

с е т е в о й   н а у ч н ы й   ж у р н а л   ISSN 2313-8955

# НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

R E S E A R C H   R E S U L T

Том 3 | № 3  
Volume 3

МЕДИЦИНА  
И ФАРМАЦИЯ

MEDICINE  
AND PHARMACY

Сайт журнала:  
[rrmedicine.ru](http://rrmedicine.ru)

сетевой научный рецензируемый журнал  
online scholarly peer-reviewed journal





Том 3, №3. 2017

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2313-8955



Volume 3, № 3. 2017

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2313-8955

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Куликовский В.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Гольцев А.Н.**, академик НАН, доктор медицинских наук, профессор, Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Украина

**Гостищев В.К.**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

**Должиков А.А.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Жилакова Е.Т.**, доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Куркин В.А.**, доктор фармацевтических наук, профессор, Самарский государственный медицинский университет, Самара

**Лесовой В.Н.**, член корреспондент НАН, доктор медицинских наук, профессор, Харьковский национальный медицинский университет Украина

**Лузин В.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Луганского государственного медицинского университета, ЛНР

**Ляшев Ю.Д.**, доктор медицинских наук, профессор, Курский государственный медицинский университет, Курск

**Малинникова Е.Ю.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

**Михайлов М.И.**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, НИИ Вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва

**Павлов Ч.С.**, доктор медицинских наук профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

**Пивень В.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский институт, Белгород

**Правдищев В.А.**, доктор медицинских наук, профессор, Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

**Смирнов А.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

**Тихонов А.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Национальный фармацевтический университет, Украина

**Халикова М.А.**, кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник, Университет Пардубице, Университет Карла в Праге, Чехия

**Чичасова Н.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

**Якушева Е.Н.**, доктор фармацевтических наук, профессор, Рязанский государственный медицинский университет, Рязань

## EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **V.F. Kulikovskiy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **O.O. Novikov**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**M.I. Churnosov**, Doctor of medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod

EDITORIAL BOARD:

**A.N. Gol'tsev**, Academician of N.A.S., Doctor of medicine sciences, Professor, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of N.A.S, Ukraine

**V.K. Gostishchev**, Academician of R.A.S. Doctor of medicine sciences, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**O.A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**A.A. Dolzhiikov**, Doctor of Medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**N.I. Zhernakova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**E.T. Zhilyakova**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**V.A. Kurkin**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Samara State Medical University, Samara

**V.N. Lesovoy**, Corresponding Member of N.A.S., Doctor of medicine sciences, Professor, Kharkiv State Medical University, Ukraine

**V.I. Luzin**, Doctor of medicine sciences, Professor, Lugansk Medical University, Lugansk

**Yu.D. Lyashev**, Doctor of medicine sciences, Professor, Kursk State Medical University, Kursk

**E.Yu. Malinnikova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow

**M.I. Mikhailov**, Corresponding Member of R.A.S., Doctor of medicine sciences, Professor, Research Institute of Vaccines and Serum I.I. Mechnikov, Moscow

**Ch.S. Pavlov**, Doctor of medicine sciences, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**V.I. Piven**, Doctor of medicine sciences, Professor, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod

**V.A. Pravditsev**, Doctor of medicine sciences, Professor, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

**A.V. Smirnov**, Doctor of medicine sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd

**A.I. Tikhonov**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, National University of Pharmacy, Ukraine

**M.A. Khalikova**, Ph.D. in pharmacy sciences, Postdoc Researcher, University of Pardubice, Charles University Prague, Czech Republic

**N.V. Chichasova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**E.N. Yakusheva**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Ryazan State Medical University, Ryazan

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы, 85. Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod State National Research University»

Publisher: Belgorod State National Research University

Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
Publication frequency: 4/year

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## CLINICAL MEDICINE

<b>Должиков А.А., Мигунов А.А., Луговской С.Л.</b> Острый аппендицит при редком варианте инвагинации строения червеобразного отростка. Клинический случай и обзор литературы	<b>3</b>	<b>A.A. Dolzhikov, A.A. Migunov, S.L. Lugovskoy.</b> Acute appendicitis in a rare variant of invagination of the vermiform appendix. Case report and review of literature	<b>3</b>
<b>Меринов А.В., Байкова М.А.</b> Особенности суицидологического профиля жён мужчин, страдающих алкогольной зависимостью при разных вариантах брачной динамик	<b>12</b>	<b>A.V. Merinov, M.A. Baykova.</b> Suicidal and narcological characteristics of the spouses in families of men suffering from alcohol dependence, depending on the variant of the dynamics of marriage	<b>12</b>
<b>Джаныбекова И.А.</b> Интратекальная терапия при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей	<b>18</b>	<b>I.A. Dzhanybekova.</b> Intrathecal therapy of acute lymphoblastic leukemia and neuroleukemia in children	<b>18</b>
<b>Усенко Г.А., Бекмурзов С.М., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Забара В.Г., Колодин Д.Л.</b> Корреляционная взаимосвязь между гамма-фоном среды и показателями липидного обмена у лиц с различным психосоматическим статусом	<b>31</b>	<b>G.A. Usenko, S.M. Bekmurzov, D.V. Vasendin, A.G. Usenko, V.G. Zabara, D.L. Kolodin.</b> Correlation relationship between the gamma-background of the environment and indicators of lipid exchange in persons with various psychosomatic status	<b>31</b>
<b>Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.</b> Значение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов	<b>41</b>	<b>L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina.</b> Importance of the intima media thickness of the common carotid artery in prediction of atherosclerotic lesions of the coronary vessels	<b>41</b>
<b>Симанов И.В.</b> Сроки появления основных клинических симптомов преэклампсии на современном этапе	<b>51</b>	<b>I.V. Simanov.</b> Terms of emergence of the main clinical symptoms of preeclampsia at the present stage	<b>51</b>

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

<b>Яцун С.М., Князева Н.А., Соколова И.А., Лунева Н.В.</b> Анализ динамики заболеваемости и состояния здоровья студентов Курского государственного университета	<b>57</b>	<b>S.M. Yatsun, N.A. Knyazeva, I.A. Sokolova, N.V. Luneva.</b> Analysis of the dynamics of morbidity and health status of students of the Kursk state university	<b>57</b>
<b>Горелик С.Г., Ковалева О.Л., Гаврилова А.А., Милютин Е.В., Филиниченко Т.С.</b> Оценка эффективности методики коррекции психоэмоционального состояния студентов медицинского института	<b>65</b>	<b>S.G. Gorelik, O.L. Kovaleva, A.A. Gavrilova, E.V. Milyutina, T.S. Filinichenko</b> Evaluation of efficiency of the method of correction of the psychoemotional state of students of the medical institute	<b>65</b>

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## PHARMACEUTICAL SCIENCES

<b>Автина Т.В., Покровский М.В., Куликов А.Л., Автина Н.В.</b> Количественное определение инновационного неопиоидного анальгетика в мукоадгезивной лекарственной форме	<b>74</b>	<b>T.V. Avtina, M.V. Pokrovskiy, A.L. Kulikov, N.V. Avtina.</b> Quantitative determination of the innovative neopioid analgetic in a mukoadagesive dosage form	<b>74</b>
--	-----------	--	-----------

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
CLINICAL MEDICINE

УДК: 616.346.2-002

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-11

Должиков А.А.<sup>1</sup>,  
Мигунов А.А.<sup>1</sup>,  
Луговской С.Л.<sup>1,2</sup>

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ ПРИ РЕДКОМ ВАРИАНТЕ  
ИНВАГИНАЦИИ СТРОЕНИЯ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия.

<sup>2</sup> ОГКУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро»  
E-mail [dolzhikov@bsu.edu.ru](mailto:dolzhikov@bsu.edu.ru):

**Аннотация.** Патология червеобразного отростка остается одним из актуальных разделов абдоминальной хирургии. Некоторые его заболевания являются редкими, но могут представлять сложности для диагностики и лечения и чреваты серьезными осложнениями. К их числу относится инвагинация в изолированном виде или с другими структурами илео-цекальной области. Инвагинация может быть вызвана другими ранее не диагностированными первичными поражениями отростка (доброкачественные или злокачественные опухоли, мукоцеле, эндометриоз, паразиты). С другой стороны, инвагинат может симулировать опухолевые и опухолеподобные образования слепой кишки и приводить к диагностическим ошибкам. Описано редкое наблюдение сложного варианта инвагинации червеобразного отростка с развитием острого аппендицита. По морфологическим данным произошла инвагинация отростка внутрь себя и полная инвагинация в слепую кишку – пятый тип вследствие прогрессирования первого типа по классификации McSwain. Стенка инвагината имела инвертированную структуру с наружным расположением слизистой оболочки. Приведены данные литературы, относящиеся к истории изучения проблемы, классификации, причинам и механизмам развития инвагинации.

**Ключевые слова:** червеобразный отросток; инвагинация; аппендицит.

A.A. Dolzhikov<sup>1</sup>,  
A.A. Migunov<sup>1</sup>,  
S.L. Lugovskoy<sup>1,2</sup>

ACUTE APPENDICITIS IN A RARE VARIANT  
OF INVAGINATION OF THE VERMIFORM APPENDIX.  
CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

<sup>1</sup> Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup> Belgorod Department of Morbid Anatomy  
E-mail [dolzhikov@bsu.edu.ru](mailto:dolzhikov@bsu.edu.ru)

**Abstract.** The pathology of the vermiform appendix remains one of the topical issues of abdominal surgery. Some of its diseases are rare, but may present difficulties for diagnosis and treatment and are fraught with serious complications. These include invagination (intussusception) in isolated form or with other structures of the ileo-cecal region. Invagination may be caused by other previously unidentified lesions (benign or malignant tumors, mucocele, endometriosis, parasites). On the other hand, the invaginated appendix simulate tumor and tumor-like forms of the cecum and lead to diagnostic errors. The article describes a rare case of a complex variant of appendicular invagination with acute

appendicitis. According to the morphological data, the possible mechanism of invagination was as follows: invagination of the appendix from its tip into itself with the fragments of mesoappendix, later followed by complete invagination into the cecum – type V due to the progression of type I, according to classification of McSwain. The wall of the invaginated appendix had an inverted structure with an external disposition of the mucosa. The literature data relating to the history of the study of the problem, classifications, causes and mechanisms of appendicular invagination are reviewed.

**Keywords:** vermiform appendix; invagination; appendicitis.

**Введение.** Червеобразный отросток (аппендикс) является органом, относительно заболеваний которого, несмотря на безусловные успехи хирургии, имеется много неясного. Как подчеркивают ведущие специалисты в области патологии аппендикса [1] его невоспалительные заболевания потонули в потоке аппендицитов. Между тем, помимо различных форм аппендицита, доброкачественных и злокачественных опухолей, паразитарных поражений существует ряд редких патологических процессов, которые могут вести к серьезным осложнениям и являются при этом проблемными для диагностики и хирургического лечения. К их числу относится инвагинация аппендикса. В крупных зарубежных руководствах по хирургической патологии, таких как ‘Modern surgical pathology’ [16], указывается на редкость значимых аномалий строения аппендикса. В единственной отечественной монографии по его патологии [1] цитируется зарубежная литература с указанием на то, что среди всех случаев кишечной непроходимости инвагинация отростка встречается в 3-4%. Кроме данной работы имеется единственная журнальная публикация с морфологическим описанием редкого случая инвагинации аппендикса [2]. Впервые инвагинация отростка описана McKidd в 1858 году [15]. За прошедшие почти полтора столетия шло накопление материала отдельных случаев, каждый из которых имеет как научное, так и практическое значение. Преобладает описание одиночных наблюдений или серий до пяти случаев [10, 12, 13, 18, 20]. В связи с этим мы считаем актуальным описание собственного клинического наблюдения аппендицита при инвагинации и вследствие ее необычном строении червеобразного отростка.

## Основная часть

**Цель работы.** Описание клинического случая аппендицита при редком варианте инвагинации червеобразного отростка и обзор основных литературных данных о данном виде патологии.

**Материалы и методы исследования.** Исследован архивный материал червеобразного отростка, направленный на патологоанатомическое исследование после аппендэктомии. Выполнено стандартное патогистологическое исследование с изготовлением и окраской ступенчатых срезов гематоксилином и эозином. Поиск и анализ литературных данных проведен по базам PubMed/Medline и www.freefullpdf.com.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Пациент 18 лет поступил в горбольницу №2 г. Белгорода через 2 часа после начала заболевания с жалобами на боли в правой подвздошной области, тошноту, сухость во рту. При обследовании и наблюдении установлен диагноз острого аппендицита и определены показания к операции.

При операции в правой подвздошной ямке обнаружены спайки, затрудняющие визуализацию слепой кишки и червеобразного отростка. После рассечения спаек найдена слепая кишка, аппендикс не обнаружен. В слепой кишке найдено воронкообразное углубление, пальпаторно в просвете кишки определялось образование длиной около 10 см, диаметром до 1 см, с булавовидным утолщением. Заподозрено интрацекальное расположение аппендикса, в связи с чем произведено вскрытие просвета кишки в области воронкообразного углубления. В просвете кишки найден аппендикс с картиной гангренозных изменений. Выполнена аппендэктомия,

ушивание стенки кишки, санация и дренирование брюшной полости.

Макроскопически отросток длиной 10 см, диаметром до 1 см, грязно-бурый, с булавовидным утолщением в области верхушки. Поверхность верхушки шероховатая. Стенка дряблая, на разрезе в области булавовидного утолщения с багровым наружным слоем, белесовато-серыми внутренними слоями. На протяжении просвета фрагменты фибрино-жирового вида.

При микроскопическом исследовании диагностирован флегмонозный аппендицит и выявлено, что область булавовидного утолщения, являющаяся верхушкой инвагината, имеет инвертированное расположение оболочек стенки (рис. 1). Снаружи расположена слизистая оболочка с обычным строением эпителиальных

структур, но с выраженной редукцией лимфоидных образований – фолликулов и диффузного лимфоидного инфильтрата. В подслизистой оболочке резко выражено венозное полнокровие. Мышечная оболочка с участками атрофии части мышечных пучков, гипертрофией сохранившихся (рис. 2). Серозная оболочка расположена внутри и ограничивает просвет инвагината, заполненный фибрино-жировой тканью.

Случай расценен как острый флегмонозный аппендицит при полной инвагинации отростка внутрь себя и в слепую кишку.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан с выздоровлением на 7-е сутки после операции.

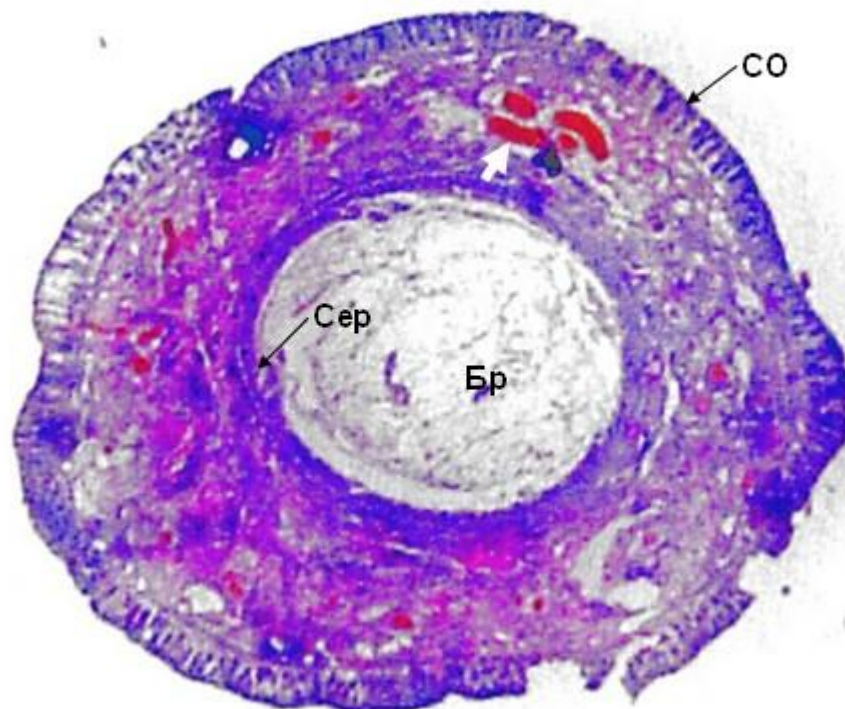


Рис. 1. Поперечный срез инвертированной части червеобразного отростка: СО – слизистая оболочка на наружной поверхности, Сер. – инвагинированная серозная оболочка на внутренней поверхности стенки, Бр. – инвагинированная брыжейка. Окр. гематоксилином и эозином. X 50

Fig. 1. Transverse section of the inverted part of the appendix: CO – mucosa on the external surface, Сер – serosa on the internal surface of the wall, Бр – invaginated mesentery. H&E stain. X 50

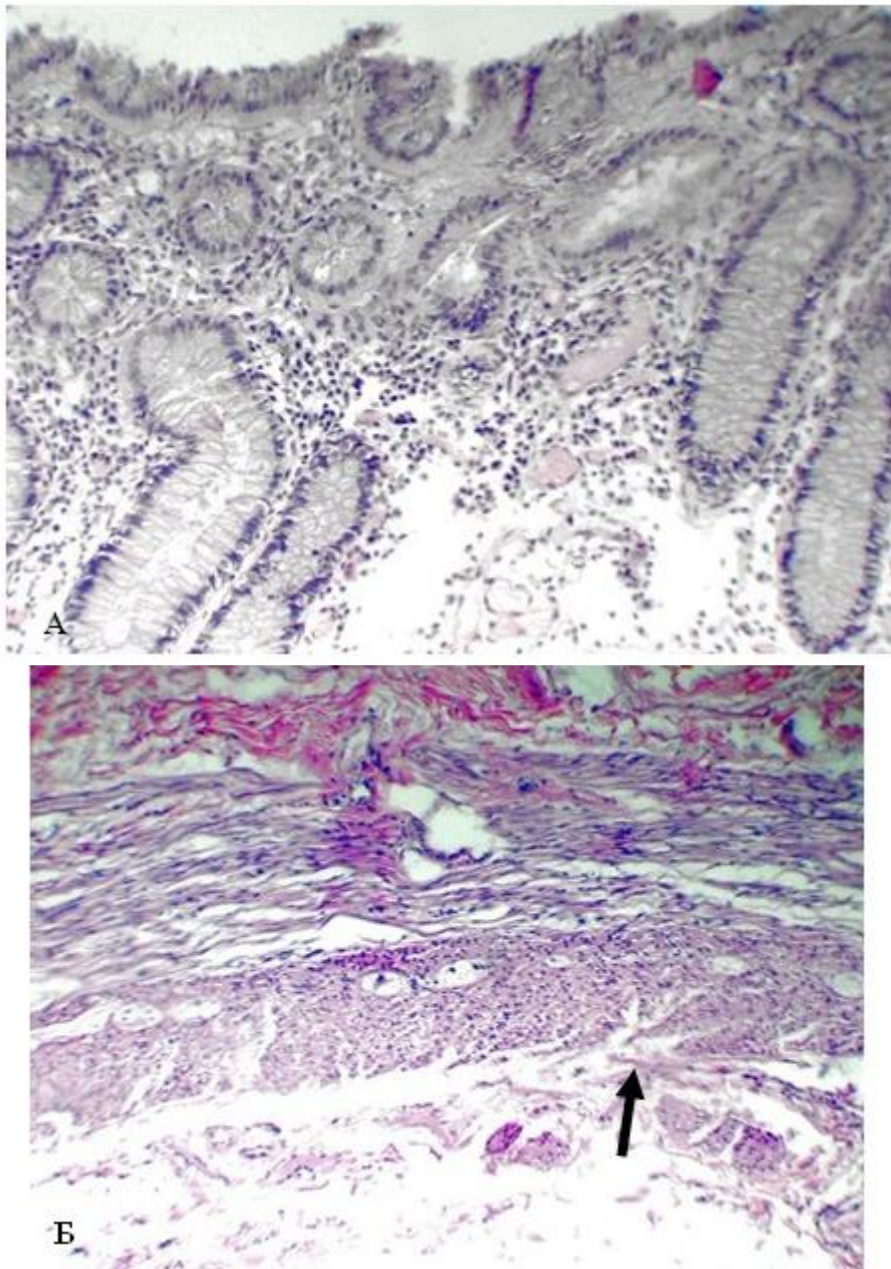


Рис. 2. А – слизистая оболочка с картиной флегмонозного аппендицита, Б – атрофия части мышечных пучков (стрелка) в мышечной оболочке, гипертрофия сохранившихся.

Окр. гематоксилином и эозином. X 200

Fig. 2. A – mucosa with diffuse acute inflammation; Б – partial atrophy of the muscular bundles in the muscularis propria (arrow), hypertrophy of the remaining ones. H&E stain. X200

Как было указано во вводной части, история накопления клинических случаев и изучения инвагинации аппендикса длится более 100 лет. В настоящее время сформулировано четкое определение данной патологии как телескопического внедрения проксимально расположенного отрезка кишки в расположенный дистальнее.

При анализе литературных данных обращают на себя внимание нюансы терминологии. Наряду с термином “invagination”, эквивалентного русскоязычному понятию инвагинация, часто используется термин “intussusception”, вариантами перевода которого являются: всасывание, инвагинация, кишечная непроходимость. Термин

«всасывание» фактически отражает представления о патогенезе заболевания, в частности, роль гиперперистальтики и соответствует приведенному выше его определению. Соответственно используются термины “intussusceptum”- инвагинат и “intussuscipiens”- полость, в которую произошла инвагинация.

Большой метаанализ опубликованных случаев проведен греческими авторами [23]. Ими в англоязычной литературе в период до 2011 года найдено 220 случаев, которые явились материалом для анализа. Основная (191) часть наблюдений взята для анализа из большого обзора англоязычной литературы, опубликованного в 2009 году [4].

Вообще инвагинация кишечника описана Barbette еще в 1674 году, а в 1871 году Джонатан Хатчинсон впервые выполнил операцию при кишечной инвагинации у ребенка [4]. Основными местами инвагинаций являются участки перехода между подвижными сегментами кишечника и соответственно анатомическому принципу они подразделяются на следующие группы:

Тонко-тонкокишечные; толсто-толстокишечные; подвздошно-толстокишечные; илео-цекальные. Два последних типа могут быть сложно отличимыми друг от друга.

В1858 McKidd впервые описал случай полной инвагинации аппендикса у 7-летнего мальчика как аутопсийную находку [8,15].

В1890 году появилось первое сообщение об успешной операции, при инвагинации аппендикса у 13-месячного ребенка. Статистические данные на материале 71000 исследованных аппендиксов за 40 лет приведены Collins. Частота инвагинаций составила 0.01%, частота эндометриоза 0.05%, аденокарцином отростка – 0.08% [6, 18].

Как в зарубежной, так и отечественной литературе основной является ссылка на классификацию инвагинаций аппендикса по McSwain . Она основана на анатомических характеристиках в зависимости от структур, которые являются инвагинированными и в которые произошла инвагинация. Однако описания типов отличаются в разных публикациях. В монографии П.Ф. Калитеевского [1] на основании цитирования

классификации данного автора указано на 4 типа инвагинаций:

- 1) верхушки отростка в его проксимальный отдел;
- 2) основания отростка в слепую кишку;
- 3) проксимального отдела в дистальный (ретроградный тип);
- 4) всего отростка в слепую кишку.

В названном выше метаанализе и в работе Chaar С.І. и Waxelman В авторы также ссылаются на классификацию mc Swain, но приводят 5 типов инвагинации [4].

Тип I: верхушка отростка формирует инвагинат и внедряется в его проксимальную часть.

Тип II: инвагинация начинается в каком-либо участке отростка. Полость для инвагината (intussuscipiens) формируется прилежащими тканями.

Тип III: инвагинация начинается с места соединения аппендикса со слепой кишкой.

Тип IV: ретроградная инвагинация, при которой проксимальная часть инвагинируется в дистальную.

Тип V: полная инвагинация как результат прогрессирования инвагинации первого, второго или третьего типа.

Инвагинация по типу «сам в себя» встречается реже, чем другие [1].

Инвагинация аппендикса в слепую кишку может приводить к вторичной инвагинации как подвздошной кишки и илео-цекального угла, так и ободочной кишки, степень чего зависит от силы раздражения и анатомических особенностей слепой кишки. Подвижная и ротированная слепая кишка в большей степени подвержена инвагинации. Dunavant и Wilson [7] описали случай инвагинации аппендикса, приведшей к полной вторичной инвагинации ободочной кишки с протрузией полностью инвертированного аппендикса через анальное отверстие.

Относительно демографических и гендерных характеристик случаев инвагинации аппендикса данные литературы неоднозначны. П.Ф. Калитеевский [1] указывает, что она в 4-5 раз чаще встречается у мужчин. В цитируемом метаанализе 220 описанных в литературе случаев [23] мужчины составили 37.6%, женщины 62.4%. Педиатрические случаи составили 23.8%, взрослые пациенты 76.2%.



При этом среди педиатрических случаев преобладали мальчики (61,5%), а среди взрослых лица женского пола (69,9%).

Объяснение такому инвертированному распределению случаев в зависимости от пола и возраста авторы видят в том, что инвагинация аппендикса часто инициируется его эндометриозом, который встречается только у женщин, а также инициирующей ролью кист (мукоцеле) отростка, которые чаще встречаются у женщин.

R.Jacobs [11] утверждал, что термин “intussusception of the appendix” (инвагинация аппендикса) следует сохранить для тех случаев, когда отросток инвагинируется сам в себя аналогично тому, как происходит инвагинация подвздошной кишки при подвздошно-подвздошнокишечном типе инвагинации. Этот тип эквивалентен ретроградной аппендикулярной инвагинации, описанной как тип IV по McSwain, и его редкость подчеркивается фактом, что Collins в 1963 году в обзоре 71,000 препаратов после аппендэктомии нашел этот тип только в одном случае [6, 11]. На крайнюю редкость и единичность случаев инвагинации аппендикса «самого в себя» указывает и П.Ф. Калитеевский. В.С. Рукосуев [2] при описании собственного наблюдения сообщает только о пяти опубликованных в зарубежной литературе случаях инвагинации аппендикса в собственный просвет.

Этиология аппендикулярных инвагинаций в большинстве случаев остается неизвестной. Однако имеются представления об определенных предрасполагающих факторах.

Особенности, которые предрасполагают к инвагинации, представлены двумя группами: анатомические и патологические.

