентами гуморальной адаптивной защиты до уровня практически здоровых ($11,6 \pm 3,6$ г/л). Также нами не зарегистрированы отличия между группами и в таких показателях клеточного звена адаптивного иммунитета, как общее количество Т-лимфоцитов ($CD3+ 75[72; 83] \%$ и $79[73; 80] \%$, $p = 0.71$), число Т-клеток, экспрессирующих рецепторы для восприятия ИЛ-2 ($CD3+CD4+CD25+ 2.4[1.7; 3.5] \%$ и $2.6[1.8; 3.4] \%$, $p = 0.9$), количество регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4+CD25+Foxp3+ 1.3[1.1; 1.5] \%$ и $1.65[1; 2] \%$, $p = 0.9$). Нет отличий между группами пациентов с разной эффективностью иммуноглобулинолечения и в субпопуляционном распределении Т-клеток: $CD3+CD4+ 37[30; 45] \%$ и $34[28; 35] \%$, $p = 0.6$; $CD3+CD8+ 38[35; 44] \%$ и $40[35; 40.5] \%$, $p = 0.5$. Статистически подтвержденное расхождение между группами связано с показателями, отражающими функциональные потенции Т-эффекторов. Так, при меньшем эффекте ВВИГ выявлено снижение количества $CD8+ Т$ -лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR ($5.2[2.4; 7.8] \%$) по отношению к группе сравнения ($7.3[4.1; 13] \%$, $p = 0.03$). Кроме того, выявлено снижение функциональной активности Т-эффекторов, отразившееся в меньшем количестве $CD3+CD8+$ -лимфоцитов, содержащих цитолитически активные гранулы Гранзима В, у пациентов с менее значимым эффектом заместительной терапии ($21[18; 32] \%$ и $30[25; 37] \%$, $p = 0.01$, соответственно).

Достаточно интересны результаты сопоставительной характеристики клеточного компонента реакций врожденного иммунного ответа. Так, не зарегистрировано достоверных различий в количестве моноцитов, экспрессирующих такие паттернраспознающие структуры, как TLR2 и TLR4. Также нет разницы и в числе циркулирующих в периферическом кровотоке лимфоцитов врожденного иммунитета. В то же время отмечены расхождения между группами, связанные с функциональными свойствами клеток. В частности, при неполной клинической эффективности заместительной терапии по сравнению с более эффективными результатами задокументировано ослабление кислородпродуцирующей активности ней-

трофилов, что подтверждают средние значения спонтанного НСТ-теста. Кроме того, следует отметить снижение количества цитолитически активных натуральных киллеров, содержащих внутриклеточный ГрнзИм В, у пациентов с менее эффективными результатами иммуноглобулинотерапии в сопоставлении с данными пациентов с лучшим терапевтическим эффектом ВВИГ (табл. 1).

Обсуждение

Динамическое наблюдение за пациентами с установленным и впервые, в процессе формирования регистра ПИД, выявленным диагнозом Х-АГГ, служит бесспорным подтверждением того факта, что эти нозологии не столь редки, как принято считать в практическом здравоохранении. Значимость заместительной терапии при ПИД гуморального звена бесспорна. В то же время представленные данные согласуются с мировыми исследованиями, где показано, что не во всех случаях ее применение приводит к нивелированию клинической манифестации первичного дефекта антителопродукции [9,10]. Сопоставительный анализ функциональных и количественных показателей клеточных компонентов иммунной защиты в группах пациентов с различной эффективностью заместительной терапии Х-АГГ подтвердил предположение, что замещение недостающего компонента адаптивной защиты не приводит к полному восстановлению всей системы иммунного реагирования, определенная роль принадлежит и другим звеньям иммунной системы. Представленные данные дают основание полагать, что недостаточная, с клинической точки зрения, эффективность стандартной заместительной терапии Х-АГГ может быть связана с угнетением

кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, снижением цитолитических свойств лимфоцитов врожденного иммунного ответа — натуральных киллеров. Участие клеточного компонента адаптивного иммунитета проявляется большей активацией функциональных потенциалов Т-эффекторов при большей эффективности лечения иммуноглобулинами.

Заключение

Результаты исследования обосновывают необходимость постоянного мониторинга не только клинического течения Х-АГГ и уровня сывороточных иммуноглобулинов, но и Т-клеточного звена адаптивного иммунитета, показателей врожденного иммунитета. Характер изменений в виде менее значимой активации функциональных потенциалов Т-эффекторов, угнетении свойств клеток врожденного иммунитета связан с неполной эффективностью заместительной терапии Х-АГГ. Зависимость между степенью инфекционной манифестации на фоне заместительной терапии и степенью сохранности функциональных свойств компонентов врожденного иммунитета служит основанием предположения о повышении эффективности заместительной терапии посредством дополнительного воздействия на клеточное звено иммунной системы.