Анатомические условия следующие:

- фетальный тип слепой кишки с аппендиксом в области вершины ее купола;
- увеличение диаметра просвета отростка с большим просветом проксимальной части в сравнении с дистальной;
- тонкая брыжейка со сниженным объемом клетчатки и узким основанием;

Большинство исследователей считают, что аномальная перистальтика отростка вследствие его раздражения является основным патологическим фактором. Общепринятое

мнением, предложенным Rolleston в 1898 году [23], заключается в том, что как интрамуральные, так и интралюминальные поражения вызывают раздражение и стимуляцию перистальтики отростка, что приводит к появлению в определенном участке стенки точки начала инвагинации, тянущей за собой остальную часть отростка. Такие участки и образования получили название ведущего пункта (leading point), в роли которого может быть аппендикс, его культя, первично инвагинированный сегмент кишки, которые потом втягиваются в дистальные отделы кишки перистальтикой, что является основным механизмом инвагинации.

К локальным патологическим раздражителям относятся гельминты, каловые камни, инородные тела, полипы, аденокарциномы, карциноидные опухоли, гипертрофированные лимфоидные фолликулы, мукоцеле, эндометриальные имплантаты, поствоспалительные очаги склероза [3, 8, 9, 17, 21]. Могут быть внеаппендикулярные инициирующие факторы, например опухолевое поражение илео-цекальных лимфоузлов [24]. Интрацекальные инвагинаты могут симулировать первичное поражение слепой кишки. Chen Y.C. и Chiang [5] описали инвагинацию аппендикса с аденокарциномой, которая симулировала интрацекальный полип. Случай ошибочной колоноскопической диагностики инвагината как полипа приведен в публикации Salehzadeh A et al [20].

Ведущим пунктом инвагинации может стать культя червеобразного отростка в раннем периоде после аппендэктомии, в основном у детей и молодых пациентов мужского пола.

Основным патогистологическим изменением в отростке является воспаление. В метаанализе греческих авторов [23] его частота составила 28%. Следующим частым диагнозом были эндометриальные имплантаты, обнаруженные у 23,6% пациенток. Простое мукоцеле как ведущий пункт инвагинации выявлено в 15,9%, муцинозные цистаденомы в 4,4%, аденомы в 7,7%, аденокарциномы в 4,4%, карциноидные опухоли в 4,9% и в одном случае (0,55%) диагностирован нейроэндокринный рак с метастазами в лимфоузлах. Другие опухоли инвагинированного аппендикса представлены

по одному случаю папилломой, гамартомой, ювенильным полипом, MALT лимфомой и илео-цекальной неходжкинской лимфомой. Суммарно доброкачественные или злокачественные опухоли были у 74 пациентов (40,6%).

Другие, реже встречающиеся находки при инвагинации отростка, представлены тремя случаями его растяжения вследствие кистозного фиброза, (1,65%), двумя случаями инвертированной аппендикулярной культы без воспаления, двумя случаями после колоноскопически взятой биопсии с нормальной структурой слизистой оболочки аппендикса, в двух материалом от каловых камней, одним случаем гранулемы при болезни Крона, случаем микромеланоза ободочной кишки, одним случаем шистосомоза.

Может происходить спонтанная дезинвагинация аппендикса [1, 14] и, соответственно, возможно повторное ее возникновение при сохранении предрасполагающих и иницирующих факторов.

В.С. Рукосуев [2] описал наблюдение инвагинации аппендикса у пациента 75 лет. Клиническая картина обусловила дифференциальную диагностику между токсикоинфекцией и тонкокишечной непроходимостью. В операционном материале было обнаружено вывертывание стенки отростка слизистой оболочкой наружу с образованием дубликатур слоев. Дефект мышечной оболочки автор связывает с предшествовавшими воспалительными изменениями, не отрицая при этом возможную врожденную его природу. Механизм инвагинации объясняется фиксацией верхушки отростка спайками с последующей инвагинацией проксимального отдела в дистальный при перистальтике кишки и вывертыванием слизистой оболочки через дефект в мышечной оболочке.

Наше наблюдение относится к сочетанию полной интрацекальной инвагинации отростка с инвагинацией его в собственный просвет. Возможная последовательность изменений следующая. Сначала произошла инвагинация верхушки отростка в собственный просвет с втяжением брыжейки и продвижением инвагината в проксимальном направлении.

Затем аппендикс полностью инвагинировал в слепую кишку. Слизистая оболочка при этом оказалась вывернутой наружу и сформировала верхушку инвагината. По классификации McSwain это пятый тип вследствие инвагинации верхушки с втяжением прилежащего участка брыжейки, а затем и всего отростка в слепую кишку. Выявленные неравномерные изменения мышечной оболочки с сочетанием атрофии части ее мышечных пучков и гипертрофии оставшихся могут свидетельствовать о рецидивирующем характере инвагинации. Также развитие острого аппендицита могло быть обусловлено механическими воздействиями на стенку отростка при инвагинации и нарушениями кровообращения в ней.

**Заключение.** Приведенное нами наблюдение редкого варианта инвагинации червеобразного отростка и анализ литературных данных свидетельствуют о том, что данная патология, несмотря на редкость, является значимой для хирургии. Важно, что она часто ассоциирована с другими первичными поражениями стенки или внутрипросветными патологическими образованиями, иницирующими инвагинацию (кистами, доброкачественными или злокачественными опухолями, гельминтами, эндометриозом). Существование разных вариантов инвагинации и вероятность их сочетания могут обусловить сложности диагностики и хирургического лечения вследствие анатомически необычных вариантов строения и расположения отростка. Последнее может создать сложную для морфологической интерпретации структуру стенки отростка.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Калитеевский П.Ф. Болезни червеобразного отростка. М.: Медицина, 1970. С. 123-124.
2. Рукосуев К. С. Редкий случай инвагинации червеобразного отростка // Архив патологии. 1962. №2.С. 80-82.
3. Atkinson G.O., Gay B.B., Naffis D. Intussusception of the appendix in children. American Journal of Roentgenology. 1976. 126 (6). Pp. 1164-1168.

4. Chaar C.I., Waxelman B., Zuckerman K., Longo W. Intussusception of the appendix: a comprehensive review of the literature. *The American Journal of Surgery*. 2009. 198(1). Pp. 122-128.

5. Chen Y.C., Chiang J.M. Appendiceal intussusception with adenocarcinoma mimicking a cecal polyp. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000. 52(1). Pp. 130-131.

6. Collins D.C. 71.000 human appendix specimens. A final report, summarizing forty years' study. *American journal of Proctology*. 1963. 14. Pp. 265-281.

7. Dunavant D., Wilson H. Intussusception of the appendix, with complete inversion of the appendix and protrusion from the anus. *Annals of Surgery*. 1989.. 135(2). Pp. 287-288.

8. Gilpin D. Intussusception of the appendix. *The Ulster Medical Journal*. 1989. 58(52). Pp. 193-195.

9. Fernandez-Rey C.L., Garcia C., Alvarez Blanco A.M. Appendicular mucocele as cause of intestinal intussusception: diagnostic by computer tomography. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2010. 102(10). Pp. 604-605.

10. Fink V.H., Al S., Goldberg S.L. Intussusception of the appendix. Case reports and reviews of the literature. *American Journal of Gastroenterology*. 1964. . 42. Pp. 431-4 41.

11. Jacobs R. Intussusception of the appendix. *Canadian Medical Association Journal*. 1963. 89. Pp. 620 -621.

12. Jevon G.P., Daya D., Qizilbash A.H. Intussusception of the appendix: a report of four cases and review of the literature. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1992. 116(9). Pp. 960-964.

13. Kim T.H., Jeon J.Y., Kim H.K., Choi Y.H., Baik G.H. Colonoscopic Diagnosis of Appendiceal Intussusception: A Case Report. *Journal of Korean Medical Science*. 2005. 20(4). Pp.680-682.

14. Komine N., Yasunaga C., Nakamoto M., Shima I., Iso Y., Takeda Y., Nakamata T. Intussusception of the appendix that reduced spontaneously during follow-up in a patient on hemodialysis therapy. *Internal Medicine*. 2004. 43(6). Pp. 479-483.

15. McKidd J. Case of invagination of caecum and appendix. *Edinburgh Medical Journal*. 1858. 4. Pp.793-797.

16. Modern surgical pathology/ Weidner, Cote, Suster, Weiss.- 2nd ed.-. Philadelphia, 2009. Vol 1. 851 p.

17. Nycum L.R., Moss H., Adams J.Q., Macri C.I. Asymptomatic intussusceptions of the appendix due to endometriosis. *Southern Medical Journal*, 1999. 92. Pp. 524-525.

18. Ozuner C., Davidson P., Church J. Intussusception of the vermiform appendix: preoperative colonoscopic diagnosis of two cases and review of the literature. *International Journal of Colorectal Disease*. 2000. 15(3). Pp. 185-187.

19. Ryu B.Y., Kim T.H., Jeon J.Y., Kim H.K., Choi Y.H., Baik G.H. Colonoscopic Diagnosis of appendiceal Intussusception: A Case Report. *Journal of Korean Medical Science*. 2005.20(4). Pp.680-682.

20. Salehzadeh A., Scala A., Simson J.N.L. Appendiceal intussusceptions mistaken for a polyp at colonoscopy: case report and review of the literature. *Annals of Royal College of Surgeons England*. 2010. 92(6). Pp. 46-48.

21. Seddik H., Rabhi M. Two cases of appendiceal intussusception : a rare diagnostic pitfall in colonoscopy. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 2011*. Article ID 198984.

22. Taban S., Dema A., Lazar D., Sporea I., Lazar E., Cornianu M. An unusual "tumor" of the cecum: the inverted appendiceal stump. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2006. 47(2). Pp. 193-196.

23. VarsamisN., PougourasK., SalveridisN., TheodosiouA., LostoridisE., KarageorgiouG., Mekakas A.,Christodoulidis K. Appendiceal intussusception URL: <https://www.google.com/url?q=http://cdn.intechweb.org/pdfs/25638.pdf>. (date of access: May 7, 2017).

24. Wang S.M., Huang F.C., Wu C.H., Ko S.F., Lee S.Y., Hsiao C.C. Ileocecal Burkitt's Lymphoma presenting as ileocolic intussusceptions with appendiceal invagination and acute appendicitis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2010. 109(6). Pp. 476-479.

## References

1. Kaliteevsky P.F. Diseases of vermiform appendix. M.: Meditsina,1970. Pp. 123-124. *Russian*.

2. Rukosuev K.S. A rare case of invagination of vermiform appendix . *Arkhiv patologii*. 1962. 2. Pp. 80-82. *Russian*.

3. Atkinson G.O., Gay B.B., Naffis D. Intussusception of the appendix in children. *American Journal of Roentgenology*. 1976. 126 (6). Pp. 1164-1168.

4. Chaar C.I., Waxelman B., Zuckerman K., Longo W. Intussusception of the appendix: a comprehensive review of the literature. *The American Journal of Surgery*. 2009. 198(1). Pp. 122-128.

5. Chen Y.C., Chiang J.M. Appendiceal intussusception with adenocarcinoma mimicking a cecal polyp. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000. 52(1). Pp. 130-131.

6. Collins D.C. 71.000 human appendix specimens. A final report, summarizing forty years'

study. American journal of Proctology. 1963. 14. Pp. 265-281

7. Dunavant D., Wilson H. Intussusception of the appendix, with complete inversion of the appendix and protrusion from the anus. Annals of Surgery. 1989.. 135(2). Pp. 287–288.

8. Gilpin D. Intussusception of the appendix. The Ulster Medical Journal. 1989. 58(52). Pp. 193-195.

9. Fernandez-Rey C.L., Garcia C., Alvarez Blanco A.M. Appendicular mucocele as cause of intestinal intussusception: diagnostic by computer tomography. Revista Espanola De Enfermedades Digestivas. 2010. 102(10). Pp. 604-605.

10. Fink V.H., Al S., Goldberg S.L. Intussusception of the appendix. Case reports and reviews of the literature. American Journal of Gastroenterology. 1964. . 42. Pp. 431–4 41.

11. Jacobs R. Intussusception of the appendix. Canadian Medical Association Journal. 1963. 89. Pp. 620 -621.

12. Jevon G.P., Daya D., Qizilbash A.H. Intussusception of the appendix: a report of four cases and review of the literature. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 1992. 116(9). Pp. 960–964.

13. Kim T.H., Jeon J.Y., Kim H.K., Choi Y.H., Baik G.H. Colonoscopic Diagnosis of Appendiceal Intussusception: A Case Report. Journal of Korean Medical Science. 2005. 20(4). Pp.680-682.

14. Komine N., Yasunaga C., Nakamoto M., Shima I., Iso Y., Takeda Y., Nakamata T. Intussusception of the appendix that reduced spontaneously during follow-up in a patient on hemodialysis therapy. Internal Medicine. 2004. 43(6). Pp. 479-483.

15. McKidd J. Case of invagination of caecum and appendix. Edinburgh Medical Journal. 1858. 4. Pp.793–797.

16. Modern surgical pathology/ Weidner, Cote, Suster, Weiss. – 2nd ed.-. Philadelphia, 2009. Vol 1. 851 p.

17. Nycum L.R., Moss H., Adams J.Q., Macri C.I. Asymptomatic intussusceptions of the appendix due to endometriosis. Southern Medical Journal, 1999. 92. Pp. 524-525.

18. Ozuner C., Davidson P., Church J. Intussusception of the vermiform appendix: preoperative colonoscopic diagnosis of two cases and review of the literature. International Journal of Colorectal Disease. 2000. 15(3). Pp. 185-187.

19. Ryu B.Y., Kim T.H., Jeon J.Y., Kim H.K., Choi Y.H., Baik G.H. Colonoscopic Diagnosis of appendiceal Intussusception: A Case Report. Journal of Korean Medical Science. 2005.20(4). Pp.680-682.

20. Salehzadeh A., Scala A., Simson J.N.L. Appendiceal intussusceptions mistaken for a polyp at colonoscopy: case report and review of the literature. Annals of Royal College of Surgeons England. 2010. 92(6). Pp. 46-48.

21. Seddik H., Rabhi M. Two cases of appendiceal intussusception : a rare diagnostic pitfall in colonoscopy. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 2011. Article ID 198984.

22. Taban S., Dema A., Lazar D., Sporea I., Lazar E., Cornianu M. An unusual “tumor” of the cecum: the inverted appendiceal stump. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2006. 47(2). Pp. 193-196.

23. VarsamisN., PougourasK., SalveridisN., TheodosiouA., LostoridisE., KarageorgiouG., Mekakas A.,Christodoulidis K. Appendiceal intussusception URL: <https://www.google.com/url?q=http://cdn.intechweb.org/pdfs/25638.pdf>. (date of access: May 7, 2017).

24. Wang S.M., Huang F.C., Wu C.H., Ko S.F., Lee S.Y., Hsiao C.C. Ileocecal Burkitt’s Lymphoma presenting as ileocolic intussusceptions with appendiceal invagination and acute appendicitis. Journal of the Formosan Medical Association. 2010. 109(6). Pp. 476-479.

**Должиков Александр Анатольевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии

**Мигунов Андрей Анатольевич**, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии.

**Луговской Сергей Леонидович**, ассистент кафедры анатомии человека, врач – патологоанатом.

**Dolzhirov Aleksandr Anatolievich**, Holder of Habilitation Degree in Medicine, Professor, Department of Histology

**Migunov Andrei Anatolievich**, PhD in Medicine, Assistance Lecturer, Department of General Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery.

**Lugovskoy Sergei Leonidovich**, Assistance Lecturer, Department of Human Anatomy, Pathologist.

УДК 616.89-008.441.13

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-12-17

Меринов А.В.,  
Байкова М.А.

**ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЖЁН МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ БРАЧНОЙ ДИНАМИК**

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: merinovalex@me.com, lentazzz111@gmail.com

**Аннотация.** Данная статья посвящена изучению динамики семейных отношений в так называемых «алкогольных» браках. В результате было продемонстрировано разнородность варианта развития семейных отношений, в частности, показаны варианты созависимой реакции супруги и частота их встречаемости. Помимо прочего, был осуществлен анализ аутоагрессивности, дана наркологическая и созависимая характеристика супругов с учетом имеющихся данных о динамике внутрисемейных отношений. Данный подход позволяет более эффективно моделировать подходящий профилактический и лечебно-коррекционный подход в каждом отдельно взятом случае, как в отношении наркологической, так и суицидологической направленности, а также существенно расширяет имеющиеся теоретические представления об «алкогольных» браках вообще и феномене созависимости, в частности.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость; типология семей больных алкогольной зависимостью, аутоагрессия, созависимость, суицидология.

A.V. Merinov,  
M.A. Baykova

**SUICIDAL AND NARCOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE SPOUSES IN FAMILIES OF MEN SUFFERING FROM ALCOHOL DEPENDENCE, DEPENDING ON THE VARIANT OF THE DYNAMICS OF MARRIAGE**

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Russian, 390026, Ryazan, Visocovolttnaya St., 9, E-mail: merinovalex@me.com, lentazzz111@gmail.com

**Abstract.** The article is devoted to the study of the dynamics of family relations in the so-called "alcoholic" marriages. As a result, the diversity of the development of family relations was demonstrated, in particular, the variants of the co-dependent reaction of the spouse and the frequency of their occurrence are shown. Among other things, the analysis of autoaggressiveness was carried out, narcological and co-dependent characteristics of the spouses were given, taking into account the available data on the dynamics of intra-family relations. This approach allows us to more effectively model the appropriate preventive and treatment-corrective approach in each case, both with regard to narcological and suicidological orientation, and also significantly expands the available theoretical ideas about "alcoholic" marriages in general and the phenomenon of codependence, in particular.

**Keywords:** alcohol addiction, types of families of patient's dependent of alcohol, autoaggressive, co-dependence, suicidology.

**Введение.** Широкая представленность алкогольной зависимости (АЗ), как заболевания и феномен ее «традиционности», привычности, делает людей, состоящих в, так называемых «алкогольных» браках или живущих в «алкогольных» семьях, своего рода обособленной группой, имеющей свой круг популяционно-видовых спецификаций, касающихся личностно-психологического

профиля, аутоагрессивной напряженности каждого члена семьи, а также спектра медико-социальных проблем, которые они продуцируют.

В данном контексте «алкогольная» семья представляется обособленной, калечащей, травмирующей системой, которая наносит большой социально-экономический ущерб обществу, посредством того влияния, которое с

учетом современных представлений о влиянии семейного функционирования на динамику и генезис АЗ, и сопутствующего ей в данной ситуации созависимого состояния, оказывает [8].

Еще одним аспектом является вклад супругов из подобных семей в суммарную антивитальную направленность общей популяции как в России, так и за рубежом [1, 3, 10], что создает потребность в разработке эффективных программ превенции аутоагрессивного поведения в подобных браках.

Традиционно подход к изучению как суицидологических, так и наркологических характеристик супругов в подобных семьях был статичным [9], то есть, находились некие совокупные характеристики, которые, в лучшем случае, оценивали влияние длительности существования супружеских отношений на изучаемые показатели.

Последние полученные данные [5] позволяют увидеть неоднородность исследуемой брачной системы в клинко-феноменологическом, суицидологическом, а также динамическом аспектах, что дает возможность предложить типологию подобных брачных отношений.

Наличие особых закономерностей в развитии взаимоотношений внутри семьи [15, 16] и ее способ взаимодействия с социумом позволили выделить три, четко очерченных, варианта динамики семейной системы: с перманентно закрытой, первично открытой и вторично открытой семейными системами [6].

Наиболее распространенным вариантом в социуме являлась модель брака с перманентно закрытой семейной системой (ПЗСС). Это наиболее широко представленный вариант семейной динамики; в данном случае после этапа активной борьбы за здоровье супруга, жена формирует ригидные границы семьи, что являет собой истинную закрытость семейной системы, инкапсулируя таким образом проблему зависимости.

Так манифестирует этап имитации гармоничной семьи, который продолжается, как правило, много лет. Отличительной чертой женщин из «алкогольных браков» с ПЗСС является патологическая потребность в заботе о ком-либо, так как подобным образом наполняется смыслом их жизнь.

Следующим по распространенности является вариант брака с вторично открытой семейной системой (ВОСС). ВОСС подразумевает под собой первично соответствие динамике развития внутрисемейных отношений таковым в браках с ПЗСС, однако в дальнейшем компульсивные попытки супруги сохранить «секретность» зависимости мужа ослабевают; женщина постепенно отдаляется от супруга, попутно открывая границы семьи; что приводит к изменению семейных ролей и возникновению несозависимых отношений в классическом понимании.

Этому предшествует ситуационный инсайт, перед которым следует череда попыток «вылечить» мужа, однако стоит отметить, что в «алкогольных» семьях с динамикой ВОСС эти попытки изначально носят менее выраженную интенсивность, чем аналогичные в браках с типом динамики ПЗСС.

Спустя время, симптомы псевдосозависимого состояния у супруги могут спонтанно исчезать, и женщина больше времени начинает уделять себе и детям.

Наиболее редко встречающимся вариантом является модель брака с первично открытой семейной системой (ПОСС). В данном случае АЗ супруга не скрывается, так как трактуется как социально-приемлемая, гендерно обусловленная, соответствующая представлению супруги из такой семьи пологолевному поведению второй половины. У жены не возникает вопросов, касающихся алкоголизма мужа, так как вся ответственность за состояние и качество жизни отдается на откуп супругу.

В связи с чем, на протяжении всей продолжительности брака сохраняются описанные выше отношения, изначально являющиеся взаимовыгодными и конгруэнтными.

**Целью настоящего исследования** было изучение аутоагрессивных паттернов и личностно-созависимых характеристик жён мужчин, страдающих алкогольной зависимостью (МСАЗ) в зависимости от варианта развития семейной системы.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с целью исследования были обследованы 125 семей МСАЗ; при этом

средний возраст жён МСАЗ составил 40.5±4.7 года. Срок семейной жизни в браке – 15.9±4.7 года. Все обследованные респондентки продолжали находиться в брачных отношениях на момент осуществления исследования.

Тип семейной системы оценивался исходя из клинико-anamnestических данных, отражающих ход развития брачных отношений, на разных этапах функционирования диады «аддикт – семейное окружение» [5].

В качестве диагностического инструмента использовался опросник для выявления аутоагрессивных паттернов и их предикторов в прошлом и настоящем [12].

Статистический анализ и обработку данных, проводили посредством параметрических и непараметрических методов математической статистики (с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона). Выборочные дескриптивные статистики в работе представлены в виде  $M \pm m$  (средней  $\pm$  стандартное квадратичное отклонение).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Рассмотрим аутоагрессивные и личностно-созависимые характеристики жён МСАЗ из браков с различными типами динамики семейной системы.

Аутоагрессивная и личностно-созависимая характеристики жён МСАЗ из браков с ПЗСС. Респондентки данной группы существенно отличаются от, прежде всего, жён МСАЗ из браков с ПОСС в отношении суицидологических показателей.

В частности, это касается классических суицидальных паттернов поведения: суицидальные попытки обнаружены у 15.58%, суицидальные мысли – 25.97%, появляющиеся зачастую, на фоне безысходности – 62.34%.

При этом, группа сходна по количеству суицидальных и несуйцидальных аутоагрессивных паттернов с жёнами МСАЗ из браков с ВОСС на этапе «закрытости», то есть до момента вскрытия семейных границ и формирования вторичной открытости, – в этом случае у жён из семей с ВОСС снижается суицидологическая напряженность.

Однако, и между ними обнаруживаются отличия в профиле суицидологически значимых эмоциональных состояний: в частности, их характеризует длительное

переживание вины (37.66% и 15.38% соответственно,  $p < 0.05$ ), частые угрызания совести (33.77% и 7.69% соответственно,  $p < 0.05$ ).

Основной акцент отличий женщин данной группы приходится на особенности личностно-созависимой реакции, отраженные в таблице № 1.

Таблица 1

**Личностно-созависимая характеристика жён МСАЗ из браков с ПЗСС (пары сравнений с  $p < 0,05$ )**

Table 1

**Personal-codependent characteristics of wives of men who suffer from alcohol dependence in marriages with a primarily closed family system (the above pair comparisons  $p < 0,05$ )**

Признак	Жёны МСАЗ из браков с ПЗСС	Жёны МСАЗ из браков с ВОСС	Жёны МСАЗ из браков с ПОСС
Смирилась с алкогольной зависимостью у мужа	22.08%	42.31%	47.37%
Продолжаю активно спасать мужа от зависимости	85.71%	40.0%	32.11%
Убеждённость в том, что муж «пропадёт» без заботы супруги	49.35%	11.54%	10.53%
Сокрытие алкогольных проблем мужа	72.73%	7.69%	5.26%
Создание видимости хорошей семьи	89.61%	15.38%	21.05%
Держу неприятности «в себе»	57.14%	36.52%	15.79%
Насилие со стороны мужа	32.47%	23.08%	0%

Несмотря на перманентно повторяющиеся неудачи в лечении мужа, подавляющее большинство женщин, продолжает активные поиски любых методов лечения, зачастую весьма курьёзных, –

продолжает активно скрывать АЗ своего супруга.

Отдельно отметим, что женщины из этой группы чаще других подвергаются физическому насилию со стороны супруга (32.47%).

Подобное сочетание аутоагрессивных паттернов поведения, говорит о том, что женщины из браков с ПЗСС буквально «живут» в различных позициях треугольника Карпмана, однако большую часть отведенного им времени проводят в позициях Спасателя и Жертвы [11]. Данный вариант выстраивания семейных взаимоотношений часто происходит из семьи, в которой воспитывалась женщина и, как правило, повторяет созависимый сценарий матери [14].

Личностная структура таких женщин, как правило, отличается выраженной

мазохистической направленностью [2], отсутствием представления об истинной близости, невозможности самостоятельно существовать вне симбиотической связи, в которой женщина достаточно часто является «донором» своей «взрослой» и прагматичной части, и частым вхождением в структуру «игр», что позволяет им поддерживать патологические экзистенциальные установки, скрытые социальные и психологические выгоды, направленные на поддержание принятого когда-то от матери смысла жизни.

Аутоагрессивная и личностно-созависимая характеристики жён МСАЗ из браков с ПОСС. Сразу отметим доброкачественность группы в сравнении с двумя остальными, что продемонстрировано в таблице № 2.

Таблица 2

**Характеристики жён МСАЗ из браков с ПОСС (пары с  $p < 0,05$ )**

Table 1

**Characteristics of wives of men suffering from alcohol dependence in marriages with a primarily open family system (the above pair comparisons ( $p < 0,05$ ))**

Признак	Жёны МСАЗ из браков с ПОСС	Жёны МСАЗ из браков с ВОСС	Жёны МСАЗ из браков с ПЗСС
<b>Аутоагрессивные паттерны и их предикторы</b>			
Наличие суицидальной попытки	0%	11.54%*	15.58%*
Суицидальные мысли	0%	38.46%	25.97%
Моменты безысходности	15.79%	53.85%*	55.84%*

Примечание: \* – означает отсутствие достоверного отличия в соответствующей паре.

Это относится к показателям классической суицидальной активности, которые сходны с таковыми в группе жен мужчин, не страдающих АЗ. У женщин из браков с ПОСС редко обнаруживается комплекс продепрессивных установок и чувств, свойственный женщине, «наказанной» на этом свете мужем – алкоголиком (5.26%), характерный для жён МСАЗ из браков с ПЗСС – 46.15%, и в меньшей степени для супруг МСАЗ из браков с ВОСС – 34.16%, что можно объяснить четким разделением границ и ответственности в браке с ПОСС. Здесь женщина не взваливает на свои плечи проблемы супруга, не бросается самоотверженно «спасать» его; она

изначально относится к АЗ супруга, как к чему-то объективно приемлимому, являющемуся необходимым атрибутом поло-ролевого поведения, социального статуса, традиционным атрибутом социального функционирования мужа.

В сравнении с женами из семей с ПЗСС, жены из семей с ПОСС отличаются менее выраженным уровнем глубины личностного повреждения, стабильной организацией нервно-психического и социального функционирования, высоким уровнем компенсации и адаптации [4].

Аутоагрессивная и личностно-созависимая характеристики жён МСАЗ из браков с ВОСС. Как уже отмечалось выше, по признакам, характеризующим



аутоагрессивную сферу, данная группа сходна с жёнами МСАЗ, проживающими в браках с ПЗСС, однако данное сходство продолжается лишь до момента раскрытия жестких семейных границ. Однако суицидальные попытки в подобных браках, женщины, в основном, связывают с вынужденным супружеством и различными внешними обстоятельствами, которые им «не под силу изменить».

Клиническое своеобразие группы формирует частота переживания одиночества при фактическом наличии семьи: 69.23%; 35.06%; 5.26% в браках с ВОСС, ПЗСС и ПОСС соответственно ( $p < 0.05$ ), что логично объясняется самой внутриврачной динамикой и той смыслообразующей функцией, которую принимает брачный союз на разных этапах; частота табакокурения: 50.0%; 28.57%; 10.53% соответственно так же отражает уровень аутоагрессивной напряженности личности и стрессогенности каждого из типов браков ( $p < 0.05$ ).

Суицидологические характеристики супругов при таком варианте брачных отношений варьируют в зависимости от этапа развития семьи. До формирования вторичной открытости они практически соответствуют таковым у супругов из браков с ПЗСС, затем интенсивность их антивитальной активности снижается, женщина начинает больше уделять внимания себе, отдаляется от супруга, часто в этот период происходит развод.

При этом стоит сказать, что уменьшается не только суицидологическая напряженность личностной структуры женщины, но и сходят на нет проблемы соматического характера.

**Выводы.** Полученные данные позволяют обосновать клинко-терапевтическую значимость предлагаемой типологии семейной системы в семьях МСАЗ. Приводимые результаты убедительно доказывают, что суицидологические и личностно-созависимые характеристики жён МСАЗ, в значительной степени коррелируют с динамической моделью брачной системы.

Данная работа позволяет с другой стороны оценить динамику семейных отношений в рассматриваемых браках, что имеет

принципиальное значение для построения высокоэффективных, дифференцированных терапевтических схем в наркологической и суицидологической работе.

Продемонстрирована неоднородность феномена созависимости: вариант отношения жены к болезни мужа зависит от модели развития семейной системы и наоборот.

Учитывая полученные данные целесообразно выделять: классическую созависимую (браки с ПЗСС), безсозависимую (браки с ПОСС), временно созависимую, или псевдосозависимую (браки с ВОСС) реакции.

Вариант созависимой реакции определяет как аутоагрессивную и личностно-психологическую характеристики этих женщин, так и особенности их мужей.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Ворошилин С.И. Алкогольный фактор среди причин роста самоубийств в СССР и в постсоветских государствах // Суицидология. 2012. 2. С. 23-33.
2. Джонсон С.М. Психотерапия характера. М., Корвет, 2015. 352 с.
3. Кривулин Е.Н. Суицидальное поведение больных алкогольной зависимостью в условиях крупного промышленного города Южного Урала (г. Магнитогорск) // Суицидология. 2012. 3: 37-40.
4. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика. Понимание структуры личности в клиническом процессе: пер. с англ., М.: Класс, 2015. 217 с.
5. Меринов А.В. Аутоагрессивное поведение и оценка суицидального риска у больных алкогольной зависимостью и членов их семей: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.27; 14.01.06. М., 2012. 277 с.
6. Меринов А.В., Шустов Д.И. Семейная динамика саморазрушающих паттернов поведения в семьях больных алкогольной зависимостью с позиций модели эпискрипта. Наркология. 2010. 11. С. 28-35.
7. Меринов А.В., Шустов Д.И. Влияние развода на суицидологические, наркологические и личностно-психологические показатели мужчин, страдающих алкогольной зависимостью // Наркология. 2011. 3. С. 69-73.

8. Москаленко В.Д. Зависимость: семейная болезнь. М.: ПЕР СЭ, 2002. 336 с.

9. Разводовский Ю.Е. Корреляты суицидального поведения мужчин, страдающих алкогольной болезнью // Суицидология. 2014. 2 (15). С. 38-42.

10. Розанов В.А. Самоубийства, психо-социальный стресс и потребление алкоголя в странах бывшего СССР // Суицидология. 2012. 4. 28-40.

11. Стюарт Я., Джойнс В. Современный транзактный анализ. СПб., Социально-психологический центр. 1996. 282 с.

12. Шустов Д.И., Меринов А.В. Диагностика аутоагрессивного поведения при алкоголизме методом терапевтического интервью. Пособие для врачей психиатров-наркологов и психотерапевтов. М.: 2000. 20 с.

13. Berne E. Transactional analysis in psychotherapy: A systematic individual and social psychiatry. New York: Grove Press. 1961. 318 p.

14. Berne E. What Do You Say after You Say Hello. New York: Grove Press. 1972. 318 p.

15. Hudak J., Krestan J., Bepko C. Alcohol problems and the family life cycle. The Expanded Family Life Cycle: Individual, Family, and Social Perspectives. 3 ed. Boston: Allyn and Bacon. 1999. Pp. 455-469

16. Kaufman E. The family of the alcoholic patient. Psychosomatics. 1986. 27 (5). Pp. 347-360.

### References

1. Voroshilin S. Alcohol as a factor in growth causes of suicides in the Soviet Union and in former Soviet countries. Suicidology. 2012. 2. Pp. 23-33. *Russian*.

2. Dzhonson S.M. 2015. Psychotherapy of character. M., Korvet, 352 p. *Russian*.

3. Krivulin E., Bochkareva I., Beckov A., Mingazov A. Suicidal behavior of patients with alcohol dependence in a large industrial city of the South Urals (Magnitogorsk). Suicidology. 2012. 3. Pp. 37-40. *Russian*.

4. McWilliams N. Psychoanalytic diagnosis. Understanding personality structure in the clinical process. New York, The Guilford press, 1994. 217 p. *Russian*.

5. Merinov A.V. 2012. Self-injurious behavior, and assessment of suicide risk in patients with alcohol dependence and members of their families. Abstract dis. ... d-ra. med. nauk: 14.01.27; 14.01.06. M., 277 p. *Russian*.

6. Merinov A.V., Shustov D.I. Family dynamics of self-destructive behavior patterns in families of patients with alcohol dependence with the position of the model episcript. Narcology. 2010. 11. Pp. 28-35. *Russian*.

7. Merinov A.V., Shustov D.I. The effects of divorce on suicidologists, substance abuse and personal-psychological performance of men suffering from alcohol addiction. Narcology. 2011. 3. Pp. 69-73. *Russian*.

8. Moskalenko V.D. Addiction: a family disease. Moskva: PER Se, 2002. 336 p. *Russian*.

9. Razvodovskiy Y.E. Correlates of suicidal behaviour of alcohol dependent males. Suicidology. 2014.2 (15). Pp. 38-42. *Russian*.

10. Rozanov V.A. Suicides, psycho-social stress and alcohol consumption I the countries of the former USSR. Suicidology. 2012. 4. Pp. 28-40. *Russian*.

11. Stewart I., Joines V. 1996. Contemporary Transactional Analysis. SPb., Socialno-psihologicheskij centr, 282 p. *Russian*.

12. Shustov D.I., Merinov A.V. Diagnosis of autoaggressive behavior in alcoholism by the method of therapeutic interview. A manual for physicians of psychiatrists-narcologists and psychotherapists . Moskva, 2000. 20 p. *Russian*.

13. Berne E. Transactional analysis in psychotherapy: A systematic individual and social psychiatry. New York: Grove Press. 1961. 318 p.

14. Berne E. What Do You Say after You Say Hello. New York: Grove Press. 1972. 318 p.

15. Hudak J., Krestan J., Bepko C. Alcohol problems and the family life cycle. The Expanded Family Life Cycle: Individual, Family, and So-cial Per-spectives. 3 ed. Boston: Allyn and Bacon. 1999. Pp. 455-469

16. Kaufman E. The family of the alcoholic patient. Psychosomatics. 1986. 27 (5). Pp. 347-360.

**Меринов Алексей Владимирович**, профессор кафедры психиатрии, доктор медицинских наук

**Байкова Мария Александровна**, клинический ординатор

**Merinov Aleksey Vladimirovich**, Professor, Department of Psychiatry, Holder of Habilitation Degree in Medicine

**Baykova Maria Aleksandrovna**, Clinical Resident

УДК:616.155.392-0.36.11

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-18-30

Джаныбекова И.А.

**ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОЙ  
ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ И НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ  
У ДЕТЕЙ**

Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92  
E-mail: [indirad8@mail.ru](mailto:indirad8@mail.ru)

**Аннотация.** Интратекальная терапия (ИТТ), появившаяся в начале эволюции терапии лейкемий как дополнительный лечебный и профилактический подход при ведении больных с острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) и нейролейкемией (НЛ), в настоящее время представляет надежную лечебную опцию, которая позволяет заменять краниальное облучение даже у пациентов с высоким риском острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ), высокоэффективно купировать любую НЛ-инициальную (ИНЛ), доклиническую (ДНЛ), клиническую (КНЛ), что позволяет предотвращать кумулятивные риски развития не только НЛ, но и костномозговых рецидивов, так как известно, что НЛ-рецидив обычно предшествует костномозговому рецидиву. Любая протокольная терапия включает элементы ИТТ, которые хорошо saniруют ликвор, высоко-результативно улучшают выживаемость детей. Только 2,4% – встречаемость НЛ на оригинальных немецких и других международных протоколах. Были использованы все рекомендации немецкого протокола ВФМ, в том числе относительно цитоза, статуса ЦНС, рисков и т.д. Исследованные показатели (концентрации общего белка-ОБ, альбумина-А и глобулинов-Г, суммарного  $\alpha$ -аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамина-Глу) в ЦСЖ и сыворотке крови, N-ацетилнейраминовой кислоты –НАНК в ЦСЖ, а также концентрационные градиенты ЦСЖ/ сыворотка крови для А, Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ и НЛ оказались равноценны исследованиям с радиоактивными веществами и нейронспецифическими белками, что позволяет предложить эту панель биомаркеров в педиатрическую практику. Для более широкого использования результатов данного исследования можно рекомендовать НАНК как предиктор НЛ и для ранней диагностики НЛ, течения оккультной – ОНЛ и всех других видов НЛ, Ам, ГлуК и Глу – для определения токсического фактора, нейротоксичности, ОБ, А, Г – для первоначального обозначения белкового профиля ЦСЖ. Концентрационные градиенты в динамике наблюдения могут определить возможное течение НЛ (с исходом в ремиссию, затяжное, с летальным исходом).

**Ключевые слова:** интратекальная терапия; гематоэнцефалический барьер; цереброспинальная жидкость; острая лимфобластная лейкемия; нейролейкемия; дети.

I.A. Dzhanybekova

**INTHRATECAL THERAPY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC  
LEUKEMIA AND NEUROLEUKEMIA IN CHILDREN**

Kyrgyz State Medical Academy. 92 Akhunbaev St., Bishkek, Kyrgyzstan, 720020. E-mail: [indirad8@mail.ru](mailto:indirad8@mail.ru)

**Abstract.** Intrathecal therapy (ITT) is an additional therapeutic and prophylactic approach for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and neuroleukemia (NL) in leukemia treatment evolution. It has performed a reliable option

of therapy which may substitute cranial irradiation in high risk patients of ALL, NL, very effectively stopping any NL – initial, preclinical and clinical NL, allow to prevent cumulative risks of development of not only NL, but stem cell relapses, because NL relapses usually may predict common stem cell relapses. Any protocol therapy includes intrathecal therapy elements, which purify CSF very effectively, improving children's survival with very high results. Only 2.4% – the occurrence rate of NL in original German and international protocols. We used all recommendations of BFM protocol therapy, including cytosidosis, CNS status, risks. The studied parameters (protein-P, albumin-A, globulines-G, aminonitrogen-Am, neuroactive aminoacids – glutamic acid-GluA, glutamine-Glu in cerebrospinal fluid and serum of blood, N-acetylneuraminic acid – NANA in CSF) and concentration gradients of CSF/ serum for albumin, aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL, NL were determined during ALL (status CNS-1): acute period, remission, relapse/recurrence and neuroleukemia (NL): preclinical and clinical variants of NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6) were the same as in the research with radioactive isotopes and neurospecific proteins of CSF, which allow to offer our biomarker panel in pediatric practice. For wider use of the research results there may be recommend NANA as predictor of NL and for early diagnostics of NL, occult NL, and all other types of NL, Am, GluA, Glu – for determination of toxic factor, neurotoxicity, P,A,G – for initial diagnostics of the protein profile of CSF. The concentration gradients may predict possible development of NL (remission, recurrence, lethal NL) in dynamics of observation.

**Keywords:** intrathecal therapy; blood-brain barrier; cerebrospinal fluid; acute lymphoblastic leukemia; neuroleukemia; children

**Введение.** Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) на сегодня самая распространенная неопластическая патология системы крови у детей (75% – от всех гемобластозов у детей), при которой возможна 70% летальность [4]. Заболеваемость ОЛЛ в настоящее время составляет 30–40 случаев на 1 млн. населения в год, 3,2-4,7 на 100 000 детского населения [5].

Современное протокольное лечение на основе немецкого протокола BFM дало возможность получения длительных ремиссий и практического выздоровления таких детей, однако высокодозовость может иметь много неблагоприятных последствий на детский организм [3].

Интратекальная терапия (ИТТ), применяемая у детей с острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) и нейролейкемией (НЛ), – важная лечебно-профилактическая опция, которая позволяет не только заменять краниальное облучение, но и даже отказаться от него в силу большой токсичности и развития грозных осложнений,

даже у пациентов с высоким риском ОЛЛ и НЛ, высокоэффективно купировать любую НЛ – инициальную (ИНЛ), доклиническую (ДНЛ), клиническую (КНЛ), что позволяет предотвращать кумулятивные риски развития не только НЛ (cumulative incidence of relapse CIR-NL), но и костномозговых рецидивов [3, 36], а также нежелательные опасные побочные эффекты. Любая протокольная терапия включает элементы ИТТ, которые высоко результативно улучшают выживаемость детей, надо только подобрать дозу и частоту введения лекарств. Встречаемость НЛ в оригинальных немецких и других международных протоколах только 2.4%. В 60-е годы прошлого века после возможности получения первой полной ремиссии НЛ стали основной проблемой выживаемости детей. ИТТ стала совершенствоваться: вместо 1 (Mtx) препарата (1ИТ) стали применяться их комбинации – в основном 2 (2ИТ) (Mtx+ara-C), в ИТТ стал включаться гормональный препарат – преднизолон, который впоследствии стал все чаще заменяться

дексаметазоном. Дексаметазон стал более предпочтителен, т.к. имеет лучшие лечебные результаты при ОЛЛ, НЛ, снимает клеточный отек, стабилизирует клеточные мембраны ЦНС.

Высокие результаты выживаемости, полученные при лечении по международному немецкому протоколу ВФМ, применяемого в России и сопоставимые с данными зарубежных исследований, позволили ряду ученых создавать новые модифицированные российские протоколы, которые имеют не меньший успех по результативности. Благодаря применению протоколов ALL-MB-2002, 2008 и др. выживаемость детей с ОЛЛ в России стала более 85% [4, 20].

Ключевое значение оккультной НЛ – ОНЛ у детей предопределило столь пристальное внимание к изучаемой проблеме и ИТТ [23]. Профилактика НЛ улучшилась благодаря ее интенсификации интратекальным введением препаратов в остром периоде, консолидации и на протяжении 1 года лечения, что позволило не применять в большинстве случаев краниальное облучение, которое имеет много неблагоприятных последствий [1, 7].

Многие прогностические факторы перестали быть значимыми в эволюции лечения ОЛЛ, например, такие как иммунофенотип, однако появились новые прогностические критерии, такие как спленомегалия, ИНЛ, которые и стали основными предикторами течения заболевания [20]. Возможно, имеются маркеры прогноза и на уровне ЦСЖ, которые в дальнейшем могут быть использованы для улучшения стратегии лечения ОЛЛ и НЛ.

Литературные данные показали, что белковые соединения, в том числе характерные для нервной системы, различные ферменты, вещества, повышающиеся при иммунологических процессах, особенно гликопротеины (ГП), интерлейкины могут быть диагностическими маркерами при лейкозах [6]. Так, повышенный плеоцитоз при НЛ [27], альбумин GFA СМЖ как маркер астроцитарного вовлечения [15], основной белок миелина (ОБМ) СМЖ [28],

иммунореактивный паратиреоидный гормон и кальцитонин [35], сиаловая кислота [10], общий белок СМЖ [30], повышенные количества лейкоцитов и белка СМЖ [Rautonen, 1988], компьютерная томография и прокоагулянтная активность СМЖ [32], активность аденозин деаминазы [24], лактатдегидрогеназы [11], эозинофилия [25], интерлейкин-2 [14], нейроиммунологический профиль [15], иммунореактивный бета-эндорфин [18], бета-2-микроглобулин [39], фибронектин [21], СД9 [22], карбокситерминальный препептид 1 типа проколлагена [38], бласты с низким плеоцитозом [29] были исследованы в ЦСЖ при ИТТ для определения маркеров НЛ.

Согласно литературным источникам по нейрогенезу, многие вещества ЦНС полисиализированы. Литературные источники также описывают преобладание ГП и гликолипидов в нервной ткани [8, 37]. Все они неспецифические, но в определенных случаях на них, видимо, можно ориентироваться для определения стратегии и тактики лечения заболевания.

Таким образом, для оптимизации терапии с целью повышения общей выживаемости детей с ОЛЛ и НЛ, ИТТ приобрела особое значение, и, возможно, дополнительные биохимические критерии ЦСЖ помогут в дальнейшей эволюции успешного лечения ОЛЛ, НЛ.

**Цель исследования** – оценка проведенной ИТТ на состояние ГЭБ и ЦСЖ по панели биомаркеров при ОЛЛ и НЛ у детей в динамике наблюдения и определение их диагностической и прогностической значимости при НЛ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А) и глобулинов (Гб), суммарного  $\alpha$ -аминоазота (Ам) и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в ЦСЖ и сыворотке крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, костномозговой рецидив) и развившейся НЛ: доклинический ДНЛ и

клинический КНЛ варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), ИНЛ – инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6)

2. На основании определения концентрационных градиентов ЦСЖ/сыворотка крови для альбумина, суммарного  $\alpha$ -аминоазота, глутаминовой кислоты и глутамина в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1: острый период, ремиссия, рецидив) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3: ДНЛ, КНЛ, СТ-ЦНС-6: ИНЛ) у детей:

- оценить проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ);

- оценить динамику проницаемости ГЭБ в различные периоды ОЛЛ и при осложнении НЛ у пациентов, при ИТТ. Оценить значимость этих показателей в ранней диагностике и прогнозе НЛ, при ИТТ;

- сравнить полученные биохимические величины ЦСЖ при различных вариантах НЛ, ИТТ;

- сравнить величины биохимических параметров ЦСЖ при различных цитозах НЛ, при различных видах терапии ОЛЛ, ИТТ;

3. Оценить проведенную ИТТ: 1 (Мtx) препарат, 2 (Мtx+ара-С), с преднизолоном, с дексаметазоном.

**Материалы и методы исследования.** В работе представлены результаты обследования, исследования, лечения, наблюдения 103 пациентов с ОЛЛ и НЛ (в возрасте от 3 до 18 лет), которым проведена немецкая протокольная терапия ВФМ и стандартные курсы полихимиотерапии (ПХТ) в НЦЗД РАМН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ (53 ребенка) и НЛ (19 детей). В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. НЛ наблюдалась нами с разделением по вариантам: ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Пациенты на протокольном ВФМ-лечении распределялись на три группы риска – 1) стандартного риска (SRG), 2) промежуточного риска (ImRG) и 3.высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1: острый период, ремиссия, рецидив,

при НЛ – ЦНС-3: ДНЛ, КНЛ, ЦНС-6: ИНЛ у детей согласно критериям немецкого оригинального протокола.

Биохимические методы исследования. Были изучены концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Гб),  $\alpha$ -аминоазота ( $\alpha$ -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамина (Глу) в ЦСЖ и сыворотке крови, N-ацетилнейраминовой кислоты (НАНК) в ЦСЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов ЦСЖ/сыворотка крови для А (КА), К  $\alpha$ -Ам, КГлуК и КГлу. Реактивы использовались фирмы Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре “Atom” (Швеция), СФ-15а (Россия).

ЦСЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций, одновременно интратекально вводили препараты (1 – метотрексат – МТХ или в сочетании 2 – МТХ и цитозин-арабинозид – ара-С или 3 – плюс преднизолон/дексаметазон) с профилактической и лечебной целью. Венозную кровь брали натощак в день проведения люмбальных пункций из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились как минимум в трех параллельных пробах, средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого биохимического показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ – от 1 до 12 раз (1621 образец ЦСЖ, 834 образец сыворотки крови – всего 2455 образцов).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в ремиссии, а также с нормативами, принятыми в литературе для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований использованы контрольные сыворотки (PrecinormS, PrecinormG, PrecinormU – Berhinger, ФРГ).

Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ «Statistica».

**Результаты и их обсуждение.** Как до ИТТ, так и после нее, определявшиеся биохимические показатели соответствовали течению заболевания. Только развитие НЛ сопровождалось значимым увеличением этих биохимических показателей ЦСЖ. Сравнение полученных величин после различных вариантов ИТТ (1 препарат-ИТТ, 2-ИТТ, 3-ИТТ компонентной) не выявило значительных различий, что говорит об обоснованности критериев для разграничения показаний к дифференцированному назначению ИТТ. Мультикомпонентность ИТТ определяет больше эффект от лечения, несмотря на определенную токсичность (Т), так как дозировка соотносена сейчас не с возрастом, а с площадью поверхности тела. Нейротоксичность возникает в основном в результате системного лечения, особенно высокодозового МТХ лечения, что обусловило его применение в новых средне- и мало- дозовых режимах в блоках модифицированной протокольной терапии. Однако нельзя исключить нейротоксичность ИТТ и индивидуальную чувствительность. Раньше в прошлом веке после начала применения ХТ, в т.ч. ИТТ, развивались явления «химического менингизма», которые описаны в литературе и могли приводить к летальному исходу. Сегодня применяются более очищенные и новые поколения лекарственных препаратов.

Разная частота ИТТ также не выявила значительных отличий в величинах определявшихся показателей. Применение гормонов в ИТТ сопровождалось положительным клиническим эффектом во всех случаях, состояние ремиссии продолжалась дольше. Так, примером ИТТ явилась группа острого периода на ПХТ, 2ИТТ – дети с ДНЛ, 3ИТТ – пациенты с КНЛ, ИНЛ, в некоторых случаях ДНЛ.

В остром периоде ОЛЛ ОБ ЦСЖ был  $0.3 \pm 0.01$  (0.05) г/л с разбросом min-max величин 0.25-0.74, А ЦСЖ –  $0.18 \pm 0.007$  (0.04) г/л с min-max 0.11-0.22, Г ЦСЖ –  $0.12 \pm 0.003$  (0.04) г/л с min-max 0.04-0.16, в

ремиссии ОБ ЦСЖ оказался на верхней границе нормы и выше, чем в начале заболевания, т.е. остром периоде –  $0.46 \pm 0.02$  (0.15) г/л с min-max 0.25-0.74, А ЦСЖ выше, чем в остром периоде –  $0.23 \pm 0.005$  (0.05) с min-max 0.13-0.26, Г ЦСЖ повышены –  $0.23 \pm 0.01$  (0.08) с min-max 0.12-0.45. Разброс величин, скорее всего, свидетельствует об неоднородности группы детей по биохимическим параметрам ЦСЖ.

В остром периоде ДНЛ ОБ ЦСЖ достоверно составлял  $0.51 \pm 0.04$  (0.15) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии  $0.56 \pm 0.11$  (0.31) ( $p < 0.01$ ), А ЦСЖ –  $0.26 \pm 0.03$  (0.09), в ремиссии  $0.27 \pm 0.02$  (0.05), Г ЦСЖ –  $0.25 \pm 0.04$  (0.14), в ремиссии  $0.29 \pm 0.07$  (0.02) ( $p < 0.01$ ). Таким образом, при ДНЛ не во всех случаях наступает полная ремиссия, не всегда быстро нормализуется проницаемость ГЭБ, а ИТТ нарастает, несмотря на констатацию клинической ремиссии.

Ам был  $2.23 \pm 0.34$  (0.8), в ремиссии  $1.9 \pm 0.19$  (0.5), подостром периоде  $2.7 \pm 0.05$  (1.0) ( $p < 0.01$ ) – характеризуя, видимо, нейротоксичность на уровне ЦНС, ГлуК ЦСЖ  $78.7 \pm 8.42$  (24.7) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии  $32.1 \pm 13.4$  (23.3), Глу ЦСЖ  $656.2 \pm 9.3$  (92.3), в ремиссии  $563.5 \pm 42.0$  (72.7), НАНК ЦСЖ  $66.2 \pm 5.2$  (11.7) ( $p < 0.01$ ), в ремиссии  $40.3 \pm 3.5$  (6.1), в отдельных случаях с размахом до 82.0 мг/л, не констатируя ремиссию, хотя общепринятый анализ ЦСЖ соответствовал ремиссии по данным цитоза, Г  $0.26 \pm 0.03$  (0.15) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии  $0.11 \pm 0.02$  (0.05), достоверно повышаясь более чем в 2 раза, т.е. при 2-ИТТ не всегда и не у всех пациентов происходит снижение и нормализация ОБ ЦСЖ. Наоборот, даже повышается почти в 2 раза при нормализации цитоза. Цитоз не всегда может отражать ремиссию. Однако, в подостром периоде, который выделен нами впервые, ОБ-А ЦСЖ повышается в отдельных случаях, видимо, как эквивалент нейротоксичности на биохимическом уровне без клиники и, возможно, при разрушении бластов. Видимо этим объясняются такие случаи, когда ЦСЖ санировалась быстро, ИТТ поэтому короткая (1-2 ИТТ), но НЛ возвращается вновь и быстро. Конечно,

бывают случаи, когда ЦСЖ санируется быстро и ремиссия продолжается долго до развития общего рецидива. Как правило, развивается и встречается комбинированный рецидив.