Исследование проведено в рамках государственного задания на выполнение прикладных научных исследований, № Госрегистрации: АААА-А18-118013090213-5.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица / Table 1.

Характеристика клеток врожденного иммунного ответа в группах пациентов с различной эффективностью иммуноглобулинотерапии Х-АГГ
Characterization of cells of the innate immune response with different efficacy of immunoglobulin therapy XLA

Показатели <i>Indicators</i>	Более эффективная <i>More effective</i>	Менее эффективная <i>Less effective</i>	p
Спонтанная кислородпродуцирующая активность нейтрофилов (НСТ сп) <i>Spontaneous oxygen producing activity of neutrophils (NBT sp)</i>	101[98;104]	88[85;93] *	0.0001
Натуральные киллеры <i>Natural killers</i> CD3-CD16+, %	8[6;12]	5[4;10]	0.06
Цитолитически активные натуральные киллеры <i>Cytolytically active natural killers</i> CD3-CD16+Gr, %	6[4;8]	3[2;5] *	0.002
Моноциты, экспрессирующие TLR2 <i>Monocytes expressing TLR2</i> CD14+CD282+, %	80[72;85]	67[65;78.5]	0.06
Моноциты, экспрессирующие TLR4 <i>Monocytes expressing TLR4</i> CD14+CD284+, %	23[20;33]	16.5[13;21.5]	0.4

Примечание: * — уровень статистической значимости принимался при значении $p < 0.05$. Данные представлены в виде Me [Q25;Q75].

Note: * — the level of statistical significance was taken at a value of $p < 0.05$. Data are presented as Me [Q25; Q75].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. // *Pediatrics*. – 1952. – Т.9, V. 6. – P.722-728.
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. // *J Clin Immunol*. – 2020. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
3. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пашенков М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии // *Росс. Аллергол. Журн.* -2018. – Т. 15, № 9. – С. 17-26. eLIBRARY ID: 36285920
4. Shillitoe B., Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. // *Clinical Immunology*. -2017. – 183. – P. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.008>
5. Szyakina L., Andreeva I., Antonova E., Kharitonova M. Effect of replacement therapy on the T-cell function in patients with primary agammaglobulinemia // *Journal of Clinical Immunology*. – 2014. – V. 34 (6). – P. 696-747. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0065-9>
6. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации. – М.: Фармус Принт Медиа; 2015.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
8. Qin X., Jiang L.-P., Tang X.-M. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients // *World J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 273-277. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0400-x>
9. Bryan B.A., Battersby A., Shillitoe B.M.J., Barge D., Bourne H., et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK // *J. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 9. – N 36. – P.472-479. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0284-3>
10. Baumann U., Miescher S., Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough? // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – N 178. – P.83-85. <https://doi.org/10.1111/cei.12521>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Андреева Ирина Ивановна — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Данилова Дарья Игоревна — аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9521-1403. E-mail: krolevets.darya@gmail.com.

REFERENCES

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-728.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
3. Latysheva E.A., Latysheva T.V., Pashchenkov M.V. Primary immunodeficiencies in adults - an analysis of the register of the Institute of Immunology. *Russian Allergological Journal*. 2018;15(9):17-26. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36285920
4. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. *Clinical Immunology*. 2017;183:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.008>
5. Szyakina L., Andreeva I., Antonova E., Kharitonova M. Effect of replacement therapy on the T-cell function in patients with primary agammaglobulinemia. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;34(6):696-747. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0065-9>
6. Khaitov R.M., Ilyina N.I. *Clinical immunology and allergology: federal clinical guidelines*. Moscow: Farmus Print Media; 2015. (In Russ.).
7. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarin A.A. *Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
8. Qin X, Jiang L.-P, Tang X.-M. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients. *World J. Pediatr*. 2013;9(3):273-277. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0400-x>
9. Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BMJ, Barge D, Bourne H, et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK. *J. Clin. Immunol*. 2016;9(36):472-479. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0284-3>
10. Baumann U, Miescher S, Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough? *Clin. Exp. Immunol*. 2014;178:83-85. <https://doi.org/10.1111/cei.12521>

Information about the authors

Lyudmila P. Szyakina — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Irina I. Andreeva — Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Daria I. Danilova — graduate student of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9521-1403. Email: krolevets.darya@gmail.com.

Получено / Received: 28.02.2020

Принято к печати / Accepted: 5.03.2020

© Дарьин Е.В., 2020

УДК: 616.89

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-73-80

Клиническая характеристика несовершеннолетних пациентов женского общепсихиатрического отделения № 6 ГБУЗ «Специализированная психоневрологическая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Е.В. Дарьин

*Специализированная психоневрологическая больница, пос. Заречный,
Краснодарский край, Россия*

Целью работы является описание структуры психопатологии несовершеннолетних пациенток, получавших лечение в условиях стационара. Изучены стационарные медицинские карты 39 несовершеннолетних пациенток, поступивших на лечение за 2018 г. в женское общепсихиатрическое отделение № 6 ГБУЗ «Специализированная психоневрологическая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. Полученные в результате исследования данные о нозологической принадлежности стационарного контингента пациентов подросткового возраста, эпидемиологических, клинических и социальных факторах могут быть полезны для проведения дальнейших сравнительных исследований с последующим научным обоснованием предложений по оптимизации организации оказания детям и подросткам психиатрической стационарной помощи с целью улучшения ее качества.

Ключевые слова: несовершеннолетние, психически больные, аспекты формирования, клинические факторы риска, краткое сообщение.

Для цитирования: Дарьин Е.В. Клиническая характеристика несовершеннолетних пациентов женского общепсихиатрического отделения № 6 ГБУЗ «Специализированная психоневрологическая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):73-80. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-73-80

Для корреспонденции: Евгений Владимирович Дарьин, darineugene@gmail.com.

Clinical characteristics of minors patients of female psychiatric department № 6 of «Specialized neuropsychiatric hospital» of the Ministry of health of the Krasnodar region

E.V. Darin

Specialized neuropsychiatric hospital, pos. Zarechny, Krasnodar region, Russia

The aim of the work is to describe the structure of the psychopathology of minor patients treated in a hospital. Inpatient medical records of 39 minor patients who were admitted for treatment in 2018 to the women's general psychiatric department No. 6 of the «Specialized Psychoneurological Hospital of the Ministry of Health» of the Krasnodar Territory were examined. The data obtained as a result of the study on the nosological affiliation of the inpatient population of adolescent patients, epidemiological, clinical and social factors can be useful for further comparative studies with subsequent scientific substantiation of proposals to optimize the organization of the provision of psychiatric inpatient care for children and adolescents in order to improve its quality.

Key words: minors, mentally ill, aspects of formation, clinical risk factors, a note.

For citation: Darin E.V. Clinical characteristics of minors patients of female psychiatric department № 6 of «Specialized neuropsychiatric hospital» of the Ministry of health of the Krasnodar region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):73-80. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-73-80

Corresponding author: Evgeny V. Darin, darineugene@gmail.com.

Введение

В настоящее время проблема психических заболеваний, особенно детей и подростков, остается весьма актуальной, что обусловлено высоким уровнем данного показателя и неблагоприятными медико-социальными последствиями как для самих детей, так и для общества в целом, а также необходимостью совершенствования организации оказания психиатрической помощи.

Здоровье ребенка, прежде всего, определяется оптимальным уровнем достигнутого соматического, физического, психического и личностного развития. По мнению ряда исследователей [1,2,3,4], учтенные статистические данные отражают неполную картину заболеваемости, так как лишь невысокий процент родителей при симптомах психического заболевания, слабо выраженных, обращается за специализированной помощью. Обращение за стационарной помощью обусловлено, как правило, выраженной социальной дезадаптацией ребенка и в представлении родителей является одной из крайних мер специализированной помощи.

Одной из важнейших проблем детской психиатрической помощи, к сожалению, является отсутствие отлаженной системы раннего выявления заболевания и восстановительного лечения. Несоввершенство Закона о психиатрической помощи обуславливает организационные ограничения граждан, нуждающихся в психиатрической помощи.

Зачастую родителей пугает необходимость обращения к психиатру в связи с наличием проблем у ребенка, в свою очередь, отказ от медикаментозного лечения, обращение к другим специалистам, оттягивание посещения психиатра создают проблему ранней хронизации и дальнейшей социальной дезадаптации.

Цель исследования — описание структуры патологии несовершеннолетних пациенток, получавших лечение в условиях стационара за 2018 г. в женском отделении № 6 ГБУЗ СПНБ. Полученные в результате исследования данные о нозологической принадлежности

стационарного контингента пациентов подросткового возраста, эпидемиологических, клинических и социальных факторах могут быть полезны для проведения дальнейших сравнительных исследований с последующим научным обоснованием предложений по оптимизации организации оказания детям и подросткам психиатрической стационарной помощи с целью улучшения ее качества.