Резервуар Оммаля – очень сложный и травматичный метод лечения для пациентов с НЛ и поэтому не всегда может быть использован в широкой педиатрической практике.

Только ГлуК острого периода была выше нормы на фоне проводимого лечения.

При КНЛ острый период имел достоверно повышенный ОБ-ЦСЖ  $0.73 \pm 0.05$  (0.17) ( $p < 0.001$ ), который снижался практически до нормы в ремиссии  $0.27 \pm 0.02$  (0.15), А-ЦСЖ также снижался с острого периода к ремиссии –  $0.31 \pm 0.02$  (0.08) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии  $0.26 \pm 0.02$  (0.06), Г ЦСЖ были очень высокими  $0.42 \pm 0.05$  (0.17) ( $p < 0.01$ ), но на фоне проводимого лечения, в том числе ЗИТТ в ремиссии снижались до нормы  $0.17 \pm 0.02$  (0.05), Ам ЦСЖ был  $4.4 \pm 0.5$  (1.7) ( $p < 0.001$ ), в ремиссии  $2.3 \pm 0.2$  (0.8) – нормализовался также, в подостром периоде у отдельных пациентов повышаясь до 6.03 – видимо, характеризуя нейротоксичность на уровне ЦНС, ГлуК ЦСЖ острого периода была  $95.2 \pm 12.6$  (30.4) ( $p < 0.001$ ), в ремиссии 152.32, Глу ЦСЖ острого периода  $717.0 \pm 50.9$  (160.8) ( $p < 0.01$ ), в ремиссии 291.5, НАНК ЦСЖ острого периода был достоверно высокий  $111.5 \pm 13.1$  (22.7) ( $p < 0.001$ ), в ремиссии  $52.5 \pm 1.2$  (2.0), в отдельных случаях снижаясь только до 121.8 мг/л, не констатируя ремиссии, хотя общепринятый анализ ЦСЖ соответствовал ремиссии по данным цитоза, Г были достоверно повышены  $0.26 \pm 0.03$  (0.15) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии снижаясь до нормы на фоне лечения  $0.11 \pm 0.02$  (0.05), что говорит об эффективности ИТТ, даже в случаях КНЛ и о состоянии относительной иммунодепрессии на уровне ЦНС. Т.е. 3-ИТ всегда и у всех пациентов нормализует белковые величины ЦСЖ, практически всегда достигая клинико-лабораторной ремиссии на уровне ЦНС.

При ИНЛ острый период имел самый высокий ОБ ЦСЖ  $1.0 \pm 0.05$  (0.16) ( $p < 0.01$ ), который снижался более чем в 2 раза и

практически только до верхних границ нормы в ремиссии  $0.41 \pm 0.05$  (0.1), А ЦСЖ острого периода был повышен, характеризуя начальные изменения проницаемости ГЭБ  $0.36 \pm 0.02$  (0.05), лишь с тенденцией к снижению в ремиссии  $0.3 \pm 0.04$  (0.1), Г-ЦСЖ были достоверно увеличены, косвенно свидетельствуя об интратекальном синтезе (ИТС) –  $0.26 \pm 0.03$  (0.15) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии снижаясь до минимальных величин, которые отражают иммуносупрессию на фоне протокольной терапии –  $0.11 \pm 0.02$  (0.05), Ам ЦСЖ  $1.83 \pm 0.2$  (0.5), в ремиссии достоверно нарастал –  $3.7 \pm 0.5$  (1.1) ( $p < 0.001$ ) (несмотря на нормальный цитоз, свидетельствующий о ремиссии, высокодозовость первого протокола отражается на биохимических величинах ЦСЖ, характеризуя нейротоксичность, в подостром периоде также достоверно высокий уровень  $3.1 \pm 0.2$  (0.5) ( $p < 0.001$ ) – характеризуя нейротоксичность на уровне ЦНС, что, возможно, еще раз подтверждает необходимость и обоснованность сопроводительной терапии с самого начала I протокола, возможно, указывает на необходимость в сопроводительной терапии дезинтоксикационного лечения – перорально или инфузионно), НАНК ЦСЖ максимально высокий из всех НЛ –  $173.6 \pm 6.4$  (9.0) ( $p < 0.001$ ), в ремиссии снижаясь практически в 3 раза, но все равно оставаясь выше верхней границы нормы более чем в 2 раза –  $67.0 \pm 31.0$  (43.8), в отдельных случаях до 98.0 мг/л (выше верхней границы нормы более чем в 3 раза), не констатируя ремиссии, хотя общепринятый анализ ЦСЖ соответствовал ремиссии по данным цитоза и др. (рис.1, 2), НАНК ЦСЖ статистически достоверный признак НЛ, полезный маркер в случаях малого цитоза при инициальной НЛ, без клинических проявлений доклинического НЛ).

Г ЦСЖ были достоверно увеличены более чем в 2 раза, свидетельствуя об ИТС –  $0.26 \pm 0.03$  (0.15) ( $p < 0.05$ ), в ремиссии резко снижаясь на фоне иммуносупрессивной терапии  $0.11 \pm 0.02$  (0.05), т.е. 3-ИТ практически у большинства пациентов снижает повышенные биохимические величины ЦСЖ. На основании



вышеизложенного,  
(высокодозовый,  
действительно

I протокол  
мультимодальный)  
эффективно подавляют

опухолевый клон. Наступает состояние  
иммуносупрессии на всех уровнях, в т.ч.  
ЦНС.

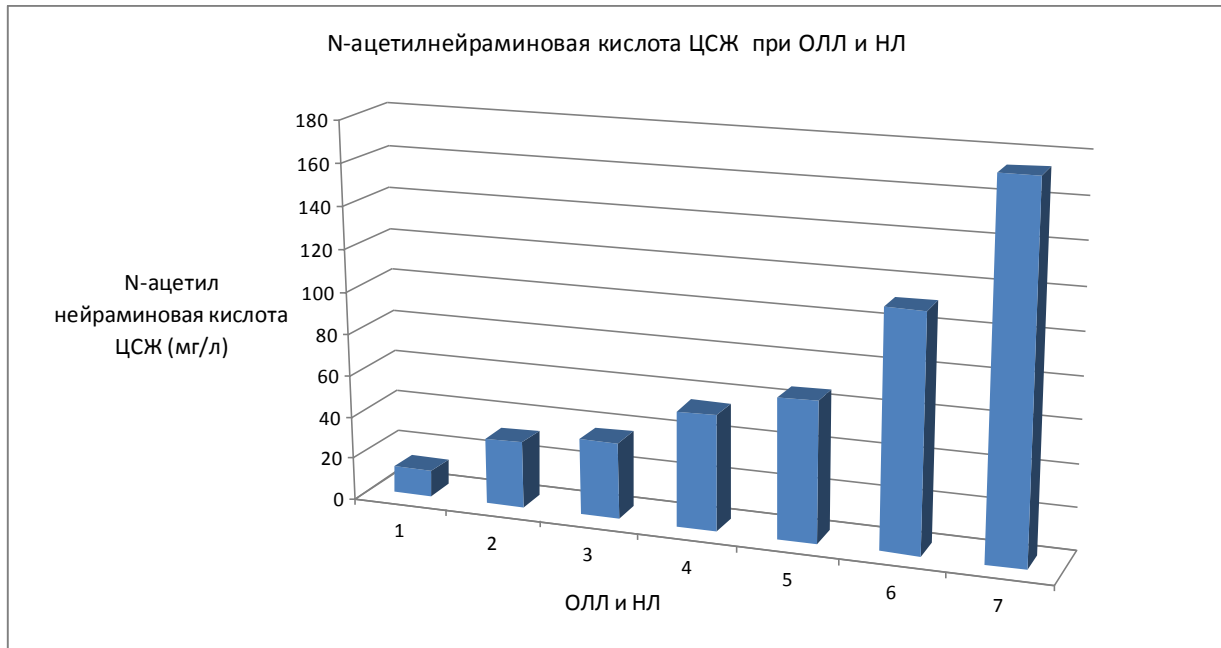


Рис. 1. Концентрация N-ацетилнейраминавой кислоты в различные периоды ОЛЛ и острые периоды нейролейкемии у детей

Fig. 1. The concentration of N-acetylneuraminic acid in different periods of ALL and acute neuroleukemia in children

1. Норма.
2. Ремиссия.
3. Острый период ОЛЛ.
4. Костномозговой рецидив ОЛЛ.
5. Доклиническая нейролейкемия (ДНЛ) – острый период.
6. Клиническая нейролейкемия (КНЛ) – острый период.
7. Инициальная нейролейкемия (ИНЛ) – острый период.

Fig. 1. N-acetylneuraminic acid CSF during different periods of ALL and acute periods of neuroleukemia in children

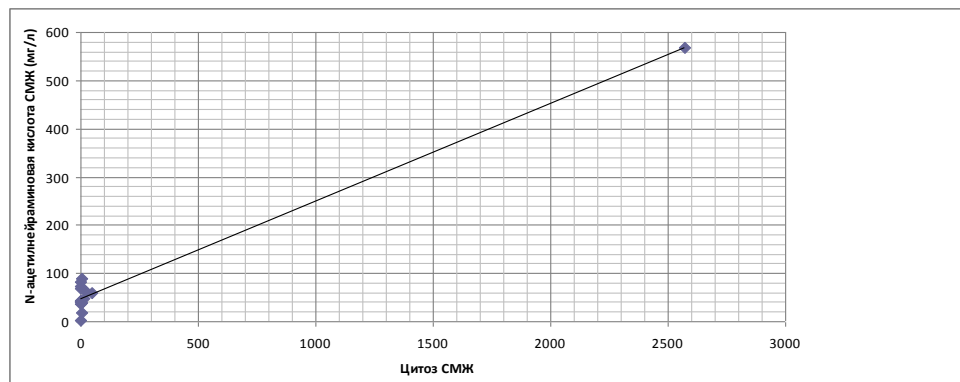


Рис. 2. Корреляционная зависимость цитозина и N-ацетилнейраминавой кислоты цереброспинальной жидкости в остром периоде доклинической нейролейкемии у детей ( $r=0.99$ ,  $p<0.001$ )

Fig. 2. Cytosine correlation and N-acetylneuraminic acid of CSF in the acute period of preclinical neuroleukemia in children

Таким образом, определявшиеся биохимические показатели ЦСЖ характеризовали только НЛ, однако в динамике наблюдения вышеуказанные величины нарастают. Возможно, это происходит в результате изменения состояния ГЭБ и/или интрацеллюлярного синтеза. Концентрационные градиенты постоянно находились на верхней границе нормы, напоминая состояние «незрелости» ГЭБ, как в период новорожденности.

Соответственно 3 группам риска имеются определенные различия в ИТТ, но они, как правило, различаются только по интенсивности проводимой ХТ.

Очень хорошо показала себя во всех мультицентровых рандомизированных кооперированных международных исследованиях ТИТ (ЗИТТ), даже как эквивалент лучевой терапии, что позволяет надеяться в ближайшем будущем снизить лучевую нагрузку на детский организм во время лечения и избежать грозных последствий и осложнений для растущего организма [5].

ИТТ претерпела модификации, особенно после 70-90 гг. 20 в, в связи с изменениями представлений о дозировке вводимых эндолумбально цитостатических препаратов, что позволило избежать токсичности у детей старше 10 лет и адекватно дозировать ИТТ у детей дошкольного возраста. [36].

Таким образом, ИТТ была и остается самым надежным методом лечения и профилактики НЛ. [3] Часто ОЛЛ, НЛ сочетаются с врожденным дискератозом, в данном исследовании также встретились такие случаи [2].

Можно прогнозировать улучшение исходов ОЛЛ, НЛ в дальнейшем за счет применения более улучшенных фармакологических препаратов, более таргетных, очищенных, с противовирусными, антибактериальными свойствами, улучшающими иммунитет, нетоксичными, укрепляющими ГЭБ, обладающими нейро- и ноотропными, нейротрофическими характеристиками, уменьшающими сладж-синдром, улучшающими общее и мозговое кровообращение, метаболизм головного

мозга, потенциал самовосстановления, регенерацию стволовых клеток и др. [9, 11, 17, 26, 33]. С учетом современных достижений биотехнологии можно прогнозировать дальнейшую эволюцию в терапии ОЛЛ, НЛ без увеличения ее токсичности. [19] Возможно, альтернативное интрацеллюлярное применение специализированных стволовых клеток с системной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток – ТГСК, может эффективно дополнить лечебную тактику и стратегию при ОЛЛ, НЛ [31].

### **Выводы**

1. Во всех периодах заболевания исследованные параметры ЦСЖ оказались повышенными, косвенно свидетельствуя об ИТС во все периоды ОЛЛ, НЛ, начиная с острого периода и не нормализуясь в ремиссии, у отдельных больных. ОБ ЦСЖ постепенно увеличивался с удлинением сроков ремиссии.

2. Концентрационные градиенты для более мелких молекул, таких, как аминокислоты, свидетельствовали о состоянии ГЭБ, близкому к состоянию незрелости, как у новорожденных, вследствие метаболических процессов. Динамика проницаемости ГЭБ изменялась на протяжении течения заболевания.

Так, в остром периоде ОЛЛ состояние проницаемости ГЭБ была наименьшей для ИП. По мере протекания заболевания проницаемость ГЭБ волнообразно изменялась: увеличивалась при костномозговом рецидиве, но более при развитии НЛ. Наибольшие изменения отмечались при ИНЛ, но быстро регрессировали на фоне проводимой протокольной терапии. Аналогичные отклонения были при КНЛ, но практически в большинстве случаев наблюдения не возвращались к исходным величинам. Величины, полученные при ДНЛ находились между ИНЛ и КНЛ, но отмечались случаи ДНЛ, аналогичные ИНЛ и КНЛ, но без клиники и не снижались до исходного уровня даже на фоне ИТТ.

Необходимо отметить, что косвенные признаки ИТС имеются на протяжении всего течения заболевания, даже когда констатируется состояние ремиссия по общепринятому анализу ЦСЖ и по стандартным протокольным признакам. Начальный ИТС (ОНЛ, ИНЛ) показывает НАНК ЦСЖ и вообще НАНК ЦСЖ показала достоверную диагностическую значимость для процессов НЛ. Ам – хороший критерий нейротоксичности (даже без клиники). А (концентрационный градиент А) ЦСЖ показал прогностическую значимость для течения НЛ (с исходом в ремиссию, затяжное течение, летальный исход).

На фоне ИТТ в подостром периоде НЛ, который выделен нами впервые, возможно, повышение показателей в этот момент свидетельствует о нейротоксичности, о распаде НЛ очага. Г ЦСЖ отражают иммуносупрессию ЦСЖ на фоне проводимой протокольной терапии и в тоже время повышаясь в отдельные периоды как признак ИТС.

Концентрационные градиенты свидетельствовали о состоянии ГЭБ, близкому к состоянию незрелости ГЭБ, как у новорожденных. Динамика проницаемости ГЭБ изменялась на протяжении течения заболевания.

Так, в остром периоде ОЛЛ проницаемость ГЭБ была наименьшей. По мере протекания болезни ГЭБ волнообразно изменялась: увеличивалась при костномозговых рецидивах, но более при развитии НЛ. Наибольшие изменения отмечались при ИНЛ, но быстро регрессировали на фоне проводимой протокольной терапии. Аналогичные отклонения были при КНЛ, но практически в большинстве случаев наблюдения не возвращались к исходным величинам. ИП при ДНЛ находились между ИНЛ и КНЛ, но отмечались случаи ДНЛ, аналогичные ИНЛ и КНЛ, но без клиники и не снижались до исходных величин даже на фоне ИТТ.

Необходимо отметить, что косвенные признаки ИТС имеются на протяжении всего течения заболевания, даже когда

констатируется ремиссия по стандартным протокольным признакам. За начальный ИТС (ОНЛ, ИНЛ) очень надежна НАНК ЦСЖ. НАНК ЦСЖ показала достоверную диагностическую значимость для процессов НЛ. Ам – хороший критерий нейротоксичности. А (концентрационный градиент А) ЦСЖ показал прогностическую значимость для течения НЛ.

На фоне ИТТ в подостром периоде НЛ, который выделен нами впервые, возможно, повышение белковых параметров ЦСЖ в этот момент свидетельствует о НТ, о распаде НЛ очага. Г ЦСЖ отражают иммуносупрессию ЦСЖ на фоне проводимой протокольной терапии и в тоже время повышаясь в отдельные периоды, как отражение ИТС.

3. Протокольная терапия показала лучшие результаты, как близкие, так и отдаленные по безрецидивному течению и выживаемости, т. е. ЦСЖ санировалась быстро, встречаемость НЛ составила только 2.4%, что сопоставимо с данными оригинальных немецких протоколов.

4. ИТТ 3-х компонентная (ТИТ), усиленная в остром периоде и консолидации показала лучшие исходы.

5. Инициальная нейролейкемия, встречающаяся в остром периоде ОЛЛ, чаще всего диагностируемая во время проведения индукционной терапии, несмотря на очень высокие величины белкового профиля ЦСЖ, санруется быстро и надежно проводимой ЗИТ на фоне массивной системной ПХТ. ИТТ легко санирует инициальную НЛ.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Вильчевская Е.В. Поздние осложнения профилактики нейролейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Укр. журнал гематолтрансфуз. 2002. 4. С. 25-29.
2. Ершов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.Л., Цетлина В.А. Врожденный дискератоз: анализ клинических случаев. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2014. 6. С. 90-95.
3. Рогачева Е.Р. Оптимизация ЦНС-направленной терапии в программном лечении

острого лимфобластного лейкоза у детей: Автореф. дисс. ... докт.мед. наук. М.; 2007. 67 с.

4. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015. 2. С. 5-15.

5. Румянцева Ю.В. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002: Автореф. дисс. ... докт.мед. наук. М., 2011. 58 с.

6. Сиротина С.С., Тикунова Т.С., Прощаев К.И., Ефремова О.А. Клинические ассоциации генетических вариантов интерлейкинов с формированием хронического лимфолейкоза у пациентов старших возрастных групп. Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 11. С. 47-52.

7. Шугарева Л.М., Бойченко Э.Г. Неврологические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. 2 (112). С. 80-84.

8. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии. Журнал неврологии и психиатрии. 2012.1. С. 4-13.

9. Abbot N. Joan. Inflammatory Mediators and Modulation of Blood-Brain Barrier Permeability. Cellular and Molecular Neurobiology. 2000. 20. Pp. 2-13.

10. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia. Acta med. et boil. 1986. 34(3) Pp. 85-92.

11. Bauer H.C., Bauer H. Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma. Cell Mol. Neurobiol. 2000. 20 (1). Pp. 13-28.

12. Caglar M.K. Cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase activity in children with acute lymphoblastic leukemia treated for cranial prophylaxis. Paediatr. Indones. 1989. 29(5-6). Pp. 112-115.

13. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system. Medicine Current Oncology Reports. Cancer Neurology In Clinical Practice. 2008.7. Pp. 555-565.

14. Chang C.S., Chung H.M., Kuo W. Soluble interleukin-2 levels in cerebrospinal fluid of patients with acute lymphoblastic leukemia or with non-Hodgkin's lymphoma. Tsia Chih. 1989. 22(2). Pp. 132-137.

15. Crivii S.M., Neamty S., Bocsan G. Neuroimmunity profile estimation in cerebrospinal

fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia. Arch. Geschwulstforsch. 1989. 59(3). Pp. 199-204.

16. Crols R. Albumin (GFA) as a marker of astrocytic involvement in human cerebrospinal fluid. Neurochem. Pathol. 1983. 1. Pp. 91-102.

17. Doolittle N.D., Petrillo A., Bell S., Cummings P., Eriksen S. Blood-brain barrier disruption for the treatment of malignant brain tumors: The National Pro-gramm. Melanoma Res. 2000. 10 (3). Pp. 237-241.

18. Ianetti P., Fabbri A., Meloni G. Immunoreactive beta-endorphin levels in cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia: Relationship with glucocorticoid therapy and neurological complications. J. Endocrinol. Invest. 1989. 12(9). Pp. 623-629.

19. Ficek K., Blamek S., Sygula D., Miszczyk L., Santa-Jakimczyk D., Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. Acta Neurochir. 2010. 106. Pp. 195-197.

20. Karachunskiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term result in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002. Leukemia. 2015. 10 (1038). Pp. 63-66.

21. Koskiniemi M., Rajantie J., Rautonen J. Fibronectin concentration in cerebrospinal fluid reflects early central lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 1990. 14(5). Pp. 449-452.

22. Komada Y. Shedding of CD9 antigen into cerebrospinal fluid by acute lymphoblastic leukemia cells. Blood. 1990. 76 (1). Pp. 112-116.

23. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. Neuroradiology. 2007. 49 (11). Pp. 873-888.

24. Lastowska M. Adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol. Pol. 1989. 20 (2). Pp. 152-157.

25. Law K.L. Cerebrospinal fluid eosinophilia preceding central nervous system leukemia. Chung. Hua. I. Hsuch. Tsa. Chin. 1989. 43(4). Pp. 273-276.

26. Li J.Y., Boado R.J., Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2001. 21 (1). Pp. 61-68.

27. Magennis H., Markey G., Alexander Hd., Morris T. Leukemic/lymphoma cells in cerebrospinal fluid. *J.Clin. Pathol.* 1983. 36(5). Pp. 606.

28. Mahoney D.H.Jr. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 1984. 2 (1). Pp. 58-61.

29. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J.Med.* 1993. 329. 314 p.

30. Marra R., Pagano L., Storti S. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1987. 47. Pp. 765-769.

31. Nagatoshi Y., Kawano Y., Nagayama J., Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogenic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br.J.Haematol.* 2004. 125 (6). 766 p.

32. O'Hare A.E., Eden O.B., Simpson R.M. Cranial computerized tomography and cerebrospinal fluid procoagulant activity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Gematol. Oncol.* 1988. 5(2). Pp. 103-113.

33. Pluta R. Blood-brain barrier dysfunction and amyloid precursor protein accumulation in microvascular compartment following ischemia-reperfusion brain injury with 1-year survival. *ActaNeurochir.* 2003. 86. Pp. 117-122.

34. Rautonen J. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blut, (Iss).* 1988. 56 (6). Pp. 265-268.

35. Saggese G., Bertelloni S., Cesaretti G. Variation of immunoreactive parathyroid hormone and calcitonin levels in cerebrospinal fluid of children in various leukaemia stages. *Neuroendocrinol. Lett.* 1985. 7 (4). Pp. 229-234.

36. Shrappe M. Evolution of BFM trials for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann.Hematol.* 2004. 83 (1). Pp. 121-123.

37. Sun Y., Hu J., Zhou L., Pollard S.M., Smith A. Interplay between FGF2 and BMP controls the self-renewal, dormancy and differentiation of rat neural stem cells. *J Cell Sci.* 2011. 124 (11). Pp. 1867-1877.

38. Vainionpaa L., Ristell L., Zanning M., Risteli J. Carboxyterminal Prepeptide of Type I Procollagen

in Cerebrospinal fluid in childhood and in children with Undergoing Intrathecal Treatment. *Clinical Chemistry.* 1991. 37 (8). Pp. 1365-1369.

39. Zhang H.Z. Clinical significance of cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin determination in Central nervous system leukemia. *Chung. Hua Nei .Ko. Tsa. Chin.* 1989. 28 (5). Pp. 262-313.

### References

1. Vilchevskaya E.V. Late complications of neuroleukemia prevention in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ukr. log hematoltransfus.* 2002. 4. Pp. 25-29. *Russian.*

2. Ershov N.M., Ovsyannikova G.S., Khachatryan L.L., Tsetlina V.A., etc. Congenital dyskeratosis: the analysis of clinical cases. *Questions of hematology / oncology and immunology in pediatrics.* 2014. 6. Pp. 90-95. *Russian.*

3. Rogacheva E.R. Optimization of CNS-directed therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: Author's abstract. *diss. ... Doct. Med. sciences. M.;* 2007. 67 p. *Russian.*

4. Rumyantsev A.G. Evolution of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. *Questions of hematology / oncology and immunology in pediatrics.* 2015. 2. Pp. 5-15. *Russian.*

5. Rumyantseva Yu.V. Risk-adapted therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents in the study of ALL-MB-2002: Abstract. *diss. ... Doct. Med. sciences. M.;* 2011. 58 p. *Russian.*

6. Sirotnina S.S., Tikunova T.S., Proshchaev K.I., Efremova O.A. Clinical associations of genetic variants of interleukins with the formation of chronic lymphocytic leukemia in patients of older age groups. *Clinical medicine.* 2013. 91(11). Pp. 47-52. *Russian.*

7. Shugareva L.M., Boychenko E.G. Neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Neuropathology and Psychiatry. S.S. Korsakova.* 2012. 2 (112). Pp. 80-84. *Russian.*

8. Yarygin K.N., Yarygin V.N. Neurogenesis in the central nervous system and prospects of regenerative neurology. *The Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012. 1. Pp. 4-13. *Russian.*

9. Abbot N. Joan. Inflammatory Mediators and Modulation of Blood-Brain Barrier Permeability. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2000. 20. Pp. 2-13.

10. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and

monitor CNS leukemia. *Acta med. et boil.* 1986. 34(3) Pp. 85-92.

11. Bauer H.C., Bauer H. Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma. *CellMol.Neurobiol.* 2000.20 (1). Pp. 13-28.

12. Caglar M.K. Cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase activity in children with acute lymphoblastic leukemia treated for cranial prophylaxis. *Paediatr.Indones.* 1989. 29(5-6). Pp. 112-115.

13. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system. *Medicine Current Oncology Reports. Cancer Neurology In Clinical Practice.* 2008. 7. Pp. 555-565.

14. Chang C.S., Chung H.M., Kuo W. Soluble interleukin-2 levels in cerebrospinal fluid of patients with acute lymphoblastic leukemia or with non-Hodgkin's lymphoma. *Tsa Chih.* 1989. 22(2). Pp. 132-137.

15. Crivii S.M., Neamty S., Bocsan G. Neuroimmunitary profile estimation in cerebrospinal fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch. Geschwulstforsch.* 1989. 59(3). Pp. 199-204.