Материалы и методы

Изучены стационарные медицинские карты 39 несовершеннолетних пациенток, поступивших на лечение за 2018 г. в женское общепсихиатрическое отделение № 6 ГБУЗ «Специализированная психоневрологическая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. Обработка результатов проведена с использованием возможностей программы Microsoft Excel 2007.

Результаты

Доля несовершеннолетних пациенток, поступивших на стационарное лечение за 2018 г. в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ, составила 11,5 % от общего суммарного количества (336 пациенток отделения). Средний возраст пациенток — 16,26 лет, длительность течения заболевания варьировалась от 3 месяцев до 17 лет. Данные о длительности заболевания пациенток представлены на рис. 1.

Чуть более половины пациенток — 20 (51,28 %) — госпитализированы впервые, во второй раз — 7 пациенток (17,95 %), третья госпитализация — у 12,82%, по 2 пациентки (5,13 %) госпитализированы в 4–5-й раз, более 5 раз госпитализированы 7,69 % несовершеннолетних.

Средняя длительность пребывания всех пациенток отделения составила 53,69 койко-дней, несовершеннолетних пациенток отделения — 36,03.

Структура психиатрической патологии была представлена следующим образом:

1. F70-79 (умственная отсталость) — 18 (46,15 %).
2. F06.6, F07.8 (органические непсихотические расстройства) — 6 (15,38 %).

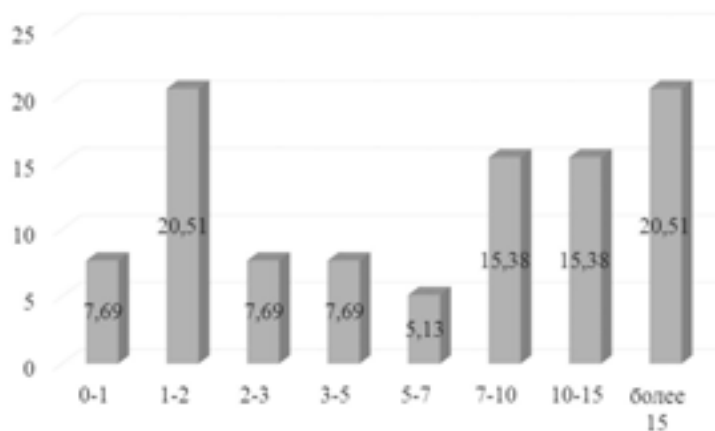


Рисунок 1. Длительность заболевания несовершеннолетних пациенток, проходивших стационарное лечение в 2018 г. в женском отделении № 6 ГБУЗ СПНБ.

Figure 1. Duration of the disease in minor patients undergoing inpatient treatment in 2018 in the female department No 6.

3. F 06.2, F20, F31-32 (органические психозы, шизофрения и аффективные непсихотические расстройства) — по 3 пациентки (7,69 %).
4. F40-48, F23 (невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства и острые и приходящие неорганические психозы) — по 2 пациентки (5,13 %).
5. F25, F90-98 (шизоаффективные психозы, аффективные психозы с неконгруэнтным аффекту бредом и другие непсихотические расстройства, поведенческие расстройства детского и подросткового возраста, неуточненные непсихотические расстройства) — по 1 пациентке (2,56 %).

Данные представлены в табл. 1.

Основные жалобы родителей, лиц, которые их замечают, а также педагогов заключались в нарушениях поведениях и эмоциональной сферы: проявление стойкого вызывающего, агрессивного, асоциального поведения, с нарушением принятых в обществе правил и норм (побеги из интерната или детского дома, уходы из дома и бродяжничество, непослушание, прогулы уроков, порча имущества, систематические конфликты со сверстниками и взрослыми, жестокое отношение к животным, к родителям или к лицам, их замещающим, к младшим

родственникам, совершение делинквентных действий, лживость, драчливость, употребление алкоголя и табакокурение), суицидальные высказывания и демонстративно-шантажные попытки суицида с нанесением самоповреждений в виде насечек в области предплечий и лучезапястных суставов, аутоагрессивное поведение, эмоциональная неустойчивость, раздражительность, тревожность. Указанные особенности являются наиболее часто встречающимися и отмечались в ряде исследований [1,3,5]. Данные о синдромах, являющихся причинами госпитализации, представлены в табл. 2.

В табл. 2 наглядно представлено, что у подавляющего большинства пациенток встречались аффективные (не бредовые) (89,74 %), поведенческие (87,18 %) и когнитивные синдромы (71,79 %). Несколько реже отмечены психоорганические (66,67 %) и неврозоподобные (56,41 %) синдромы. Чуть менее, чем у половины пациенток выявлены суицидальные-попытки, (в т.ч. демонстративные) (48,72 %), проявляли аутоагрессию 43,59 % несовершеннолетних пациенток, более чем у трети подростков отмечалась сексуальная расторможенность, промискуитет (35,90 %). В табл. 3 представлена информация о проявлении дезадаптации у несовершеннолетних пациенток.

Таблица / Table 1

Структура психиатрической патологии несовершеннолетних пациенток, проходивших стационарное лечение в 2018 г. женском отделении № 6 ГБУЗ СПНБ
The structure of the psychiatric pathology of minor patients who underwent inpatient treatment in 2018 in the female department No 6

Нозология / Nosology	Количество пациенток Number of patients	% от общего числа % of the total
F70-79: Умственная отсталость / Mental retardation	18	46,15
F06.6, F07.8: Органические непсихотические расстройства / Organic Nonpsychotic Disorders	6	15,38
F31-32: Аффективные непсихотические расстройства / Affective nonpsychotic disorders	3	7,69
F 06.2: Органические психозы и (или) слабоумие / Organic psychoses and (or) dementia	3	7,69
F20: Шизофрения / Schizophrenia	3	7,69
F40-48: Невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства / Neurotic stress-related and somatoform disorders	2	5,13
F23: Острые и приходящие неорганические психозы / Acute and coming inorganic psychoses	2	5,13
F25: Шизоаффективные психозы, аффективные психозы с неконгруэнтным аффекту бредом / Schizoaffective psychoses, affective psychoses with incongruent affect of delirium	1	2,56
F90-98: Другие непсихотические расстройства, поведенческие расстройства детского и подросткового возраста, неуточненные непсихотические расстройства / Other non-psychotic disorders, childhood and adolescent behavioral disorders, unspecified non-psychotic disorders	1	2,56
Итого/ Total	39	100

Таблица / Table 2

**Синдромы, выявленные при госпитализации несовершеннолетних пациенток
 в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ в 2018 г.
*Syndromes identified during hospitalization of minor patients in the female dep. No 6 in 2018***

Синдромы / <i>Syndromes</i>	Количество пациенток <i>Number of patients</i>	% от общего числа % of the total
Неврозоподобные / <i>Neurosis-like</i>	22	56,41
Аффективные (не бредовые) / <i>Affective not delirium</i>	35	89,74
Аффективно-бредовые / <i>Affective delusional</i>	7	17,95
Галлюцинаторные / <i>Hallucinatory</i>	4	10,26
Галлюцинаторно-параноидные / <i>Hallucinatory-paranoid</i>	3	7,69
Параноидные / <i>Paranoid</i>	2	5,13
Когнитивные / <i>Cognitive</i>	28	71,79
Поведенческие / <i>Behavioral</i>	34	87,18
Психоорганические / <i>Psychoorganic</i>	26	66,67
Аутоагрессия / <i>Autoaggression</i>	17	43,59
Суицидальные-попытки (в т.ч. демонстративные) / <i>Suicidal attempts (including demonstrative)</i>	19	48,72
Сексуальная расторможенность, промискуитет / <i>Sexual disinhibition, promiscuity</i>	14	35,90
Депрессия / <i>Depression</i>	3	7,69
Другие / <i>Other</i>	0	0

Таблица / Table 3

**Проявление дезадаптации у несовершеннолетних пациенток, проходивших стационарное лечение в 2018 г.
 в женском отделении № 6 ГБУЗ СПНБ
*The manifestation of disadaptation in minor patients undergoing inpatient treatment in 2018
 in the women's department No. 6***

Проявление дезадаптации <i>The manifestation of maladaptation</i>	Количество пациенток <i>Number of patients</i>	% от общего числа % of the total
Снижение поведенческой активности / <i>Decreased behavioral activity</i>	17	43,59
Агрессивность / <i>Aggressiveness</i>	25	64,10
Антисоциальное поведение / <i>Antisocial behavior</i>	14	35,90
Злоупотребление психоактивными веществами / <i>Drugs abuse</i>	13	33,33
Своеобразное поведение маргинальное / <i>Peculiar behavior or marginal</i>	17	43,59
Побеги из дома / <i>Escape from home</i>	19	48,72

Анализ табл. 3 позволяет сделать следующие выводы: более чем у половины пациенток выявлена агрессивность (64,10 %), у значительного числа отмечались побеги из дома (48,72 %), а также своеобразное (маргинальное) поведение и снижение поведенческой активности — по 17 пациенток (43,59 %).