16. Crols R. Albumin (GFA) as a marker of astrocytic involvement in human cerebrospinal fluid. *Neurochem. Pathol.* 1983. 1. Pp. 91-102.

17. Doolittle N.D., Petrillo A., Bell S., Cummings P., Eriksen S. Blood-brain barrier disruption for the treatment of malignant brain tumors: The National Pro-gramm. *Melanoma Res.* 2000. 10 (3). Pp. 237-241.

18. Ianetti P., Fabbri A., Meloni G. Immunoreactive beta-endorphin levels in cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia: Relationship with glucocorticoid therapy and neurological complications. *J. Endocrinol. Invest.* 1989. 12(9). Pp. 623-629.

19. Ficek K., Blamek S., Sygula D., Miszczyk L., Santa-Jakimczyk D., Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir.* 2010. 106. Pp. 195-197.

20. Karachunskiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term result in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002. *Leukemia.* 2015. 10 (1038). Pp. 63-66.

21. Koskiniemi M., Rajantie J., Rautonen J. Fibronectin concentration in cerebrospinal fluid

reflects early central lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 1990. 14(5). Pp. 449-452.

22. Komada Y. Shedding of CD9 antigen into cerebrospinal fluid by acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood.* 1990. 76 (1). Pp. 112-116.

23. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology.* 2007. 49 (11). Pp. 873-888.

24. Lastowska M. Adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol. Pol.* 1989. 20 (2). Pp. 152-157.

25. Law K.L. Cerebrospinal fluid eosinophilia preceding central nervous system leukemia. *Chung. Hua. I. Hsuch. Tsa. Chin.* 1989. 43(4). Pp. 273-276.

26. Li J.Y., Boado R.J., Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001. 21 (1). Pp. 61-68.

27. Magennis H., Markey G., Alexander Hd., Morris T. Leukemic/lymphoma cells in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Pathol.* 1983. 36(5). Pp. 606.

28. Mahoney D.H.Jr. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1984. 2 (1). Pp. 58-61.

29. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1993. 329. 314 p.

30. Marra R., Pagano L., Storti S. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1987. 47. Pp. 765-769.

31. Nagatoshi Y., Kawano Y., Nagayama J., Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogenic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br. J. Haematol.* 2004. 125 (6). 766 p.

32. O'Hare A.E., Eden O.B., Simpson R.M. Cranial computerized tomography and cerebrospinal fluid procoagulant activity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Gematol. Oncol.* 1988. 5(2). Pp. 103-113.

33. Pluta R. Blood-brain barrier dysfunction and amyloid precursor protein accumulation in microvascular compartment following ischemia-reperfusion brain injury with 1-year survival. *Acta Neurochir.* 2003. 86. Pp. 117-122.

34.Rautonen J. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blut*, (1ss). 1988. 56 (6). Pp. 265-268.

35.Saggese G., Bertelloni S., Cesaretti G. Variation of immunoreactive parathyroid hormone and calcitonin levels in cerebrospinal fluid of children in various leukaemia stages. *Neuroendocrinol. Lett.* 1985. 7 (4). Pp. 229-234.

36.Shrappe M. Evolution of BFM trials for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann.Hematol.* 2004. 83 (1). Pp. 121-123.

37.Sun Y., Hu J., Zhou L., Pollard S.M., Smith A. Interplay between FGF2 and BMP controls the self-renewal, dormancy and differentiation of rat neural stem cells. *J Cell Sci.* 2011. 124 (11). Pp. 1867-1877.

38.Vainionpaa L., Ristell L.,Zanning M., Risteli J. Carboxyterminal Prepeptide of Type I Procollagen in Cerebrospinal fluid in childhood and in children with Undergoing Intrathecal Treatment. *Clinical Chemistry.* 1991. 37 (8). Pp. 1365-1369.

39.Zhang H.Z. Clinical significance of cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin determination in Central nervous system leukemia. *Chung. Hua Nei .Ko. Tsa. Chin.* 1989. 28 (5). Pp. 262-313.

**Джаныбекова Индира Алтынбековна**, старший преподаватель, кандидат медицинских наук

**Dzhanybekova Indira Altynbekovna**, Senior Lecturer, PhD in Medicine

УДК 616.1-02:613.84;616.1-02:547.262.616.1-036.88-02:613.81

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-31-40

Усенко Г.А.<sup>1</sup>,  
Бекмурзов С.М.<sup>2</sup>,  
Васендин Д.В.<sup>1</sup>,  
Усенко А.Г.<sup>3</sup>,  
Забара В.Г.<sup>2</sup>,  
Колодин Д.Л.<sup>2</sup>

**КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГАММА-ФОНОМ  
СРЕДЫ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА  
У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ**

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup> 425 военный клинический госпиталь Министерства обороны Российской Федерации. Россия, 630017,  
г. Новосибирск, ул. Воинская, 17

<sup>3</sup> Новосибирский госпиталь №2 ветеранов войн, Россия, 630007 г. Новосибирск, ул. Советская, 2  
E-mail: vasendindv@gmail.com

**Аннотация.** Цель работы – посредством корреляционного анализа установить взаимосвязь между динамикой  $\gamma$ -фона внешней среды (в границах нормы) и показателями липидного обмена у больных артериальной гипертензией с различными темпераментом и тревожностью, принимающих вариант антигипертензивной терапии эмпирический и целенаправленный на блокаду некоторых темпераментальных особенностей психосоматического статуса, и определить наиболее эффективный вариант антигипертензивной терапии. Между динамикой гамма-фона среды и показателями липидного обмена у высоко и низкотревожных больных на фоне проведения антигипертензивной терапии установлена достоверная связь высокой и средней степени значимости, которая свидетельствует о снижении содержания липопротеинов высокой плотности, но повышении суммарной фракции липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов, тенденция к развитию атеросклероза (по индексу атерогенности). На фоне целенаправленной антигипертензивной терапии сдвиги в липидном спектре у высоко и низкотревожных пациентов такие же, как у здоровых лиц соответствующего темперамента, что свидетельствует в пользу эффективности целенаправленной антигипертензивной терапии по сравнению с ее эмпирическим вариантом.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -фон; гипертония; психосоматический статус; липиды; корреляция.

G.A. Usenko<sup>1</sup>,  
S.M. Bekmurzov<sup>2</sup>,  
D.V. Vasendin<sup>1</sup>,  
A.G. Usenko<sup>3</sup>,  
V.G. Zabara<sup>2</sup>,  
D.L. Kolodin<sup>2</sup>

**CORRELATION RELATIONSHIP BETWEEN THE GAMMA-  
BACKGROUND OF THE ENVIRONMENT AND INDICATORS  
OF LIPID EXCHANGE IN PERSONS WITH VARIOUS  
PSYCHOSOMATIC STATUS**

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> 425 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation  
17 Voinskaya St., Novosibirsk, 630017, Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk Hospital №2 of War Veterans

2 Sovetskaya St., Novosibirsk, 630007, Russia. E-mail: vasendindv@gmail.com

**Abstract.** The goal of the work is to establish the correlation between the dynamics of the  $\gamma$ -background of the external environment (within the limits of the norm) and the lipid



metabolism parameters in patients with arterial hypertension with various temperaments and anxiety, using the variant of antihypertensive therapy as an empirical and purposeful blockade of certain temperamental features of the psychosomatic status, and to determine the most effective variant of antihypertensive therapy. Between the dynamics of the gamma-background of the environment and lipid metabolism in high and low anxiety patients, anti-hypertensive therapy was established with a reliable relationship of high and medium significance, which indicates a decrease in high-density lipoprotein content, but an increase in the total fraction of low density lipoproteins and very low density lipoproteins, total cholesterol and triglycerides, a tendency to develop atherosclerosis (according to the atherogenicity index). Against the background of targeted antihypertensive therapy, the shifts in the lipid spectrum in high and low anxiety patients are the same as in healthy individuals of the corresponding temperament, which indicates the effectiveness of targeted antihypertensive therapy in comparison with its empirical variant.

**Keywords:**  $\gamma$ -background; hypertension; psychosomatic status; lipids; correlation.

**Введение.** В развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), одну из ключевых ролей играет нарушение липидного обмена [11, 12]. Стрессирующие факторы внешней среды (солнечные и метеорологические факторы, психоэмоциональное и физическое перенапряжение) могут способствовать дебюту и прогрессированию нарушений липидного обмена в сторону развития атеросклеротических изменений сосудов [9, 10, 14]. Но в совокупности с гелиометеофакторами также изменяется гамма-фон внешней среды. Работ, посвященных изучению связи между динамикой гамма-фона внешней среды (в границах нормы) и изменением показателей липидного обмена нами не найдено.

**Цель исследования** – посредством корреляционного анализа установить взаимосвязь между динамикой  $\gamma$ -фона внешней среды (в границах нормы) и показателями липидного обмена у больных АГ-II с различным темпераментом и тревожностью, принимающих вариант антигипертензивной терапии (АГТ) эмпирический (ЭАГТ) и целенаправленный (ЦАГТ) на блокаду некоторых темпераментальных особенностей статуса, и определить наиболее эффективный вариант АГТ.

**Материал и методы исследования.** С января по декабрь в период с 1995 по 2015 гг. в амбулаторных условиях обследовано 848 инженерно-технических работников мужчин, в возрасте 44 – 62 лет (в среднем  $54 \pm 1.8$  лет), у которых в кардиологическом отделении установлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем  $11,6 \pm 1.4$  лет. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось по критериям, изложенным в [4, 5]. Контролем служили 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным показателям. Преобладающий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли с использованием опросника Дж. Айзенка в интерпретации А.И. Белова [7] путем 3-кратного тестирования до лечения (0) и через 3, 6, 9, 12 месяцев АГТ. Прямой аналогии с личностью типа «А», «Б» или «Д» не найдено [8]. Величину реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности определяли по методике Ч. Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным [13]. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие  $32,0 \pm 0.6$  балла, к ВТ – от  $42.8 \pm 0.4$  балла и выше. Легкая степень депрессии по методике Э.Р. Ахметжанова [1] отмечена только у высокотревожных флегматиков (ВТ/Ф) и высокотревожных меланхоликов (ВТ/М). По заключению психоневрологов в

стационарном лечении они не нуждались. Высокотрещожные холерикн (ВТ/Х) и ВТ сангвиникн (ВТ/С) получали анксиолитик – в 96% сибазон по 2.5 мг утром и на ночь, а ВТ/Ф и ВТ/М – антидепрессант – в 96% коаксил по 12.5 мг утром и на ночь, (в 4% золофт, по 25 мг /сут), кроме водителей и низкотрещожных лиц [2, 10]. Данные, получаемые с 1995 г., свидетельствовали о превалировании симпатического (SNS) отдела вегетативной нервной системы (ВНС) у высоко- и низкотрещожных Х и С, а у ВТ (НТ) Ф и М – парасимпатического (PSNS) [9, 10].

Ввиду указанных выше психосоматических особенностей по активности отделов ВНС, нами определялось содержание кортизола и альдостерона в сыворотке крови как показателей активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) соответственно. Содержание гормонов определяли радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов реактивов СЕА-IRE-SORIN (Франция, Италия). Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ), определяли ферментными методами с применением фирменных наборов «CentrifiChem-600», а содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли после предварительного осаждения суммарной фракции липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, а также триглицеридов (Тг) на автоанализаторе «Technicon-ААП». Содержание ЛПНП рассчитывали по формуле:  $ОХ - ЛПВП - ЛПОНП$ , где  $ЛПОНП = Тг / 2.181$ . Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) [3]. В работе учитывали число транзиторного острого нарушения мозгового кровотока (Т-ОНМК) и приступов стенокардии (ПСт).

Антигипертензивная терапия включала препараты, которые были утверждены приказом №254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 для лечения АГ [6]: бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил. Из β-АБ пациенты в 96% получали метопролол по 200 мг/сут. (4% его аналоги), а НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сут.) и гидрохлоротиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12.5 мг/сут. Из иАПФ пациенты в 96% принимали – эналаприл по 20 мг/сут (4% его аналоги) + верошпирон по 100-200мг/сут. (в 75%), реже (25%) гидрохлоротиазид по 25 мг/сут., поскольку содержания калия в крови у них было более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М получали эналаприл по 10 мг/сут. + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все пациенты получали панангин по 2 таб./сут. и кардиомагнил по 1 таб./сут.

Особенности ЦАГТ. Поскольку Х и С пациенты отличались от Ф и М пациентов превалированием SNS отдела ВНС, а также преимущественной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) (по кортизолу), то им назначали в 96% случаев β-АБ + гипотиазид. Пациенты флегматики и меланхолики отличались от Х и С превалированием преимущественно PSNS отдела ВНС и преимущественной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) (по альдостерону). В этой связи последним назначали в 96% случаев иАПФ+верошпирон. Все остальные варианты АГТ в подавляющем большинстве случаев назначались без целенаправленной блокады указанных выше психосоматических особенностей пациентов, поэтому такие варианты АГТ названы эмпирическими.

Среднемесячные значения γ-фона среды получали путем измерения γ-фона рабочих мест (дозиметр «Мастер») с 6.00 до 8.00 ежедневно и сравнивали с данными отдела ионосферно-магнитного прогнозирования Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (г. Новосибирск). Вариации γ-фона в период с 1995 по 2015 гг. не выходили за пределы нормальных значений. Достоверное повышение γ-фона внешней среды (в границах установленной нормы) отмечено в годы повышения

Солнечной активности 2000-2002 и 2014-2015 гг.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики ( $M \pm m$ ) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического  $t$ -критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ) Пирсона. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0.05$ . Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей, и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России от 20.11.2009 г., протокол №18.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что между динамикой  $\gamma$ -фона и содержанием кортизола у ВТ/Х и ВТ/С, принимавших ЭАГТ, корреляционная связь была прямой, а с содержанием альдостерона – обратной и высокой степени значимости. В группах НТ/Х и НТ/С связь была аналогичной, но средней степени значимости (табл. 1, 2). В ВТ группах Х и С, принимавших вариант ЦАГТ, динамика корреляционной связи была такой же, как на фоне ЭАГТ, но степень связи у ВТ/Х и ВТ/С была средней, а у НТ/Х и НТ/С слабой степени, что соответствовало таковым у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента (табл. 1, 2). В противоположность вышесказанному, в группах ВТ/Ф и ВТ/М корреляционная связь между  $\gamma$ -фоном среды и содержанием кортизола была обратной и высокой, а в группах НТ/Ф и НТ/М средней степени значимости. В то время как с содержанием альдостерона у ВТ лиц корреляционная связь была прямой и высокой, а у НТ – средней степени значимости (табл. 1, 2). На фоне ЦАГТ связь установлена такой же степени значимости, как у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента – у ВТ средней, а у НТ – слабой степени значимости (табл. 1, 2). Полученные данные свидетельствуют, что с повышением мощности дозы  $\gamma$ -фона (в границах нормы) у Х и С обследуемых повышалась

преимущественно активность ГГНС (по кортизолу, но снижалась функциональная активность РААС (по альдостерону), а у Ф и М – повышалась преимущественно РААС (по альдостерону). У ВТ лиц выраженность сдвигов была выше, чем у НТ лиц соответствующего темперамента. На фоне ЦАГТ, по сравнению с ЭАГТ, сдвиги были той же направленности, но выраженность их, судя по снижению значений коэффициентов корреляции, была ниже, и соответствовала, а на фоне ЭАГТ не соответствовала таковым у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента.

Исследование показало, что между динамикой  $\gamma$ -фона среды и содержанием общего ОХ и Тг у ВТ/Х и ВТ/С на фоне ЭАГТ имелась корреляционная связь прямой средней степени значимости. У НТ/Х и НТ/С в этих же условиях корреляционная связь была слабой степени. На фоне ЦАГТ у ВТ/Х и ВТ/С корреляционная связь оказалась слабой, а у НТ/Х и НТ/С очень слабой и соответствовала таковой у здоровых ВТ(НТ)Х и С лиц. В ВТ группах Ф и М на фоне ЭАГТ корреляционная связь была прямой и высокой, а у НТ/Ф и НТ/М средней степени значимости. В таких же по тревожности и темпераменту группах, принимавших ЦАГТ, корреляционная связь между показателями была средней степени у ВТ/Ф и ВТ/М и слабой степени значимости у НТ/Ф и НТ/М, что соответствовало таковой у здоровых ВТ(НТ) лиц соответствующего темперамента.

Полученные данные свидетельствуют, что при повышении  $\gamma$ -фона среды (в границах установленной нормы) у обследуемых лиц повышалась концентрация ОХ и Тг. У ВТ лиц реакция была выраженнее, чем у НТ лиц равного темперамента, а у ВТ(НТ) пациентов на фоне ЭАГТ выше, чем у ВТ(НТ) пациентов соответствующего темперамента на фоне ЦАГТ. Кроме того, на фоне ЭАГТ выраженность сдвигов по содержанию липидов у ВТ(НТ) Ф и М с превалированием РААС (по альдостерону) была выше, чем у симпатотоников ВТ(НТ)Х и С пациентов с преимущественной активностью ГГНС (по

кортизолу) [9, 10]. Причем выраженность реакции у ВТ(НТ) пациентов на фоне ЦАГТ была практически такой же, как у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента, что указывает на преимущественную эффективность ЦАГТ, по сравнению с вариантом ЭАГТ.

Было установлено, что между динамикой  $\gamma$ -фона среды и динамикой суммарной фракции ЛПНП+ЛПОНП в группах ВТ/Х и ВТ/С на фоне получения ЭАГТ имелась прямая средней степени, а в группах ВТ/Ф и ВТ/М высокой степени значимости. В группах НТ/Х и НТ/С корреляционная связь была прямая очень слабой степени значимости, а у НТ/Ф и НТ/М прямая средней степени значимости (табл. 1,2). В отличие от ЭАГТ, на фоне ЦАГТ корреляционная связь в ВТ/Х и ВТ/С группах была обратной и средней степени, а в ВТ/Ф и ВТ/М группах средней степени значимости, как и у ВТ здоровых лиц соответствующего темперамента. В группах НТ/Х и НТ/С также на фоне проведения ЦАГТ связь установлена обратная и средней степени значимости, а в группах НТ/Ф и НТ/М обратной и слабой степени значимости. На фоне проведения ЦАГТ значения корреляционной связи соответствовали таковым у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента (табл. 1 и 2). Полученные данные свидетельствуют, что с повышением  $\gamma$ -фона среды у обследуемых пациентов повышалось содержание ЛПНП+ЛПОНП в крови. У ВТ выше, чем у НТ, а у ВТ(НТ) лиц на фоне ЦАГТ ниже, чем у ВТ(НТ) лиц на фоне эмпирической АГТ. Весьма важным при назначении лечения больным АГ-II является то, что выраженность реакции организма ВТ(НТ) больных по динамике содержания ЛПНП+ЛПОНП на фоне ЦАГТ совпала с таковой у здоровых ВТ(НТ) лиц соответствующего темперамента.

Данные корреляционного анализа показали, что между изменениями  $\gamma$ -фона среды и содержанием ЛПВП в крови у ВТ(НТ)/Х и ВТ(НТ)/С на фоне ЭАГТ имелась

прямая корреляционная связь слабой степени значимости, а на фоне ЦАГТ, как и у здоровых ВТ(НТ) лиц, средней степени значимости. Напротив, в группах ВТ(НТ)/Ф и ВТ(НТ)/Г пациентов с низкой активностью SNS отдела ВНС и преимущественной активностью РААС (по альдостерону), корреляционная связь на фоне ЭАГТ была обратной и средней, а на фоне ЦАГТ – прямой, но слабой степени значимости. Иначе говоря, с повышением мощности дозы  $\gamma$ -фона среды у симпатотоников ВТ(НТ)/Х и С на фоне эмпирической АГТ была лишь слабая тенденция к повышению содержания ЛПВП в крови, а у парасимпатотоников ВТ(НТ)/Ф и М на фоне превалирующей активности РААС (по альдостерону) отмечена довольно выраженная тенденция к снижению содержания ЛПВП в крови. На фоне же ЦАГТ у ВТ(НТ)/Х и ВТ(НТ)/С обнаружена четкая тенденция к увеличению содержания в крови ЛПВП, а у ВТ(НТ)Ф и ВТ(НТ)М – тенденция к снижению ЛПВП в крови приостановлена (слабая корреляционная связь). Этот факт также указывает на эффективность ЦАГТ, что согласуется с опубликованными результатами ряда других исследований [9, 10, 11, 12].

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, между динамикой  $\gamma$ -фона среды и изменениями величины индекса атерогенности (ИА) на фоне ЭАГТ и ЦАГТ установлена точно такая же степень связи, как между ОХ и ЛПНП+ЛПОНП. То есть при повышении  $\gamma$ -фона среды значения ИА на фоне ЭАГТ повышались, особенно у ВТ пациентов, тем более у ВТ/Ф и ВТ/М, по сравнению с ВТ/Х и ВТ/С. На фоне ЦАГТ связь была слабее и соответствовала таковой у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента. На этом основании можно предположить, что на фоне ЦАГТ тенденция к развитию атеросклероза в условиях повышения гамма-фона среды (в границах нормы и в совокупности воздействия с гелиометеофакторами) уменьшалась.

Таблица 1

**Коэффициенты корреляции между среднемесячными значениями гамма-фона и показателями липидного обмена у высокотревожных больных АГ-II с различным темпераментом на фоне эмпирической АГТ (э) и целенаправленной АГТ (ц) за период с 1995 по 2015 гг.**

Table. 1

**The correlation coefficients between the average values of gamma background and indicators of lipid metabolism in high-anxiety AH-II patients with different temperaments on the background of empirical AGT (e) and targeted AGT (t) for the period from 1995 to 2015**

	Кортизол, нмоль/л		Альдостерон, Пг/мл		Триглицериды, ммоль/л		Общий холестерин, ммоль/л		Суммарная фракция ЛПНП+ЛПОНП, ммоль/л		ЛПВП, ммоль/л		Индекс атерогенности, у.е.		Т-ОНМК, число случаев		Приступы стенокардии, число случаев	
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	НП	Больные	НП
Хэ	+0.61	+0.45	-0.52	-0.44	+0.47	+0.20	+0.38	+0.19	+0.36	-0.24	+0.22	+0.35	+0.35	+0.12	+0.58	+0.72	+0.51	+0.71
Хц	+0.47		-0.48		+0.27		+0.20		-0.24		+0.35		+0.13		+0.42			
Сэ	+0.40	+0.49	-0.58	-0.40	+0.49	+0.23	+0.39	+0.19	+0.36	-0.20	+0.26	+0.31	+0.38	+0.19	+0.55	+0.69	+0.53	+0.72
Сц	+0.48		-0.45		+0.22		+0.22		-0.21		+0.31		+0.19		+0.39			
Фэ	-0.56	-0.46	+0.51	+0.5	+0.57	+0.32	+0.55	+0.32	+0.64	+0.36	-0.33	-0.26	+0.51	+0.30	+0.53	+0.59	+0.56	+0.74
Фц	-0.45		+0.44		+0.34		+0.31		+0.35		-0.25		+0.30		+0.33			
Мэ	-0.50	-0.40	+0.52	+0.47	+0.61	+0.37	+0.61	+0.40	+0.66	+0.37	-0.35	-0.25	+0.59	+0.37	+0.50	+0.58	+0.59	+0.66
Мц	-0.46		+0.46		+0.38		+0.39		+0.36		-0.26		+0.36		+0.30			

Примечания (здесь и далее): исследовании средняя квадратичная ошибка от М по всем коэффициентам составила от  $\pm 0.0001$  до  $\pm 0.0003$ ;

НП – низкая приверженность больных к ЭАГ

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции между среднемесячными значениями гамма-фона и показателями липидного обмена у низкотревожных больных АГ-II с различным темпераментом на фоне эмпирической АГТ (э) и целенаправленной АГТ (ц) за период с 1995 по 2015 гг.**

Table. 2

**The correlation coefficients between mean monthly gamma background values and lipid metabolism indices in low-anxiety patients with different temperaments on the background of empirical AGT (e) and targeted AGT (t) for the period 1995 to 2015**

	Кортизол, нмоль/л		Альдостерон, Пг/мл		Триглицериды, ммоль/л		Общий холестерин, ммоль/л		Суммарная фракция ЛПНП+ЛПОНП, ммоль/л		ЛПВП, моль/л		Индекс атерогенности, у.е.		Т-ОНМК, число случаев		Приступы стенокардии, число случаев	
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	НП	Больные	НП
Хэ	+0,61	+0,45	-0,52	-0,44	+0,27	+0,13	+0,19	-0,26	+0,16	-0,34	+0,29	+0,38	-0,12	-0,33	+0,58	+0,72	+0,51	+0,71
Хц	+0,47		-0,48		+0,12		-0,27		-0,36		+0,36		-0,32		+0,42		+0,31	
Сэ	+0,40	+0,49	-0,58	-0,40	+0,28	+0,12	+0,19	-0,22	+0,26	-0,32	+0,26	+0,32	-0,11	-0,30	+0,55	+0,69	+0,53	+0,72
Сц	+0,48		-0,45		+0,10		-0,22		-0,30		+0,31		-0,30		+0,39		+0,34	
Фэ	-0,56	-0,46	+0,51	+0,45	+0,37	+0,26	+0,37	+0,25	+0,31	-0,20	-0,33	+0,24	+0,30	+0,20	+0,53	+0,59	+0,56	+0,74
Фц	-0,45		+0,44		+0,26		+0,27		-0,20		+0,25		+0,20		+0,33		+0,37	
Мэ	-0,50	-0,40	+0,52	+0,47	+0,40	+0,27	+0,61	+0,29	+0,36	-0,17	-0,35	+0,25	+0,35	+0,27	+0,50	+0,58	+0,59	+0,66
Мц	-0,46		+0,46		+0,27		+0,29		-0,16		+0,26		+0,26		+0,30		+0,40	

Известно, что в меняющихся условиях внешней среды (колебания общего барометрического давления, низкие и высокие температуры, стрессы психоэмоционального характера) даже на фоне осуществления АГТ, течение АГ может осложняться Т-ОНМК и (или) приступами стенокардии, а также острым инфарктом миокарда сосудов [9, 11, 12]. Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, между динамикой  $\gamma$ -фона и числом случаев Т-ОНМК и приступами стенокардии в группах ВТ больных независимо от темперамента на фоне ЭАГТ и группах ВТ с низкой приверженности к ЭАГТ установлена прямая корреляционная связь высокой, а в группах НТ больных средней степени значимости. Вместе с тем на фоне ЦАГТ в ВТ группах больных, также независимо от темперамента, корреляционная связь оказалась средней, а в группах НТ больных слабой степени значимости. Данные корреляционного анализ можно расценить как факт повышения числа случаев осложнений АГ в виде Т-ОНМК и ПСт напряжения в условиях ЭАГТ на фоне повышения мощности дозы  $\gamma$ -фона среды (в границах нормы). На фоне ЭАГТ число случаев осложнений выше, чем на фоне ЦАГТ.