Главный институт воспитания ребенка — это, традиционно, семья, что обусловлено нахождением в ней в течение значительной части своей жизни. По длительности воздействия на личность с семьей не может сравниться ни один из институтов воспитания. В семье закладываются основы личности ребенка. Нарушение взаимоотношений в семье выделяют как один из ведущих социально-психологических факторов, оказывающих влияние на течение психического заболевания. Выделяются такие факторы, как воспитание в неполной семье, негармонич-

ные отношения между родителями. С целью определения социально-психологической характеристики несовершеннолетних пациенток было проведено исследование родительских семей, данные о которых представлены в табл. 4.

Согласно табл. 4, практически равное число несовершеннолетних пациенток воспитывалось одним родителем и в полной семье (30,77 % и 28,21 % соответственно). По 5 пациенток (по 12,82 %) находились на воспитании в приемной семье и в интернате (детском доме), по 3 пациентки (по 7,69 %) воспитывались родственниками, либо родной матерью и отчимом (родным отцом и мачехой). Таким образом, 71,79 % воспитывались в семьях с искаженной семейной структурой.

Лишь четверть подростков воспитывались в гармоничных семьях (25,64 %). Достоверно большая часть

Таблица / Table 4

Характеристика родительских семей у несовершеннолетних пациенток, проходивших стационарное лечение в 2018 г. в женском отделении № 6 ГБУЗ СПНБ
Characterization of parental families in minor patients who underwent inpatient treatment in 2018 in the female department No 6

Показатель / Indicator		Количество пациенток / Number of patients	% от общего / % of the total
Число детей в семье <i>The number of children in the family</i>	Один ребенок / <i>One child</i>	13	33,33
	Двое детей / <i>Two children</i>	12	30,77
	Три и более детей / <i>Three or more children</i>	14	35,90
Воспитывался <i>Brought up</i>	Одним из родителей / <i>One of the parents</i>	12	30,77
	Обоими родителями / <i>Both parents</i>	11	28,21
	В интернате, детском доме / <i>In a boarding school, an orphanage</i>	5	12,82
	В приемной семье / <i>In a foster family</i>	5	12,82
	Родственниками / <i>Relatives</i>	3	7,69
	Родной матерью и отчимом (родным отцом и мачехой) / <i>Mother and stepfather (father and stepmother)</i>	3	7,69
Условия воспитания <i>Parenting conditions</i>	Гиперопека / <i>Hyperprotection</i>	14	35,90
	Гипоопека / <i>Hypoprotection</i>	13	33,33
	Гармоничные / <i>Harmonious</i>	10	25,64
	«Кумир» семьи / <i>The "idol" of the family</i>	2	5,13
Лишение биологических родителей родительских прав <i>Deprivation of biological parents of parental rights</i>	Нет / <i>No</i>	26	66,67
	Лишение матери / <i>Mother</i>	10	25,64
	Лишение отца / <i>Father</i>		0
	Лишение обоих / <i>Both</i>	2	5,13
	Нет родителей / <i>No parents</i>	1	2,56
Отношения между родителями <i>Relationship between parents</i>	Гармоничные / <i>Harmonious</i>	8	20,51
	Нейтральные / <i>Neutral</i>	3	7,69
	Конфликтные / <i>Conflict</i>	3	7,69
	Родитель одинокий / <i>Single parent</i>	12	30,77
	Нет родителей / <i>No parents</i>	13	33,33
Материальный уровень семьи <i>Family financial level</i>	Низкий / <i>Low level</i>	20	51,28
	Средний / <i>Intermediate level</i>	14	35,90
	Высокий / <i>High level</i>	0	0
	Воспитывался в учреждении / <i>Brought up in an institution</i>	5	12,82

пациенток (74,36 %) воспитывалась в негармоничных семьях.

Полученные анамнестические сведения свидетельствуют о том, что у 35,90 % пациенток воспитание осуществлялось по типу «гиперопеки», у чуть меньшего числа — 33,33 % воспитание осуществлялось по типу «гипоопеки», при котором вседозволенность и бесконтрольное поведение детей становятся непредсказуемы и зависят от внешних социальных влияний.

Большая часть родителей пациенток имеет неполное среднее и среднее специальное образование и заняты неквалифицированным трудом. Лишь 24,64 % исследуемых пациенток определяли отношения между родителями, как гармоничные. Материальный уровень семей в большинстве случаев был низким (51,28 %).

Несовершеннолетних пациенток, госпитализированных в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ в 2018 г., характеризует низкая успешность в освоении школьной программы, девиантное поведение и равнодушное отношение к учебе (табл. 5).