#### Выводы

1. Между динамикой гамма-фона среды и показателями липидного обмена у ВТ(НТ) больных на фоне АГТ установлена достоверная связь высокой и средней степени значимости, которая свидетельствует о снижении содержания ЛПВП, но повышении суммарной фракции ЛПНП+ЛПОНП, ОХ и Тг, тенденции к развитию атеросклероза (по индексу атерогенности).

2. На фоне ЦАГТ сдвиги в липидном спектре у ВТ(НТ) пациентов такие же, как у здоровых лиц соответствующего темперамента, что свидетельствует в пользу эффективности ЦАГТ по сравнению с вариантом ЭАГТ.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Ахметжанов Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты. М., Лист, 1996. 320 с.
2. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Нестерова Е.А., Васюк Ю.А., Краснов В.Н. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра // Российский медицинский журнал. 2004. 1. С. 15-18.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., ГЭОТАР. 2007. 800 с.
4. Приказ №254 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией». URL: <http://www.pubhealth.spb.ru/SPC/АН.pdf> (дата обращения: 15.05.2017)
5. Профилактика, диагностика и лечение АГ. Российские рекомендации (3-й пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 7. прилож. 2. С. 5-16.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). 2004. М., 28 с.
7. Столяренко Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии. Ростов-на-Дону, Феникс, 1997. 736 с.
8. Сумин А.Н. Поведенческий тип личности «Д» (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология. 2010.10. С. 66-73.
9. Усенко Г.А., Усенко А.Г., Васендин Д.В. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. 101 (1). С. 123-133.
10. Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г. Возможность применения антигипертензивной терапии, основанной на коррекции симпатикотонии и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией с различными темпераментом и тревожностью // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. 4 (52). С. 27-31.
11. Усенко Г.А., Усенко А.Г., Васендин Д.В., Ницета О.В., Машков С.В., Величко Н.П.,

Козырева Т.Ю. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11 «Медицина». 2014. 1. С. 133-141.

12. Усенко Г.А., Усенко А.Г., Машков С.В., Петухов Д.А., Васендин Д.В. Особенности психосоматического статуса и его связь с содержанием магния, липидов крови и уровнем осложнений артериальной гипертензии // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2014. 1 (21). С. 37-41.

13. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. 1978. 6. С. 94–106.

### References

1. Akhmetzhanov E.R. Depression scale. Psychological tests. Moscow, List, 1996. 320. *Russian*.

2. Dovzhenko T.V., Tarasova K.V., Nesterova E.A., Vasyuk Ju.A., Krasnov V.N. Coaxil and zolofit antidepressants in the treatment of patients with arterial hypertension with disorders of the affective spectrum. The Russian Medical Journal. 2004. 1. Pp. 15-18. *Russian*.

3. Kishkun A.A. 2007. A guide to laboratory methods of diagnostics. Moscow, GEOTAR, 800 p. *Russian*.

4. Order No. 254 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 22.11.2004 "On approval of the standard of care for patients with hypertension". URL: <http://www.pubhealth.spb.ru/SPC/АН.pdf> (date of access: May 15, 2017) *Russian*.

5. Prevention, diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (3rd revision). Cardiovascular therapy and prevention. 2008. 7. appl. 2. (in Russian) Pp. 5-16. *Russian*.

6. Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations (second revision). Moscow. 2004. 28 p. *Russian*.

7. Stolyarenko L.D. Eysenck tests for the determination of temperament. Basics of psychology. Rostov-on-Don, Fenix, 1997. 736 p. *Russian*.

8. Sumin A.N. Behavioral personality type "D" (distressing) in cardiovascular disease. Cardiology. 2010. 10. Pp. 66-73. *Russian*.

9. Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.V. Features of oxygen utilization by the body of patients

with arterial hypertension in the days of magnetic storms depending on psychosomatic status and treatment options. Russian Journal of Physiology I.M. Sechenov. 2015. 101 (1). Pp.123-133. *Russian*.

10. Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G. The possibility of using antihypertensive treatment based on correction of sympathicotonia and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients with different temperament and anxiety. Bulletin of Russian military medical Academy. 2015. 4 (52). Pp. 27-31. *Russian*.

11. Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.V., Nishcheta O.V., Mashkov S.V., Velichko N.P., Kozyreva T.Yu. Blood lipids, obesity and the level of complications of hypertension, depending on the psychosomatic patient characteristics and treatment. Vestnik of Saint Petersburg University. Episode 11 "Medical". 2014. 1. Pp. 133-141. *Russian*.

12. Usenko G.A., Usenko A.G., Mashkov S.V., Petuhov D.A., Vasendin D.V. Features of psychosomatic status and its relationship with magnesium, blood lipids and incidence of complications of arterial hypertension. Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2014. 1(21). Pp. 37-41. *Russian*.

13. Hanin Ju. L. A study of anxiety in sports. Questions of psychology. 1978. 6. Pp. 94-106. *Russian*.

**Усенко Геннадий Александрович**, профессор кафедры госпитальной терапии, доктор медицинских наук, E-mail: Usenko1949@mail.ru

**Бекмурзов Сергей Мухтарович**, начальник ФГКУ "425 военный клинический госпиталь

**Васендин Дмитрий Викторович**, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, кандидат медицинских наук

**Усенко Андрей Геннадьевич**, врач отделения функциональной диагностики кандидат медицинских наук

**Забара Владимир Григорьевич**, начальник отделения функциональной диагностики

**Колодин Дмитрий Леонидович**, ведущий терапевт

**Usenko Gennadiy Aleksandrovich**, Professor, Department of Hospital Therapy, Holder of Habilitation Degree in Medicine, E-mail: Usenko1949@mail.ru



**Bekmurzov Sergey Mukhtarovich**, Head of  
425 Military Clinical Hospital

**Vasendin Dmitry Viktorovich**, Associate  
Professor, Department of Mobilization Training in  
Public Health and Accident Medicine, PhD in  
Medicine

**Usenko Andrei Gennadievich**, Doctor,  
Department of Functional Diagnostics, PhD in  
Medicine

**Zabara Vladimir Grigorievich**, Head of  
Department of Functional Diagnostics

**Kolodin Dmitry Leonidovich**, Leading  
Therapist

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-41-50

УДК [616.37 – 008.64.6: 616.12 – 005.4] – 037: 616.13.002.2 – 004.6 – 073.432.19

Журавлёва Л.В.,  
Лопина Н.А.

**ЗНАЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ  
СОННЫХ АРТЕРИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ  
СОСУДОВ**

Харьковский национальный медицинский университет, проспект Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина.  
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

**Аннотация.** Цель исследования – оценить толщину комплекса общей сонной артерии (ТИМ ОСА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА), а также её значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов. *Материалы и методы:* обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6±9,11 лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивалась ТИМ ОСА при помощи ультразвуковой доплерографии. Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. *Результаты.* В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без были повышены значения ТИМ ОСА достоверно в сравнении с группой контроля (p<0.05). У лиц с гемодинамически значимыми стенозами КА и диффузным поражением КА как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без СД 2-го типа значения ТИМ ОСА были выше, чем у лиц без гемодинамически значимого поражения КА и диффузного поражения КА соответственно. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 89,3% и 100 % соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – 0,979±0,0099 (95% доверительный интервал: 0,941 до 0,995; p<0,0001). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более 0,975 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 41,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – 0,584±0,0546 (95% доверительный интервал: 0,501 до 0,664; p=0,1239). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 92% и 39,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – 0,692±0,0428 (95% доверительный интервал: 0,612 до 0,765; p<0,0001). *Выводы.* Определение ТИМ ОСА имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и диагностики гемодинамически значимых стенозов КА, диффузного поражения коронарного русла.

**Ключевые слова:** толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий; атеросклероз коронарных сосудов; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа.

L.V. Zhuravlyova,  
N.A. Lopina

**IMPORTANCE OF THE INTIMA MEDIA THICKNESS OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN PREDICTION OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE CORONARY VESSELS**

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3, 4 Lenin Ave.,  
Kharkiv, 61022, Ukraine. E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

**Abstract.** *The purpose of the research* was to assess the intima media thickness of the common carotid artery (IMT CCA) in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the nature of coronary arteries lesions and its value in predicting the presence and the severity of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA). *Materials and Methods:* 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of  $59.6 \pm 9.11$  years were examined. Depending on the presence of T2DM, patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 70) – patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n=61) – patients with CAD without T2DM. Coronarography was performed for all patients to verify the diagnosis of CAD. Also, there were assessed IMT CCA using Doppler ultrasound in all patients. The control group consisted of 20 healthy volunteers of corresponding gender and age.

*Results:* The study found that patients with CAD both with concomitant T2DM, and with no signs of the disease had increased levels of IMT CCA significantly compared to the control group and the group of comparison ( $p < 0.05$ ). In persons with hemodynamically significant stenosis of the CA and diffuse damage to the CA with both concomitant DM of type 2 and without type 2 diabetes, the values of IMT CCA were higher than in those without hemodynamically significant CA lesions and diffuse CA lesions, respectively. In our study, the predictive value for the presence of coronary atherosclerosis was set for the value of IMT CCA more than 0.97 mm, the sensitivity and specificity of the method were high and were 89.3% and 100% respectively, the area under the ROC curve (AUC) was  $0.979 \pm 0.0099$  (95% confidence interval: 0.941 to 0.995,  $p < 0.0001$ ). The prognostic significance of determining the value of IMT CCA for the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA was set for the value of the IMT CCA more than 0.975 mm, the sensitivity and specificity of the method are 86.7% and 41.5% respectively, the area under the ROC curve (AUC) is  $0.584 \pm 0.0546$  (95% confidence interval: 0.501 to 0.664,  $p = 0.1239$ ). The prognostic significance of determining the value of IMT CCA for predicting the presence of diffuse coronary artery disease was set for the value of IMT CCA more than 1.035 mm, the sensitivity and specificity of the method are 92% and 39.6% respectively, the area under the ROC curve (AUC) is  $0.692 \pm 0.0428$  (95 % Confidence interval: 0.612 to 0.765,  $p < 0.0001$ ).

*Conclusions.* Determination of IMT CCA is important both in predicting the presence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels, and in diagnostics of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

**Keywords:** intima media thickness of the common carotid artery; coronary atherosclerosis; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus.

**Введение.**  
заболевания (ССЗ)

Сердечно-сосудистые  
являются ведущей

причиной смертности во всём мире, основной  
их патогенеза является атеросклеротическое

поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 9]. В последние годы все больше внимания уделяется активному внедрению профилактических мер для предупреждения ССЗ, а также разработке новых комплексных диагностических методик, которые можно было бы применять как для скрининга пациентов и своевременной диагностики ИБС, так и для выявления пациентов группы высокого риска [2, 5, 7, 12]. А основу предупреждения ССЗ составляет концепция коррекции факторов риска, которая направлена на выявление лиц высокого риска развития ССЗ с целью последующего осуществления профилактических мероприятий [4, 5, 7, 8, 14]. Однако, существующие модели оценки риска – шкалы Framingham Score, PROCAM Score или шкалы Европейского общества кардиологов SCORE, базирующиеся на оценке традиционных факторов риска, не могут в полной мере определить индивидуальный сердечно-сосудистый риск [13]. Особую ценность имеет разработка и уточнение роли существующих маркеров сердечно-сосудистого риска у лиц низкого риска, исходно считавшихся здоровыми для своевременного начала профилактических мероприятий.

Толщина интима медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) является неинвазивным маркером изменения артериальной стенки [10, 11]. Однако недостаточно изучена прогностическая роль ТИМ ОСА при диагностике наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

**Цель работы** – оценить ТИМ ОСА у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также её значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

**Материалы и методы.** В условиях кардиологического отделения КУОЗ

«Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.кл. (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил  $59,6 \pm 9,11$  лет. Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [5, 7]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [4, 14]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов – гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Пациенты 1-ой и 2-ой групп были сопоставимы по предшествующему анамнезу приёма статинов (24 пациента 1-ой группы (34,3%), и 20 пациентов 2-ой группы (32,8%)).

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis. Также всем пациентам и лицам контрольной группы проводилось доплерографическое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА), определение процента стеноза в зоне максимальной редукции диаметра исследуемой артерии в поперечном сечении, наличия

атеросклеротической бляшки. Толщина стенки дистальной трети сонных артерий измерялась на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в В-режиме, в продольном сечении артерии. При этом производили трехкратное измерение величины показателя ТИМ, с каждой стороны определяли среднее, затем вычисляли среднее для правой и левой ОСА. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины ТИМ прилегающих участков артерии, или увеличение ТИМ ОСА более 1,3 мм.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [5, 7]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно

возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [5, 7].

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов КА (стенозирующий атеросклероз КА более 70%). Пациенты первой группы разделены на – 1а подгруппу (n=19, стенозы КА менее 70%), и на 1б подгруппу (n=51, стенозы КА более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на – 2а подгруппу (n=15, стенозы КА менее 70%), и на 2б подгруппу (n=46, стенозы КА более 70%). Также для более полной характеристики выраженности поражения КА пациенты делились в зависимости от наличия диффузного поражения КА, что подразумевало собой многососудистое и/или многосегментным поражением КА. В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы – 1в подгруппа (n=42) – пациенты 1-ой группы с диффузным поражением КА, 1 г подгруппа (n=28) – пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в подгруппа (n=8) – пациенты 2-ой группы с диффузным поражением КА, 2 г подгруппа (n=53) – пациенты 2-ой группы без диффузного поражения КА.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Excel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve).

Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении  $p < 0,05$ . Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 – средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 – хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 – как высокая прогностическая значимость метода диагностики [3, 6].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$  [3, 6]. Выявлена однородность групп по полу.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов 1-ой группы ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля

( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p = 0,00001$ ), у пациентов 2-ой группы также ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля ( $1,11 \pm 0,15$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p = 0,00001$ ). Кроме того у пациентов 1-ой группы ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с пациентами 2-ой группы ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $1,11 \pm 0,15$  мм;  $p = 0,00001$ ) (таблица 1).

Также нами проводилась оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий. У пациентов 1б подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1а подгруппы ( $1,24 \pm 0,09$  мм vs  $1,16 \pm 0,09$  мм;  $p = 0,0015$ ). У пациентов 2б подгруппы ТИМ ОСА была незначительно выше, чем у пациентов 2а подгруппы, при этом разница достоверной не была ( $1,11 \pm 0,14$  мм vs  $1,08 \pm 0,10$  мм;  $p = 0,45$ ) (таблица 2).

Таблица 1

**Оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой**

Table 1

**Evaluation of IMT CCA in CAD patients in comparison with the control group**

Группы	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1 группа (n <sub>1</sub> =70)	2 группа (n <sub>2</sub> =61)
Показатель			
ТИМ ОСА, мм	$0,89 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,10^*/\#$	$1,11 \pm 0,15\#\#$

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: \* $p = 0,00001$ . Различие в сравнении с величиной показателя у лиц контрольной группы статистически значимо: # $p = 0,00001$ ; ## $p = 0,00001$ .

Таблица 2

**Оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий**

Table 2

**Evaluation of IMT CCA in CAD patients, depending on the presence of T2DM in patients with hemodynamically significant and insignificant stenoses of the coronary arteries**

Группы	1 (n=70)	1а (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2а (n=15)	2б (n=46)
Показатель						
ТИМ ОСА, мм	$1,22 \pm 0,10^*$	$1,16 \pm 0,09$	$1,24 \pm 0,09^{**}$	$1,11 \pm 0,15$	$1,08 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,14$

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: \* $p = 0,00001$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1а подгруппы группы статистически достоверно: \*\* $p = 0,0015$ .

Также оценивались значения ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и диффузного поражения коронарных артерий. У пациентов 1в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1г подгруппы

( $1,28 \pm 0,05$  мм vs  $1,13 \pm 0,07$  мм; \* $p < 0,00001$ ). У пациентов 2в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 2г подгруппы ( $1,26 \pm 0,07$  мм vs  $1,08 \pm 0,13$  мм;  $p = 0,0003$ ) (таблица 3).

Таблица 3

**Оценка значений ТИМ ОСА у ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и диффузного поражения коронарных артерий**

Table 3

**Evaluation of IMT CSA in CAD, depending on the presence of T2DM and diffuse lesions of the coronary arteries**

Показатель	Группы 1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения	
		Да -1в (n=42)	Нет -1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет -2г (n=53)
ТИМ ОСА, мм	1,22±0,10*	1,28±0,05**	1,13±0,07	1,11±0,15	1,26±0,07***	1,08±0,13

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: \*p=0,00001. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1г подгруппы статистически достоверно: \*p<0,00001. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2г подгруппы статистически достоверно: \*\*\*p=0,0003.

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности значений ТИМ ОСА в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении наличия коронарного

атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 89,3% и 100 % соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – 0,979 ± 0,0099 (95% доверительный интервал: 0,941 до 0,995; p<0,0001) (рис. 1).

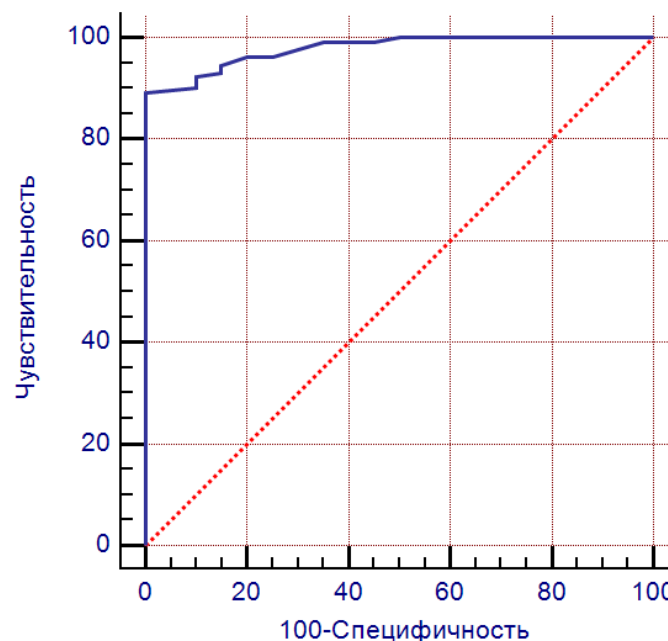


Рис. 1. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при выявлении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Площадь под кривой (AUC)= 0,979, станд.ошибка=0,0099; p<0,0001, 95% ДИ=0,941-0,995

Fig. 1. Sensitivity and specificity of the determination of the value of IMT CSA in the detection of patients with atherosclerotic lesion of coronary vessels. Area under the curve (AUC) = 0.979, standard error = 0.0099; p <0.0001, 95% CI = 0.941-0.995

Также нами оценивалась диагностическое значение определения ТИМ ОСА в отношении прогнозирования выраженности поражения КА – наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения КА.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более 0,975 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 41,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,584 \pm 0,0546$  (95% доверительный интервал: 0,501 до 0,664;  $p=0,1239$ ) (рис.2.).

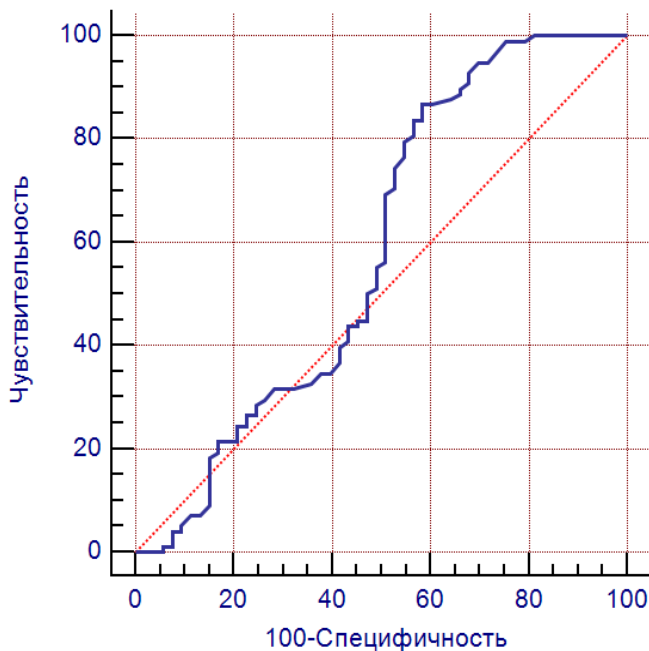


Рис. 2. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,584, станд.ошибка=0,0546;  $p=0,1239$ , 95% ДИ=0,501-0,664

Fig. 2. Sensitivity and specificity of the determination of the value of the IMT CSA when predicting the presence of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries in patients with established IHD. Area under the curve (AUC) = 0.584, standard error = 0.0546;  $p = 0.1239$ , 95% CI = 0.501-0.664

Прогностическая ценность определения ТИМ ОСА у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения КА выше: информативность в

отношении наличия диффузного поражения КА у больных с ИБС установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 92% и 39,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,692 \pm 0,0428$  (95% доверительный интервал: 0,612 до 0,765;  $p<0,0001$ ) (Рис.3.).

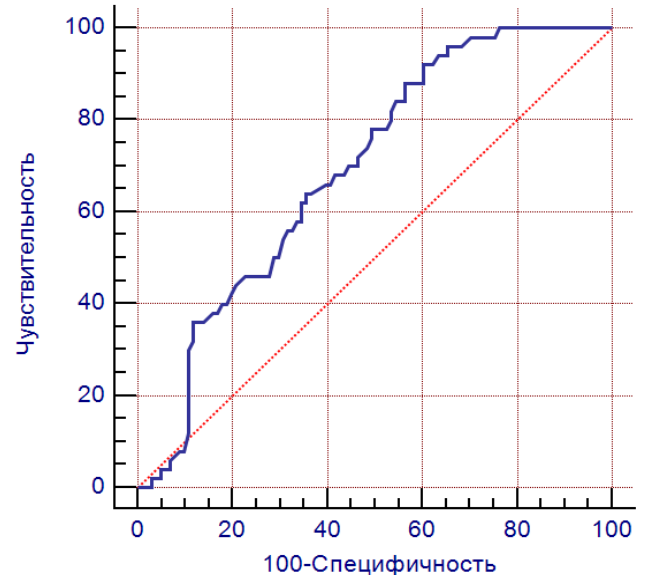


Рис. 3. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при прогнозировании наличия диффузного поражения коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,692, станд.ошибка=0,0428;  $p<0,0001$ , 95% ДИ= 0,612-0,765

Fig. 3. Sensitivity and specificity of the determination of the value of the IMT CSA in predicting the presence of diffuse lesions of the coronary arteries in patients with established IHD. Area under the curve (AUC) = 0.692, standard error = 0.0428;  $p<0.0001$ , 95% CI = 0.612-0.765

По данным проведенного нами исследования определение значения ТИМ ОСА имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики наличия коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC)=  $0,979 \pm 0,0099$  (95% доверительный интервал: 0,941-0,995;  $p<0,0001$ )), установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов низкая (площадь под ROC



кривой (AUC) =  $0,584 \pm 0,0546$  (95% ДИ= $0,501-0,664$ ;  $p=0,1239$ )). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении диагностики диффузного поражения коронарных артерий средняя (площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,692 \pm 0,0428$  (95% доверительный интервал:  $0,612-0,765$ ;  $p < 0,0001$ )), установлена для значения ТИМ ОСА более  $1,035$  мм.

### Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении ТИМ ОСА, как важного критерия сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС, особенно на фоне сопутствующего СД 2-го типа и её прогностическую диагностическую ценность, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без, повышены значения ТИМ ОСА достоверно в сравнении с группой контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ). У лиц с гемодинамически значимыми стенозами КА и диффузным поражением КА как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без СД 2-го типа значения ТИМ ОСА были выше, чем у лиц без гемодинамически значимого поражения КА и диффузного поражения КА соответственно.

2. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более  $0,97$  мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют  $89,3\%$  и  $100\%$  соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,979 \pm 0,0099$  (95% доверительный интервал:  $0,941$  до  $0,995$ ;  $p < 0,0001$ ).

3. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более  $0,975$  мм, чувствительность и специфичность метода составляют  $86,7\%$  и  $41,5\%$  соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,584 \pm 0,0546$  (95% доверительный интервал:  $0,501$  до  $0,664$ ;  $p=0,1239$ ).

4. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА для

прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения ТИМ ОСА более  $1,035$  мм, чувствительность и специфичность метода составляют  $92\%$  и  $39,6\%$  соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) –  $0,692 \pm 0,0428$  (95% доверительный интервал:  $0,612$  до  $0,765$ ;  $p < 0,0001$ ).

В настоящее время проведение коронарографии, или компьютерной томографии дорогостояще, а проведение скрингового определения ТИМ ОСА, неинвазивного метода визуализации атеросклероза, доступно в рутинной клинической практике, что даёт возможность первичной оценки поражения артериального русла в целом, а как продемонстрировано в проведенном нами исследовании, коронарного бассейна в частности, так как подтверждена высокая прогностическая ценность определения ТИМ ОСА в диагностике наличия и выраженности атеросклеротического поражения КА.

Особенно важное значение имеет оценка ТИМ ОСА для прогнозирования наличия поражения КА у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа, когда на фоне диабетической автономной нейропатии имеет место асимптомное или нетипичное течение ИБС, а проведение ХМ-ЭКГ не даёт в полной мере информации о наличии ишемии, а также в случаях, когда проведение нагрузочных тестов противопоказано, а также у лиц с исходно измененной ЭКГ, например полной блокадой левой ножки пучка Гиса с целью отбора пациентов для проведения инвазивной коронарографии. Таким образом, оценка ТИМ ОСА должна стать необходимой составляющей скринговых программ определения сердечно-сосудистого риска для улучшения стратегий первичной профилактики ССЗ.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леонць С.І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області //

Буковинський медичний вісник. Том 17. № 3 (67). ч. 2. 2013. С. 100-103.

2. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Уровни фракталина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. №3. С. 11-17.

3. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнев В.А. Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. – К.: Книга плюс, 2009. 184 с.

4. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. № 3 (107). 2014. С. 6–70.

5. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – К. 2016. 177 с.

6. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. 384 с.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016. № 152. 61 с.

8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). 115 с.

9. Huang Y., Cai X., Chen P., Mai W. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. 2014. Vol.46. Pp.684–692.

10.Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2007. Vol.25. Pp.1105 – 1187.

11.Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013. Vol. 34. Pp. 2159 – 2219.

12.Mitchell G.F., Hwang Sh-J., Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: The

Framingham Heart Study. Circulation. 2010. Vol.121. Vol.4. Pp. 505–11.

13.Sadeghi R., Adnani N., Erfanifar A., Gachkar L., Maghsoomi Z. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors–Can We Do Better? International Cardiovascular Research Journal. 2013. Vol. 7, Suppl.2. Pp.46–50.

14.Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, Suppl. 1. Pp.1–109.

## References

1. Biduchak A.C., Shkrobants I.D., Leonets S.I. Epidemiological features of diseases of the circulatory system in Ukraine and Chernivtsi region. Bukovinsky Medical Bulletin. Vol. 17. 3 (67). t. 2. 2013. Pp. 100-103. *Ukrainian*.

2. Zhuravlyova L.V., Lopina N.A. Fractalkine and asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary artery disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the character of coronary arteries lesions. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2016. №3. Pp. 11-17. *Russian*.

3. Moskalenko V.F., Gulchii O.P., Golubchikov M.V., Ledoshchuk B.O., Likhan V.M., Ogniew V.A. Litvinova L.O. Maksimenko O.P., Tonkovid O.B. Ed. By the Corresponding Member of Academy of Medical Sciences of Ukraine, professor V.F. Moskalenk. Biostatistics. K.: Book Plus, 2009. 184 p. *Ukrainian*.

4. Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD / ESC / Russian Cardiology Magazine. No. 3 (107). 2014. Pp. 6-70. *Russian*.

5. Stable ischemic heart disease: an adapted clinical approach based on evidence. – K. 2016. 177 p. *Ukrainian*

6. Tvarckhatova N.V. Mathematical statistics in medical biology studies using the Statistica package. M.: GEOTAR Media, 2012. 384 p. *Russian*.

7. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: Stable ischemic heart disease. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.03.2016. N. 152. 61 p. 1. *Ukrainian*.

8. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: type 2 diabetes mellitus (Ministry of Health Order No. 1118 dated December 21, 2012). 115 p. *Ukrainian*.

9. Huang Y., Cai X., Chen P., Mai W. Associations of prediabetes with all-cause and

cardiovascular mortality: A meta-analysis. 2014. Vol.46. Pp.684-692.

10.Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2007. Vol.25. Pp.1105-1187.

11.Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013. Vol. 34. Pp. 2159-2219.

12.Mitchell G.F., Hwang Sh-J., Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. Circulation. 2010. Vol.121. Vol.4. Pp. 505-11.

13.Sadeghi R., Adnani N., Erfanifar A., Gachkar L., Maghsoomi Z. Premature Coronary Heart Disease

and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? International Cardiovascular Research Journal. 2013. Vol. 7, Suppl.2. Pp.46-50.

14.Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, Suppl. 1. Pp.1-109.

**Журавлёва Лариса Владимировна**, заведующая кафедрой внутренней медицины № 3, д.м.н., профессор

**Лопина Наталия Андреевна**, аспирант кафедры внутренней медицины № 3,

**Zhuravlyova Larisa Vladimirovna**, Head of Department of Internal Medicine № 3, Holder of Habilitation Degree in Medicine, Professor

**Lopina Nataliya Andreevna**, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 3

УДК 618.3-06:618.56-007.281

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-51-56

Симанов И.В.

**СРОКИ ПОЯВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Пятигорский межрайонный родильный дом», 357500, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 29. E-mail: simigor1@rambler.ru

**Аннотация.** Целью настоящего исследования явилось изучение сроков появления первых клинических симптомов преэклампсии у 300 пациенток фертильного возраста с преэклампсией различной степени тяжести и длительности. Данные проведенного исследования показали, что чем тяжелее протекала преэклампсия, тем раньше были диагностированы ее первые клинические симптомы. При «сочетанной» преэклампсии ее клинические проявления диагностировались раньше, чем при «чистых». По мере увеличения срока гестации происходило прогрессирование заболевания. Длительность течения «легких» форм преэклампсии до момента родов в среднем составило от 3 до 4 недель, «средних» – от 5 до 6 недель, «тяжелых» – более 6 недель. Знание этих процессов, на мой взгляд, позволит разработать оптимальную восстановительную терапию в послеродовом периоде, что может улучшить «отдаленный» прогноз.

**Ключевые слова:** беременность; преэклампсия; токсикоз; угроза прерывания; преждевременные роды; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

I.V. Simanov

**TERMS OF EMERGENCE OF THE MAIN CLINICAL SYMPTOMS OF PREECLAMPSIA AT THE PRESENT STAGE**

State Budgetary Institution of Health Care of Stavropol Krai "Pyatigorsk Interdistrict Maternity Hospital" 29 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357500, Russia. E-mail: simigor1@rambler.ru

**Abstract.** The purpose of the research was to study the terms of appearance of the first clinical symptoms of preeclampsia in 300 patients of fertile age with preeclampsia of varying severity and duration. The data of the research showed, that the more severe preeclampsia was, the earlier were diagnosed its first clinical symptoms. With "combined" preeclampsia, its clinical manifestations were diagnosed earlier than with "pure" ones. As the gestation period increased, the disease progressed. The duration of the course of "light" forms of preeclampsia up to the time of delivery averaged from 3 to 4 weeks, "medium" – from 5 to 6 weeks, "heavy" – more than 6 weeks. The knowledge of these processes, in my opinion, will allow to develop an optimal recovery therapy in the postpartum period, which can improve the "remote" forecast.

**Key words:** pregnancy; preeclampsia; toxicosis; threatened miscarriage; premature birth; premature detachment of the normally located placenta.

**Введение.** Многочисленные проблемы преэклампсии по-прежнему остаются актуальными для практического акушерства. За последние 10 лет частота данной патологии в Российской Федерации и в мире имеет тенденцию к увеличению и находится в пределах от 12 до 20%. Кроме того, отмечается рост частоты «сочетанных» форм, которые в настоящее время составляют около 70% [2, 3, 7].

Преэклампсия является осложнением беременности, связанным с генерализованным ангиоспазмом, приводящим к глубоким расстройствам функции жизненно важных органов и систем. К наиболее типичным клиническим проявлениям преэклампсии относится триада симптомов: повышение АД, протеинурия, отеки. Иногда имеется сочетание двух симптомов: гипертензия и протеинурия, гипертензия и отеки, отеки и протеинурия [13].

Несмотря на внедрение новых методов диагностики и лечения преэклампсии, она является одной из ведущих причин репродуктивных потерь [4, 6, 13].

Прекращение беременности у пациенток с преэклампсией не решает полностью проблемы качества их здоровья после родов. Не происходит полного восстановления нарушенных функций, а остаются системные сосудистые и метаболические нарушения [11].

Знание этих процессов, на мой взгляд, позволит разработать оптимальную восстановительную терапию в послеродовом периоде, что может улучшить «отдаленный» прогноз.

**Цель исследования:** изучение сроков появления первых основных клинических симптомов преэклампсии в зависимости от ее степени тяжести и длительности на современном этапе.

**Задачи исследования:**

1. Определить сроки появления первых клинических симптомов преэклампсии «легкой» степени тяжести

2. Определить сроки появления первых клинических симптомов преэклампсии «средней» степени тяжести.

3. Определить сроки появления первых клинических симптомов преэклампсии «тяжелой» степени тяжести.

4. Установить возможные осложнения в различные сроки гестации при преэклампсии.

**Материалы и методы.** У 300 пациенток с преэклампсией в возрасте от 16 до 41 лет (в среднем  $28.5 \pm 12.5$  лет) проведен клинический анализ сроков появления первых клинических симптомов преэклампсии (основная группа исследования). 200 пациенток аналогичные по возрасту с неосложненной беременностью составили контрольную группу.

При анализе сроков появления симптомов преэклампсии учитывались следующие параметры: очень «раннее» начало – от 24 до 30 недель гестации, «раннее» – 31-34 недели, «позднее» – 35-38 недель.

Длительность течения преэклампсии оценивалось: от 1 до 3 недель – «короткое» течение, от 4 до 6 недель – не длительное, более 6 недель – длительное.

При оценке степени тяжести преэклампсии учитывались: характер отеков, уровень протеинурии и показатели артериального давления (балльная оценка по Гоек в модификации Савельевой, 1982) (табл.).

Таблица

**Оценка степени тяжести преэклампсии (Goecke, модификация Г.М. Савельевой)**

Table

**Assessment of severity of a preeklampsiya (Goecke, G.M. Savelyeva's modification)**

Симптомы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка веса	на голенях, передней брюшной стенке	генерализованные
Протеинурия (г/л)	нет	0.033-0.132	0.132-1.0	1.0 и выше
Систолическое АД (мм.рт.стлб.)	ниже 130	130-150	150-170	170 и выше
Диастолическое АД (мм.рт.стлб.)	до 85	85-95	95-110	110 и выше
Сроки появления гестоза (нед.)	нет	36-40 нед. или в родах	30-35 нед.	24-30 нед. и ранее
ЗВУР плода	нет	нет	отставание 1-2 нед.	на 3-4 нед. и более
Фоновые заболевания	нет	проявление заболевания до беременности	проявление заболевания во время беременности	проявление заболевания до и во время беременности

Примечание: до 7 баллов – легкая степень; 8-11 баллов – средняя степень; 12 баллов и более – тяжелая степень

Исследование было проведено на фоне патогенетической терапии, основанной на современных принципах лечения преэклампсии (федеральные клинические рекомендации, 2013).

Полученные цифровые данные исследования были обработаны параметрическими методами оценки достоверности: определение ошибки репрезентативности (m), доверительных границ средних (M) и относительных величин (P), оценки достоверности разности результатов исследования (t), определение уровня значимости исследования (p) по специальной таблице. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят (p) равном или меньше 0.05.

**Результаты и обсуждение.** Анализ данных исследования показал, что возрастной состав обследуемых был достаточно разнороден.

Так, в группе пациенток с преэклампсией «легкой» и «средней» степени тяжести преобладали первобеременные в возрасте от

19 до 30 лет (в среднем  $24.5 \pm 5.5$  лет) умственного труда.

При «тяжелой» степени данной патологии – возросло количество «юных» и «возрастных» первородящих.

Среди пациенток контрольной группы исследования статистически достоверно ( $p=0.03$ ) также преобладали первобеременные фертильного возраста от 21 до 32 лет (в среднем  $26.5 \pm 5.5$  лет).

Большое диагностическое значение для пациенток с преэклампсией имеет срок беременности, при котором были диагностированы ее первые клинические проявления: отеки, протеинурия, гипертензия.

По данным литературы, фактор длительности оказывает такое же неблагоприятное влияние на организм матери и плода, как и степень тяжести преэклампсии [1, 7, 12].

В проведенном исследовании установлено, что чем тяжелее протекала преэклампсия, тем раньше она началась (рисунок).

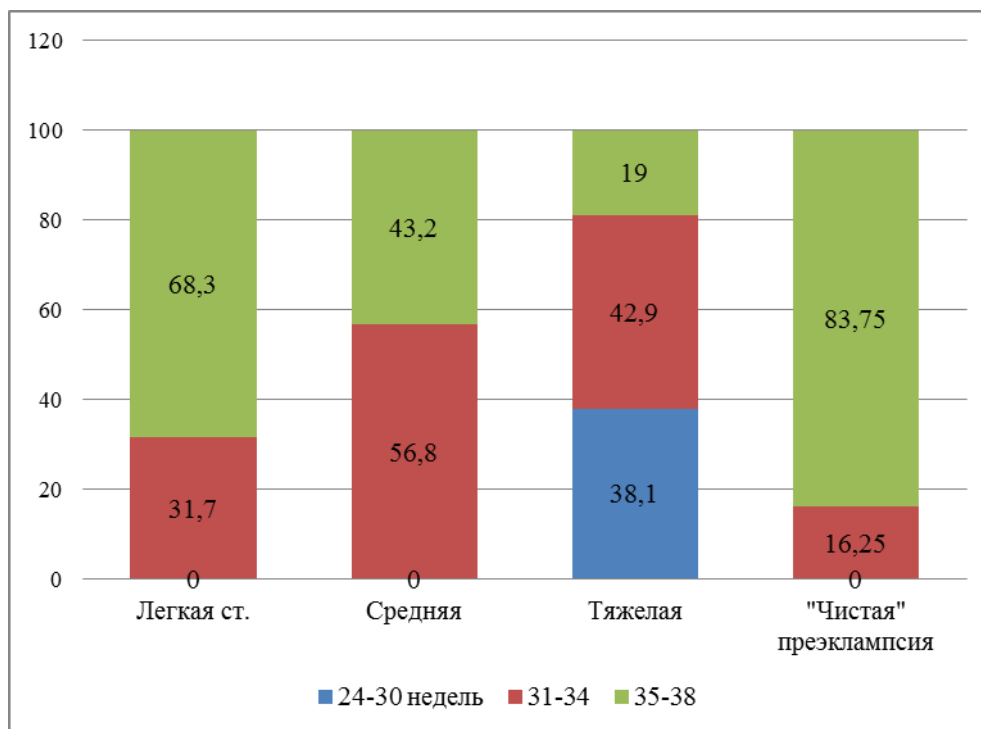


Рис. Сроки появления первых клинических симптомов преэклампсии (%)  
Fig. Terms of emergence of the first clinical symptoms of a preeclampsia (%)

Данные рисунка показали, что у подавляющего большинства пациенток с «чистой» преэклампсии было отмечено «короткое» или не длительное течение – от 2 до 4 недель (в среднем  $3 \pm 1$  недель). При этом в основном, из клинических симптомов преобладали отеки и умеренная гипертензия. У пациенток данной группы было отмечено «позднее» начало преэклампсии.

При «сочетанных» формах преэклампсии ее клинические проявления диагностировались раньше, чем при «чистых».

Так, у 136 (61.9%) пациенток с данной патологией было отмечено не длительное течение от 3 до 6 недель (в среднем  $4.5 \pm 1.5$  недель), у 84 (38.1%) – длительное (более 6 недель (в среднем  $8 \pm 1.5$  недель)). При этом наиболее выражены были симптомы гипертензии и протеинурии и было отмечено «раннее» и «очень раннее» начало.

При анализе выраженности клинических симптомов преэклампсии выявлена определенная закономерность.

В начале у беременных появлялись отеки вне зависимости от степени тяжести преэклампсии, потом присоединялась гипертензия и протеинурия.

При «легких» и «средних» формах преэклампсии классическая триада симптомов практически не встречалась, а то и было отмечено моносимптомное течение. Триада симптомов отмечалась только у пациенток с тяжелыми формами данной патологии, которые получали лечение в условиях реанимационного отделения.

У пациенток с экстрагенитальной патологией выраженность клинических симптомов зависело от вида заболевания. Так, если у пациенток имелась гипертоническая болезнь, то преобладала гипертензия, пиелонефрит – протеинурия, нарушение жирового обмена – отеки.

Что это преэклампсия или проявление экстрагенитальной патологии? Это повод для научных дискуссий.

Согласно современным представлениям преэклампсия негативно оказывает влияние на течение гестационного процесса. Среди наиболее важных осложнений следует

отметить: преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, острую и хроническую плацентарную недостаточность, антенатальную гибель плода и др. В последние годы увеличилась частота осложнений, связанных с нарушением функций печени и почек. Все эти факторы приводят к высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [8].

При анализе данных течения беременности на «ранних» сроках гестации установлено, что у каждой второй пациентки с «чистой» преэклампсией и у большинства – с «сочетанной» – было отмечено патологическое течение первой половины беременности.

Среди осложнений у половины из них преобладал токсикоз умеренной степени тяжести и угроза прерывания беременности, которая наблюдалась у 26 (32.5%) пациенток с «чистой» преэклампсией и у 103 (46.8%) – «сочетанной».

При анализе данных у пациенток контрольной группы исследования статистически достоверно ( $p=0,05$ ) установлено, что беременность до 20 недель у 153 (76.5%) обследуемых протекала без осложнений, у 27 (13.5%) – осложнилась токсикозом легкой степени тяжести, у 20 (10.0%) – угрозой прерывания беременности.

Следует отметить, что у пациенток данной группы с угрозой прерывания беременности был высокий инфекционный индекс, причем у большинства из них до наступления беременности диагностировались воспалительные заболевания женской половой сферы.

Таким образом, структура осложнений в первой половине беременности у пациенток контрольной группы не отличалась от таковой, как при преэклампсии, однако количество обследуемых с осложнениями при нормально протекающей беременности в среднем в 2-3 раза было меньше, чем при преэклампсии.

Анализ данных, отражающих течение беременности на «поздних» сроках гестации

показал, что среди осложнений у пациенток с «тяжелой» преэклампсией преобладало «досрочное» родоразрешение и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

По данным литературы, преждевременные роды являются наиболее частой причиной высокой перинатальной заболеваемости и смертности. Роды, начавшиеся в более «ранние» сроки гестации, наиболее неблагоприятны в плане рождения жизнеспособного ребенка [5, 10].

В зависимости от степени тяжести преэклампсии, при «легкой» форме данной патологии преждевременные роды были выявлены у каждой десятой пациентки, при «средней» – у каждой пятой, при «тяжелой» – у каждой третьей.

Следует отметить тот факт, что признаки невынашивания беременности у пациенток с «тяжелой» преэклампсией сочетались с декомпенсацией плацентарной недостаточности (по данным кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии), по поводу чего у каждой четвертой пациентки с данной патологией проведено «досрочное» родоразрешение в сроках от 22 до 33 недель гестации (в среднем  $27.5 \pm 5.5$  недель).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, являющаяся основной причиной материнской и перинатальной смертности, наблюдалась у 15 из 63 пациенток с «тяжелой» длительно текущей преэклампсией на фоне гипертонической болезни.

При анализе данных особенностей анамнеза и течения беременности у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты статистически достоверно ( $p=0,05$ ) установлено, что это были повторнобеременные в возрасте от 26 до 32 лет (в среднем  $29 \pm 3$  лет) умственного труда. У большинства из них до наступления беременности отмечалась дисменорея и воспалительные заболевания женской половой сферы. Первая половина беременности в большинстве случаев протекала с токсикозом тяжелой степени.

Появление первых клинических симптомов преэклампсии у данных лиц диагностировалось в сроках от 24 до 35 недель беременности (в среднем  $29.5 \pm 5.5$  недель).

У пациенток контрольной группы исследования статистически достоверно ( $p=0.05$ ) установлено, что преждевременные роды были исключительно только у лиц (12,7%) с высоким инфекционным индексом, а преждевременная отслойка плаценты вообще не зафиксирована.

Из этого следует огромная значимость инфекционных факторов в развитии невынашивания беременности. Если у пациенток с преэклампсией на частоту преждевременных родов влияла степень тяжести данной патологии, то у пациенток контрольной группы исследования – инфекционные агенты.

#### **Выводы**

1. Развитие преэклампсии наблюдалось после 20 недель беременности. Чем тяжелее протекала преэклампсия, тем раньше были диагностированы ее первые клинические симптомы. Причем, при «сочетанной» преэклампсии ее клинические проявления диагностировались раньше, чем при «чистых».

2. По мере увеличения срока гестации происходило прогрессирование заболевания. При этом, длительность течения «легких» форм преэклампсии до момента родов в среднем составило от 3 до 4 недель, «средних» – от 5 до 6 недель, «тяжелых» – более 6 недель.

3. Основными осложнениями в первой половине беременности у пациенток с преэклампсией были токсикоз и угроза прерывания беременности, во второй – невынашивание беременности и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Данные осложнения были наиболее выражены у пациенток с «тяжелой» длительно текущей преэклампсией.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*



**Список литературы**

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 1200 с.
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. 264 с.
3. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2009. (3)1. С. 3-6.
4. Однокозова О.С., Василенко Л.В., Зрячкин Н.И. Течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденных после превентивного лечения гестозов у беременных группы риска // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. (4) 5. С. 533–536.
5. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз). Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П., Никитина Н.А., Бардачова А.В., Шеманаева Т.В. // Акушерство и гинекология. 2008. 6. С. 13-17.
6. Прокопенко В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // Акушерство и гинекология. 2007. 4. С. 31-36.
7. Савельева Г.М. Акушерство. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008. 651 с.
8. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 868 с.
9. Сидорова И.С. Кулаков В.И., Макаров И.О. Оценка степени тяжести гестоза (по данным литературы) // Акушерство и гинекология. 2008. 3. С. 40-43.
10. Сидорова И.С. Зайратьянц О.В., Никитина Н.А. Гестоз и материнская смертность // Акушерство и гинекология. 2008. 2. С. 13-15.
11. Block A., Dana M., Turan, O. More First-Trimester Risk Factors for Preeclampsia Development in Women Initiating Aspirin by 16 Weeks of Gestation. *Obstetrics & Gynecology*. 2014. Vol. 123(3). Pp. 611-617.
12. Lisonkova S., Yasser S. Chantal M. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2014. Vol.124(4). Pp. 771-781.
13. Mostello D., Jen C., Allen J. More Recurrent Preeclampsia: The Effect of Weight Change Between Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2010. 116(3). Pp. 667-672.
2. Eilamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Gestosis: theory and practice. M.: "MEDPRESS-INFORM", 2008. 264 p.
3. Vikhlyayeva E.M. Preclinical manifestations of systemic disorders, clinical outcomes and long-term consequences of preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology*. 2009. (3) 1. Pp. 3-6.
4. Odnokozova O.S., Vasilenko L.V., Zryachkin N.I. The course of pregnancy, childbirth and the state of health of newborns after the preventive treatment of gestosis in pregnant women at risk // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009. (4) 5. Pp. 533-536.
5. Pathogenesis of gestosis as a manifestation of the immunocomplex pathology of the endothelium (acute immune endotheliosis). Sidorova I.S., Gurina O.I., Milovanov A.P., Nikitina N.A., Bardachova A.V., Shemanaeva T.V. *Obstetrics and gynecology*. 2008. 6. Pp. 13-17.
6. Prokopenko V.M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of gestosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2007. 4. Pp. 31-36.
7. Savelyeva G.M. *Obstetrics*. M.: Publishing Group "GEOTAR-Media", 2008. 651 p.
8. Savelyeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T. Clinical recommendations. *Obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 868 p.
9. Sidorova I.S. Kulakov V.I., Makarov I.O. 2008. Assessment of the severity of gestosis (according to the literature). *Obstetrics and gynecology*. 3. Pp. 40-43.
10. Sidorova I.S. Zayratyants O.V., Nikitina N.A. Gestosis and maternal mortality. *Obstetrics and gynecology*. 2008. 2. Pp. 13-15.
11. Block A., Dana M., Turan, O. More First-Trimester Risk Factors for Preeclampsia Development in Women Initiating Aspirin by 16 Weeks of Gestation. *Obstetrics & Gynecology*. 2014. Vol. 123(3). Pp. 611-617.
12. Lisonkova S., Yasser S. Chantal M. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2014. Vol.124(4). Pp. 771-781.
13. Mostello D., Jen C., Allen J. More Recurrent Preeclampsia: The Effect of Weight Change Between Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2010. 116(3). Pp. 667-672.

**References**

1. Eilamazyan E.K. *Obstetrics*. National leadership. M.: "GEOTAR-Media", 2009. 1200 p.

**Симанов Игорь Викторович**, врач акушер-гинеколог акушерского физиологического отделения, кандидат медицинских наук

**Simanov Igor Viktorovich**, doctor obstetrician-gynecologist of obstetric physiological office, PhD in Medicine

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
PREVENTIVE MEDICINE

УДК 613.9

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-57-64

Яцун С.М.,  
Князева Н.А.,  
Соколова И.А.,  
Лунева Н.В.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ  
КУРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

Курский государственный университет, 305000, г. Курск, ул. Радищева, 33  
E-mail: mbd155@mail.ru; tmfk@kursksu.ru; bhbyfc46@mail.ru, luneva\_natali70@mail.ru.

**Аннотация.** В статье рассматриваются вопросы анализа динамики и структуры заболеваемости среди студентов-первокурсников Курского государственного университета за последние пять лет. Проведено исследование физического развития и выявлена его взаимосвязь с образом жизни молодежи. В ходе исследования данных, было выявлено, что только 72% респондентов можно назвать «полностью здоровыми», остальные имеют хронические заболевания и различного рода отклонения в состоянии здоровья. Низкий уровень физической активности присущ подавляющему большинству студентов КГУ. Высокий уровень стресса, низкая двигательная активность, нерациональное питание приводят к угнетению иммунной системы, и как следствие – к ухудшению состояния здоровья. На основе полученных данных будут разработаны рекомендации для проведения профилактических мероприятий и коррекции состояния здоровья.

**Ключевые слова:** заболеваемость; состояние здоровья студентов; физическое развитие; образ жизни.

S.M. Yatsun,  
N.A. Knyazeva,  
I.A. Sokolova,  
N.V. Luneva

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORBIDITY  
AND HEALTH STATUS OF STUDENTS  
OF THE KURSK STATE UNIVERSITY

Kursk State University, 33 Radischeva St., Kursk, 305000, Russia  
E-mail: mbd155@mail.ru; tmfk@kursksu.ru; bhbyfc46@mail.ru, luneva\_natali70@mail.ru.

**Abstract.** The article deals with the analysis of the dynamics and structure of morbidity among first-year students of Kursk State University over the past five years. We investigated the relationship of physical development and the way of life of students. A study of physical development was carried out and its interrelation with the way of life of young people was revealed. In the course of the study of the data, it was revealed that only 72% of respondents can be called "completely healthy", the rest have chronic diseases and various kinds of deviations in the state of health. The low level of physical activity is inherent in the overwhelming majority of KSU students. A high level of stress,

low motor activity, and inadequate nutrition lead to the suppression of the immune system, and as a result to a deterioration in the state of health. On the basis of the data obtained, there will be proposed some recommendations for conducting preventive measures and correcting the state of health.

**Keywords:** morbidity; the state of health of students; physical development; lifestyle.

**Введение.** Студенчество – это значимая часть любого общества, наиболее активная часть молодежи, которую можно рассматривать по целому ряду признаков как отдельную группу населения.

Состояние здоровья студентов – это не только показатель существующего социально-экономического и общественного развития страны, но и важный индикатор будущего трудового, экономического, культурного, оборонного потенциала общества [4].

В настоящее время, по данным ВОЗ, молодые люди в возрасте от 16 до 29 лет составляют 30% населения земного шара [3]. Информационные и эмоциональные перегрузки, которым они подвергаются на фоне ухудшения экологической обстановки, социальных условий и снижения двигательной активности, приводят к возникновению негативных изменений в состоянии здоровья [1, 5].

В связи с этим ситуация, связанная с неуклонным ростом заболеваемости среди студентов, особенно в период обучения, требует тщательного изучения, анализа и проведения эффективных корригирующих мероприятий.