Только около трети пациенток (30,77 %) имели среднюю успеваемость в школе, у 79,49 % подростков зарегистрированы нарушения дисциплины и девиантное поведение (антидисциплинарное, антисоциальное, делинквентное, аутоагрессивное).

17,95 % подростков дублировали классы, отношения с одноклассниками чаще были формальными (56,42 %),

а роль в классном коллективе — либо пассивно подчиняемая (33,33 %), либо с игнорированием общественной жизни (41,023 %). Данные представлены в табл. 5.

Изучение сопутствующей неврологической и соматической патологии показало наличие у 78,46 % пациенток энцефалопатии. Анализируя факторы, способствующие развитию заболевания, можно сделать вывод, что достоверно большее число несовершеннолетних пациенток имеют наследственную отягощенность психическими заболеваниями с преобладанием случаев хронического алкоголизма по линии матери (табл. 6).

Анализ неблагоприятных физических факторов выявил, что наиболее частыми из них были перинатальная патология (69,23 %), сотрясение головного мозга и длительный (повторный) наркоз (по 7,69 %). Данные сведены в табл. 6.

На неблагоприятное течение психического заболевания также оказывают влияние различные поведенческие и организационные факторы (табл. 7).

Нарушение режима сна выявлено более, чем у половины подростков (53,85%); маргинальное социальное окружение у 35,90%, ранняя алкоголизация также 35,90% несовершеннолетних.

Большая часть подростков либо не наблюдались психиатром (35,90%), либо посещали не регулярно (41,03%). Поддерживающая терапия регулярно принималась лишь четвертью пациенток (25,64%) (см. табл. 7).

Таблица / Table 5

Характеристика образования несовершеннолетних пациенток, госпитализированных в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ в 2018 г.
Characterization of the education of minor patients hospitalized in the female department No 6 in 2018

Показатель / Indicator		Количество пациенток Number of patients	% от общего числа / % of the total
Успеваемость Academic performance	Средняя / Medium	12	30,77
	Низкая / Low	26	66,67
	Нормальная (хорошая) / Normal	1	2,56
Нарушения дисциплины Discipline violations	Да / Yes	31	79,49
	Нет / No	8	20,51
Дублирование классов Year duplication	Да / Yes	7	17,95
	Нет / No	32	82,05
Отношение к учебе Attitude to study	Прилежное / Diligent	7	17,96
	Равнодушное / Indifferent	21	53,85
	Отрицательное / Negative	11	28,21
Отношения с одноклассниками Relations with classmates	Формальные / Formal	22	56,42
	Конфликтные / Conflict	11	28,21
	Дружеские / Friendly	6	15,39
Роль в классном коллективе Role in the classroom team	Игнорирование общественной жизни / Ignoring public life	16	41,03
	Пассивная подчиняемость / Passive subordination	13	33,33
	Неформальное лидерство / Informal leadership	10	25,64
	Формальное лидерство / Formal leadership	0	0

Таблица / Table 6

**Анализ биологических и физических факторов, способствующих развитию заболевания
 у несовершеннолетних пациенток, госпитализированных в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ в 2018 г.
 Analysis of biological and physical factors contributing to the development of the disease in minor patients hospitalized
 in the female department No 6 in 2018**

Показатель / Indicator		Количество пациенток Number of patients	% от общего числа % of the total
Наследственная отягощенность Hereditary burden	По линии матери / On the line of the mother	10	25,64
	По линии отца / On father's side	7	17,99
	Обоих родителей / Both parents	7	17,99
	Нет / No	9	23,08
	Нет данных / There is no data	6	15,38
Физические провоцирующие факторы риска Physical triggering risk factors	Нейроинфекции / Neuroinfection	0	0
	Другие инфекционные заболевания / Other infectious diseases	1	2,56
	Ушиб головного мозга / Brain contusion	2	5,13
	Сотрясения головного мозга / Concussion	3	7,69
	Длительный (повторный) наркоз / Long (repeated) anesthesia	3	7,69
	Перинатальная патология / Perinatal pathology	27	69,23
	Другое / Other	3	7,69

Таблица / Table 7

**Поведенческие и организационные факторы, выявленные при госпитализации
 несовершеннолетних пациенток в женское отделение № 6 ГБУЗ СПНБ в 2018 г.
 Behavioral and organizational factors identified during hospitalization of minor patients
 in the female department No 6 in 2018**

Показатель / Indicator		Количество пациенток Number of patients	% от общего числа / % of the total
Поведенческие и организационные факторы Behavioral and organizational factors	Нарушение режима сна / Sleep disturbance	21	53,85
	Маргинальное соц. окружение / Marginalized social environment	14	35,90
	Употребление алкоголя / Alcohol consumption	14	35,90
	Нерациональное питание / Poor nutrition	12	30,77
	Стрессовые ситуации / Stressful situations	10	25,64
	Курение / Smoking	9	23,08
	Употребление психоактивных веществ / Drugs use	4	10,26
	Низкая двигательная активность / Low physical activity	0	0
	Другое / Other	3	7,69
Посещение врача-психиатра Visit to a psychiatrist	Не посещался / Not visited	14	35,90
	Посещался регулярно / Visited regularly	9	23,08
	Посещался не регулярно / Not regularly visited	16	41,03
Прием поддерживающей терапии Taking maintenance therapy	Не принималась / Not accepted	16	41,03
	Принималась регулярно / Was taken regularly	10	25,64
	Принималась не регулярно / It was not taken regularly	13	33,33

Заключение

Таким образом, полученные в результате исследования данные о нозологической принадлежности стационарного контингента пациентов подросткового возраста, эпидемиологических, клинических и социальных факторах позволят не только оптимизировать, но и индивидуализировать оказываемую им помощь.

Важное значение для полного охвата медико-социальной проблемы психических расстройств у детей и подростков имеет глубокий многофакторный анализ и динамическое наблюдение, что требует проведения дальнейших сравнительных исследований.

Следует отметить тот удручающий факт, что 28,21 % несовершеннолетних пациентов направлены на госпитализацию районными психиатрами в связи с необходимостью

переосвидетельствования медико-социальной экспертизы, что также требует дальнейших исследований с целью обоснования предложений по оптимизации организации оказания детям и подросткам психиатрической стационарной помощи с целью улучшения ее качества.

Автор выражает благодарность главному врачу «ГБУЗ СПНБ» к.м.н. И.С. Королю за вычитывание статьи, помощь в стилистическом оформлении и организационно методическую помощь при написании статьи, И.о. заместителя главного врача по медицинской части Ю.А. Захарченко, а также заведующей отделением № 6 Г.Д. Анопа за наставления и поддержку.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич Б.Д. Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения детского населения Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения*. - 2009. - № 3(11). - С. 68–74. eLIBRARY ID: 12787783
2. *Психология девиантности. Дети. Общество. Закон: монография*. под. ред. А.А. Реана. - М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2016.
3. Северный А.А., Иовчук Н.М. Междисциплинарное взаимодействие в психокоррекционной помощи детям и подросткам // *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. - 2017. - № S2 (17). - С. 215–216. eLIBRARY ID: 30538093
4. Satterfield J.H., Faller K.J., Crinella F.M., Schell A.M., Swanson J.M., Homer L.D. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. - 2007. - V.46(5). - P.601–610. doi: 10.1097/chi.0b013e318033ff59.
5. Nordentoft M., Mortensen P.B., Pedersen C.B. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder // *Arch Gen Psychiatry*. - 2011. - V.68(10). - P.1058–64. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.113.

Информация об авторе

Евгений Владимирович Дарьин — врач психиатр, Специализированная психоневрологическая больница, пос. Заречный, Краснодарский край, Россия. ORCID 0000-0003-3486-3886. E-mail: darineugene@gmail.com.

Получено / Received: 20.11.2019

Принято к печати / Accepted: 28.11.2019

REFERENCES

1. Mendeleevich B.D. Mental and behaviour disorders morbidity in children's population of the Russian Federation. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija*. 2009;3(11):68–74. (in Russ.) eLIBRARY ID: 12787783
2. Rean A.A., eds. *Psihologija deviantnosti. Deti. Obshchestvo. Zakon: monografija* [The psychology of deviance. Children. Society. Law: monograph]. Moscow: UNITY-DANA, 2016. (in Russ.)
3. Severnyj A.A., Iovchuk N.M. Mezhdisciplinarnoe vzaimodejstvie v psikhokorrekcionnoj pomoshhi detjam i podrostkam [Interdisciplinary interaction in psycho-correctional care for children and adolescents]. *Voprosy psicheskogo zdorov'ja detej i podrostkov* [Mental health issues for children and adolescents], 2017;S2(17):215–216. (in Russ.) eLIBRARY ID: 30538093
4. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(5):601–610. doi: 10.1097/chi.0b013e318033ff59.
5. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10):1058–64. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.113.

Information about the author

Evgeny V. Darin — psychiatrist, Specialized neuropsychiatric hospital, pos. Zarechny, Krasnodar region, Russia. ORCID 0000-0003-3486-3886. E-mail: darineugene@gmail.com.