Важнейшим критерием состояния здоровья популяции, отражающим влияние эндогенных и экзогенных факторов является физическое развитие. Физическое развитие является объективным показателем состояния здоровья и достаточно часто отклонение его от нормы становится первым важным симптомом манифестации заболевания [6].

В связи с этим, оценка морфофункциональных показателей и определение на этой основе приоритетных направлений работы по сохранению здоровья студенческой молодежи является актуальной задачей.

**Цель работы** – сбор, систематизация и

анализ данных о динамике заболеваемости и состоянии здоровья студентов КГУ и выработке рекомендаций по коррекции образа жизни с целью профилактики наиболее распространенных заболеваний.

Предмет исследования – показатели заболеваемости и физического развития и данные об образе жизни студентов.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

1) Провести анализ медицинской документации с целью структурирования заболеваемости первокурсников по классам болезней (МКБ – 10);

2) Осуществить мониторинг соматического здоровья путем неинвазивной диагностики с измерением стандартного комплекса морфологических и медико-физиологических показателей организма студентов;

3) Провести анонимное анкетирование студентов по вопросам образа их жизни;

4) Обработать полученные результаты и обосновать индивидуальные рекомендации по повышению функциональных резервов систем организма, оздоровлению стиля жизни и укреплению здоровья.

**Методы исследования:** анкетирование, тестирование, методы математической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследования нами проведена статистическая обработка индивидуальных медицинских карт студентов первых курсов КГУ с 2011 по 2016 гг. с целью выявления динамики соотношения контингента студентов, относящихся по состоянию здоровья к медицинским группам и выявления основных нозологических форм.

Анализ документации комплексного медицинского осмотра первокурсников КГУ показал, что к основной группе относится 70,18 ±1,5% от общего количества

осмотренных, к подготовительной группе – 24,82 ±0,71%, к специальной медицинской

группе – 5 ±1,53%. Полученные данные представлены в таблице 1.

**Динамика распределения студентов-первокурсников по медицинским группам (%)**

Таблица 1

Table 1

**Distribution of first-year students by medical groups (%)**

Учебный год / Группа здоровья	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
Основная	71,2	71,1	70,3	70,1	68,2
Подготовительная	25,8	24,2	25,1	23,6	25,5
Специальная	3,0	4,7	4,6	6,3	6,3

В течение последних двух лет прослеживается тенденция сокращения количества студентов, относящихся к основной

группе здоровья, и увеличение количества студентов, относящихся к подготовительной и специальной медицинской группе.

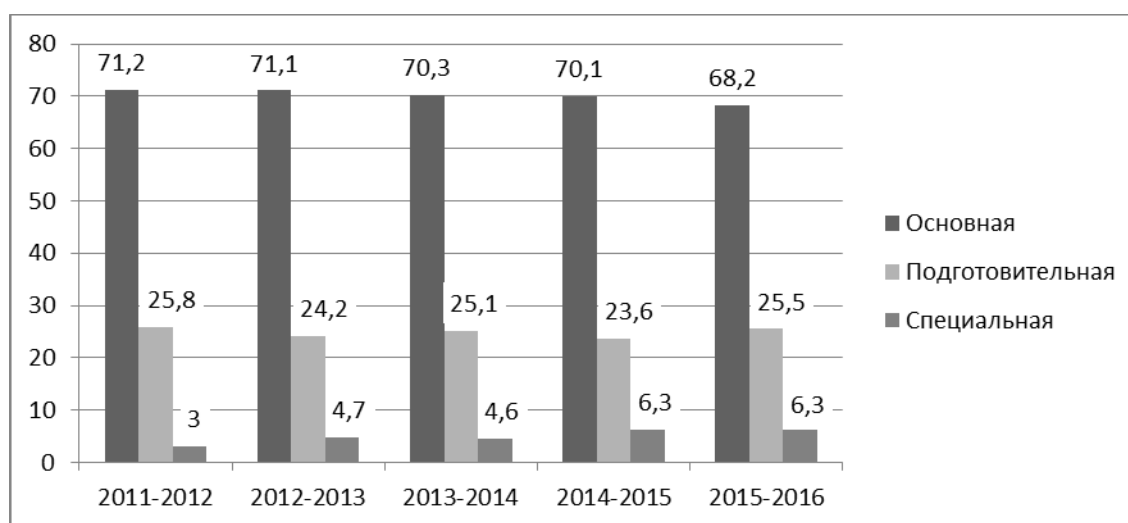


Рис. 1. Распределение контингента студентов в группы для занятий физической культурой с 2011 по 2016 гг. (%)

Fig.1. Distribution of the contingent of students in groups for physical training

Проведя исследование индивидуальных медицинских карт первокурсников за период

2011-2016 гг., мы выявили рост числа заболеваний, который отражен в таблице 2.

**Структура заболеваемости по классам болезней (%)**

Таблица 2

Table. 2

**Structure of morbidity by disease class (%)**

Учеб. год / Заболевания	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
Болезни опорно-двигательного аппарата	42,9	39,5	35	36,6	37,5
Болезни зрительного анализатора	8,7	22,3	29,5	26,4	24,3
Болезни сердечно-сосудистой системы	6,7	6,8	5,9	8,1	6,8
Болезни центральной нервной системы	6	5,2	7,3	5	3,4
Болезни мочевыделительной системы	6	5	6,5	5	5,3
Всего	149	233	217	295	205

В структуре патологии среди студентов I курса наибольшее распространение имеют болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, на втором месте – нарушения зрительного анализатора, на третьем – болезни органов средно-сосудистой системы, на четвертом – болезни нервной системы.

Особенно неблагоприятным по количеству выявленных лиц с отношениями в состоянии здоровья был 2014-2015 учебный год, в этот период отмечен максимальный прирост по всем классам патологии.

Структура заболеваемости первокурсников КГУ по классам болезней (МКБ – 10) (в %) представлена на рис. 2.

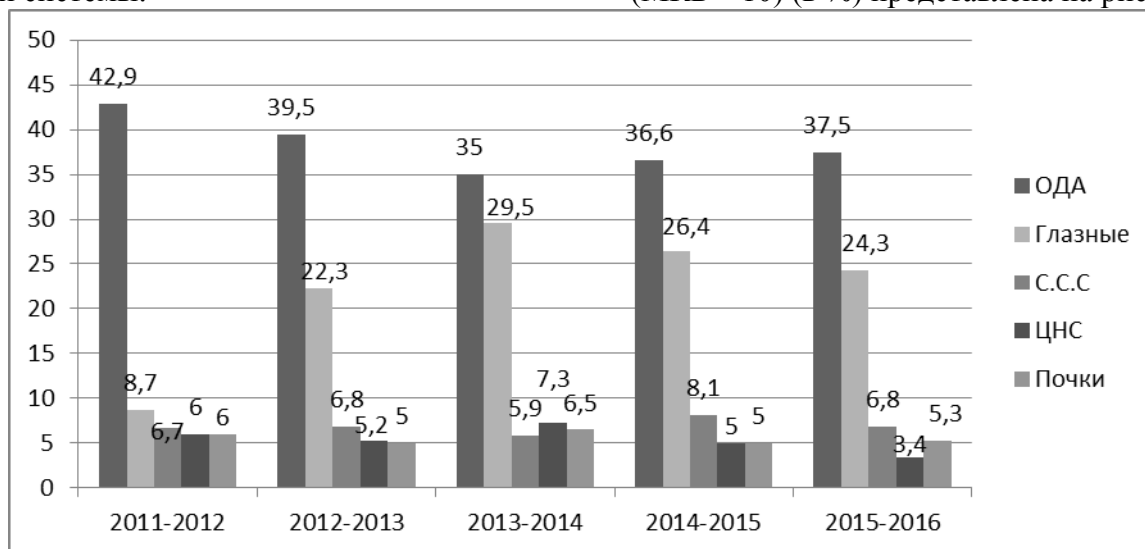


Рис. 2. Динамика изменения структуры заболеваемости по классам (%)

Fig. 2. Dynamics of the structure of morbidity by class

Далее нами было проведено анонимное анкетирование среди студентов факультетов: физической культуры и спорта, естественно-географического факультета, факультета иностранных языков, экономического, юридического, филологического факультетов, факультета физики, математики и информатики. В исследовании приняли участие студенты 1-5 курсов в количестве 625 человек. Анкетирование позволило составить общее представление об образе жизни и состоянии здоровья студенческой молодежи в возрасте от 17 до 23 лет. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ MS Excel, STATISTICA, NCSS PASS 11.0.4.

Анализ анкет показал, что практически треть студентов курит (27%), причем 9% из всех курящих – девушки. Занимаются физическими упражнениями, делают утреннюю зарядку только 6,96% опрошенных, посещают спортивные секции – 19,72%, занимаются закаливанием – 2,32%. Было

выявлено, что около 30% студентов ведут малоподвижный образ жизни, редко бывают на свежем воздухе; 83% суточного времени студенты находятся в состоянии относительной неподвижности.

74,9% студентов начинают обращать внимание на собственное здоровье, только в случае ухудшения самочувствия и выявления заболевания, 3,61% – когда напоминают родные, только 20,23% опрошенных регулярно следят за здоровьем. Желанию вести здоровый образ, по опросам студентов, препятствует недостаток времени – 7,8%, отсутствие силы воли – 28,98%, отсутствие необходимых условий – 22,68%, финансовые трудности – 10,54%.

Среди обследуемой выборки число «практически здоровых» студентов составило 72%, 28% – имели хронические заболевания или функциональные отклонения. Это: болезни органов дыхания, сердечнососудистые заболевания, болезни обмена веществ, аллергии. Нерациональное

питание (41% респондентов отмечали нарушение режима питания, превалирование в рационе «fastfood»), что приводило к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В ходе работы выявлено: низкий уровень физической активности присущ подавляющему большинству студентов КГУ. Всего 48% студентов 1-3 курсов посещали занятия по физической культуре, еще 12% заняты были в спортивных секциях, каждый четвертый – предпочитал активный отдых и 15% имели освобождение от занятий физическими упражнениями по состоянию здоровья.

Высокий уровень стресса, низкая двигательная активность, нерациональное

питание приводят к угнетению иммунной системы, что находит отражение в увеличении частоты острых респираторных заболеваний. Было выявлено, что 6% студентов, принявших участие в опросе, болели острыми респираторными заболеваниями чаще 4 раз в год, 22% обучающихся отмечали появление симптомов ОРЗ около 3-4 раз в год и 72% – болели, примерно, 1-2 раза в год. Несмотря на негативные тенденции в состоянии здоровья молодежи, стоит отметить выявленный нами факт: по данным анонимного анкетирования, число некурящих респондентов КГУ составило 71%, а лиц, не употребляющих спиртные напитки – 62%.

Таблица 3

**Сводная таблица показателей образа жизни студентов КГУ  
(по материалам анкетирования)**

Table. 3

**Summary table of indicators of lifestyle KSU students (based on survey)**

Семейное положение	Официальный брак	Гражданский брак	Незамужем/ Холост		
	28%	6%	66%		
Место проживания	Общежитие	Проживает с родителями	Арендованное жилье		
	25%	42%	33%		
Источник дохода	Стипендия	Помощь родителей	Работа	Социальное пособие	
	40%	32%	20%	8%	
Наследственность	Сердечно-сосудистые заболевания	Атеросклероз	Сахарный диабет	Онко-Заболевания	Алкоголизм, наркомания
	1%	2%	1%	0%	0%
Режим физической активности	На физкультуру не хожу, в секции не занимаюсь	Только физкультура	Физкультура, секция и активный отдых	Физкультура, спорт, секции и др.	
	15%	48%	25%	12%	
Частота утренней гимнастики	Ежедневно	Через день	Нерегулярно	Не делают	
	5%	5%	76%	14%	
Закаливающие процедуры	Обливание холодной водой	Холодные воздушные ванны	Моржевание	Не проводят	
	6%	28%	3%	63%	
Баня (сауна)	Не посещают	Раз в неделю	Раз в 2 недели	Нерегулярно	
	15%	5%	20%	60%	
Соблюдение режима	Соблюдают	Не соблюдают			
	12%	88%			

Курение	Не курят	От случая к случаю	Курят		
	71%	22%	7%		
Спиртные напитки	Не употребляет	От случая к случаю	Регулярно		
	62%	38%	0%		
Регулярность питания	3-х разовое	5-и разовое	«Фастфуд»	Нет системы	
	56%	2%	1%	41%	
Рацион питания	Овощной	Мясной	Молочный	Смешанный	Нет предпочтений
	0%	0%	0%	40%	60%
Острые респираторные заболевания	1-2 раза в год	3-4 раза в год	Более 4 раз в год		
	72%	22%	6%		
Обострение хронических заболеваний	Нет хронических заболеваний	Обострения 1-2 раза в год	Более 2 раз в год		
	72%	19%	9%		

Данные медицинских осмотров студентов за последние 5 лет обнаруживают не только рост хронических заболеваний, но

и увеличение количества их обострений (рисунок 3).

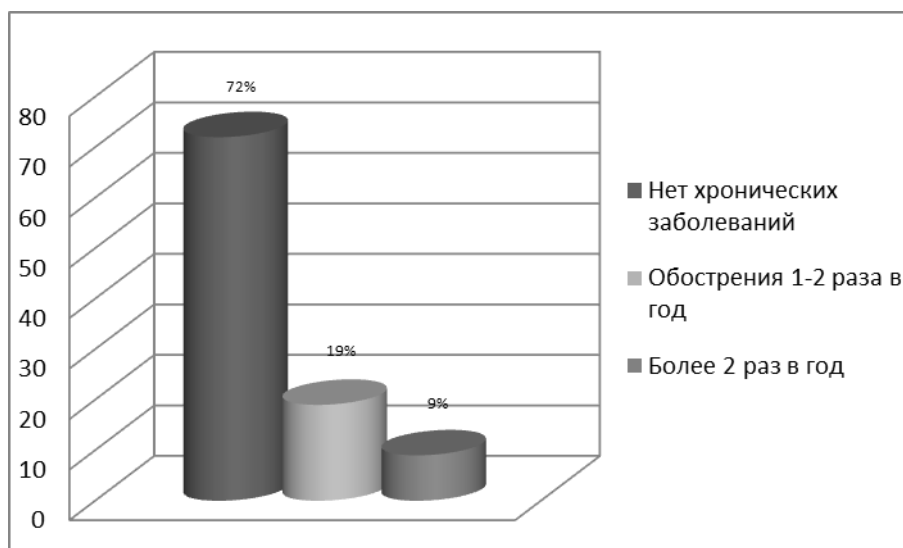


Рис. 3. Частота обострения хронических заболеваний у студентов КГУ (%)  
Fig. 3. Frequency of exacerbation of chronic diseases in KSU students (%)

Следующий этап работы был посвящен объективной количественной оценке физического развития студентов. Физическое состояние характеризует функциональную готовность основных систем организма обеспечивать его работоспособность. К наиболее информативным величинам, исследование которых представляет наименьшие трудности, относятся частота

сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), частота дыхания (ЧД), время задержки дыхания, за динамикой которых можно проследить в процессе занятий. Уровень физического развития рассчитывался по методике Л. Г. Апанасенко [2]. Для этого мы оценивали 5 параметров: индекс массы тела, жизненный индекс (жизненная емкость легких), произведение

систолического артериального давления (САД) на частоту сердечных сокращений (ЧСС), время восстановления пульса после физической нагрузки и силовой индекс.

Результаты нашего исследования показали, что 50,8% обследованных студентов имели низкий уровень физического развития, 48% – средний уровень и 1,2% – выше среднего.

**Заключение.** Таким образом, проведя анализ полученных в ходе исследования данных, было выявлено, что только 72% респондентов можно назвать «полностью здоровыми», остальные имели хронические заболевания и различного рода отклонения в состоянии здоровья.

Низкий уровень физической активности присущ подавляющему большинству студентов КГУ.

Высокий уровень стресса, низкая двигательная активность, нерациональное питание приводят к угнетению иммунной системы, и как следствие – к ухудшению состояния здоровья.

Физическое воспитание в ВУЗе призвано постепенно и последовательно формировать у студентов мотивацию на здоровье, повышать защитные функции организма, устранять функциональные отклонения в физическом развитии для поддержания высокой работоспособности.

Выявленные тенденции в динамике состояния здоровья и физического развития студентов КГУ будут использованы в планировании работы спортивных секций в университете, разработке рекомендаций по санаторно-курортному лечению в профилактории «Росинка», проведении просветительской работы (лекции: «Функциональные тренировки», «О правильном питании»). Предложенные коррекционные программы призваны способствовать более рациональному и эффективному укреплению здоровья, что в свою очередь будет способствовать улучшению показателей физической подготовленности студентов.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Абдуллина Л.Б. Формирование здорового образа жизни студентов в условиях современного вуза: практико-ориентированный аспект // Здоровьесберегающее образование. 2014. №2. С. 78-82.
2. Апанасенко Л.Г. Медицинская валеология. Ростов-на-Дону "Феникс". 2000. С. 117-118.
3. Белякова Е.В. Формирование культуры здоровья личности в процессе физического воспитания студенческой молодежи // Культура физическая и здоровье. 2012. №5. С. 53-55.
4. Бомин В.А., Сухинина К.В. Здоровьесберегающие технологии в сохранении и формировании здоровья студентов: учебно-методическое пособие. Иркутск: Иркутский филиал Рос. гос. ун-та физ. культуры, спорта, молодежи и туризма, 2011. 156 с.
5. Камышникова Л.А., Макарян Б.С. Соблюдение принципов здорового образа жизни, в фокусе – студенты медицинского института. Научный результат. Серия "Медицина и фармация". 2015. №3. С. 64-71.
6. Яцун С.М., Беспалов Д.В., Горбунова А.С. Мониторинг состояния здоровья и физического развития студентов КГУ и реализация его результатов в электронном «Паспорте здоровья» Здоровье для всех. 2016. № 1. С. 3-7.

### References

1. Abdullina L.B. Developing a healthy lifestyle of students in a modern university: a practical-oriented aspect // Health-saving education. 2014. №2. Pp. 78-82. *Russian*.
2. Apanasenko L.G. Medical valeology. Rostov-on-Don "Phoenix". 2000. Pp. 117-118. *Russian*.
3. Belyakova E.V. Developing the health culture of the individual in the process of physical education of student youth // Culture physical and health. 2012. №5. Pp. 53-55. *Russian*.
4. Bomin V.A., Sukhinina K.V. Health-saving technologies in the preservation and formation of students' health: a teaching aid. Irkutsk: Irkutsk branch of Ros. state. un-ta fiz. culture, sport, youth and tourism, 2011. 156 p. *Russian*.
5. Kamyshnikova L.A., Makaryan B.S. Observance of the principles of a healthy lifestyle, in focus – students of a medical institute. Research Result. Series "Medicine and Pharmacy". 2015. N. 3. Pp. 64-71. *Russian*.
6. Yatsun S.M., Beppalov D.V., Gorbunova A.S. Monitoring of the state of health and physical development of KSU students and the implementation of its results in the electronic "Health Certificate" Health for All. 2016. № 1. Pp. 3-7. *Russian*.



**Яцун Светлана Михайловна**, зав. кафедрой  
медико-биологических дисциплин, профессор,  
доктор медицинских наук

**Князева Нина Андреевна**, доцент кафедры  
теории и методики физической культуры,  
кандидат педагогических наук

**Соколова Ирина Александровна**, доцент  
кафедры медико-биологических дисциплин,  
кандидат сельскохозяйственных наук

**Лунева Наталья Васильевна**, доцент  
кафедры медико-биологических дисциплин,  
кандидат медицинских наук

**Yatsun Svetlana Mihailovna**, Head of the  
Department of Biomedical Sciences, Professor,  
Holder of Habilitation Degree in Medicine

**Knyazeva Nina Andreevna**, Associate  
Professor, Department of Theory and Methods of  
Physical Culture, PhD in Pedagogical Sciences

**Sokolova Irina Aleksandrovna**, Associate  
Professor, Department of Biomedical Disciplines,  
PhD in Agricultural Sciences

**Luneva Natalia Vasilievna**, Associate  
Professor, Department of Medical and Biological  
Disciplines, PhD in Medical Sciences

УДК 616.12-008.3-057.875:159.944.4

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-65-74

**С.Г. Горелик,  
О.Л. Ковалева,  
А.А. Гаврилова,  
Е.В. Милютинина,  
Т.С. Филиниченко****ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИКИ КОРРЕКЦИИ  
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ  
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015,  
Белгород, ул. Победы, 85. *E-mail: gorelik@bsu.edu.ru*

**Аннотация.** В обзоре представлена технология биологической обратной связи (БОС) и рассматриваются теоретические и практические аспекты его использования для коррекции состояний психоэмоционального напряжения у студентов медицинского института. Результаты исследования показали, что по психологическим признакам и по физиологическим показателям, студенты медицинского института делятся на устойчивых и подверженных эмоциональному стрессу. Показана полезность метода биологической обратной связи для подверженных стрессу индивидов, которые в ходе тренинга научились управлять одним из физиологических параметров, в частности частотой сердечных сокращений, что позволило повысить стрессоустойчивость.

**Ключевые слова:** биологическая обратная связь, стрессоустойчивость, аппаратно-программный комплекс «Реакор», психоэмоциональное состояние, частота сердечных сокращений.

**S.G. Gorelik,  
O.L. Kovaleva,  
A.A. Gavrilova,  
E.V. Milyutina,  
T.S. Filinichenko****EVALUATION OF EFFICIENCY OF THE METHOD  
OF CORRECTION OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE  
OF STUDENTS OF THE MEDICAL INSTITUTE**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia,  
*E-mail: gorelik@bsu.edu.ru*

**Abstract.** The review presents the technology of biofeedback (BFB) and examines the theoretical and practical aspects of its use for correcting the states of psychoemotional stress of students of a medical institute. The results of the research showed that according to psychological signs and physiological indicators, the students are divided into two groups: those who are stable and those who are subject to emotional stress. The usefulness of the biofeedback method for stressed individuals who during the training has learned to control one of the physiological parameters, in particular the heart rate, has been shown, which has made it possible to increase stress resistance. The effectiveness of the BFB method was evaluated on the "Reakor" hardware and software complex.

**Keywords:** biological feedback; stress-resistance; "Reakor" hardware and software complex; psycho-emotional state; heart rate.

**Введение.** Скорое развитие компьютерных технологий в настоящее время является активно развивающимся видом терапии стрессовых и психосоматических нарушений. Одним из таких методов стала терапия с помощью биологической обратной связи (БОС) [4].

Данный метод все чаще используется как альтернатива медикаментозному лечению. Действительно, в отличие от многих других методов восстановительной медицины, функциональное биоуправление (ФБУ) предполагает активную и серьезную работу пациента со своим внутренним состоянием, получение не только кратковременного улучшения состояния, а приобретение навыка, который может и должен быть востребован им в дальнейшей жизни [1, 3].

Будучи эффективным инструментом биоуправления, данный метод позволяет блокировать разрушающие воздействия стрессового напряжения на эмоционально-волевую сферу.

**Цель исследования** – определить эффективность курса БОС-терапии для повышения стрессоустойчивости и оптимизации управляемого физиологического параметра – частоты сердечных сокращений (ЧСС) у студентов медицинского института.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании принимали участие 40 студентов медицинского института в возрасте от 19 до 21 года. Исследование проводили в межсессионный период. Студенты-медики проходили занятия с БОС в свободное от учебы время. Перед началом исследования для определения психоэмоционального статуса все испытуемые прошли тесты «Определение нервно-психического напряжения», «Шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона», «Шкала оценки субъективной комфортности» и «Адаптационный потенциал». По результатам предварительных тестов было

сформировано 2 группы: основную группу составили 8 студентов (6 девушек и 2 юноши), у которых выявлен высокий уровень психоэмоционального напряжения, контрольную – 32 студента с высоким уровнем стрессоустойчивости. Личные данные испытуемых с целью соблюдения анонимности были зашифрованы.

В основной группе проводили тренинги с БОС для повышения стрессоустойчивости на приборе «Реакор» производства НПКиФ «Медиком МТД, Таганрог». Количество тренинговых процедур для каждого студента было одинаково – 10 сеансов, время одного тренинга – 20 минут. Суммарно было проведено 80 тренингов с БОС.

С помощью данного аппаратно-программного комплекса осуществляли и оценку эффективности методики коррекции психоэмоционального статуса студентов-медиков до тренингов и после. Учитывали также их субъективную оценку по окончании тренинговых процедур.

Данные изменения отражались в изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС), что свидетельствовало об общей активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Одним из наиболее чувствительных к действию стрессовых факторов является параметр частоты сердечных сокращений, который был выбран в качестве контролируемого в процедурах с БОС [6]. Студенту для получения положительной обратной связи необходимо было добиться снижения ЧСС на этапах тренингов с БОС.

Для проведения тренингов с БОС был составлен сценарий, состоящий из 4 этапов [2].

На 1 фоновом этапе перед студентом отображалась титульная заставка с наименованием процедуры, а также текстовая и речевая инструкция на общее расслабление. На мониторе предъявлялся видеоряд релаксирующего содержания из

тематической группы «Природа». Студент окончательно принимал наиболее комфортное положение.

На 2 этапе студенту в речевой и текстовой форме предлагалось проверить свои возможности по изменению ЧСС в разных направлениях. Задача студента – убедиться в возможности волевого воздействия на характер кривой графика ЧСС и подобрать наиболее эффективный способ этого воздействия. Подтверждением изменения степени расслабления, либо напряжения является смена графического изображения из тематического плана «Животные», что сопровождалось возникновением или затуханием музыки.

После прохождения данного этапа на монитор выводилось сообщение на живописном фоне «ОТДЫХ» и воспроизводился релаксирующий музыкальный ряд.

На 3 этапе студенту в речевой и текстовой форме предъявлялась инструкция на снижение ЧСС. Динамика ЧСС отображалась в виде графика и изображения, меняющего свою четкость в зависимости от степени напряжения или расслабления студента. Необходимо добиться максимальной громкости звука и отсутствия аудишума. Моменты снижения ЧСС сопровождалась речевыми поощряющими фразами, а нежелательное увеличение ЧСС – неприятным коротким звуком.

После прохождения данного этапа на монитор выводилось сообщение на живописном фоне «ОТДЫХ». Воспроизводился релаксирующий музыкальный фрагмент на фоне видеоряда релаксирующего содержания из тематической группы «ПРИРОДА».

На 4 управляемом этапе предлагался игровой образ 2D. Задача студента –

управляя текущим значением ЧСС, добиться наибольших значений высоты и скорости полета и перехода в течение этапа на как можно более высокий уровень игры. При успешном выполнении задания один музыкальный фрагмент вытеснял другой и наоборот. После прохождения данного этапа на монитор выводилось сообщение «ОТДЫХ» и инструкция на общее расслабление до завершения процедуры в сопровождении релаксирующего музыкального ряда. На экране воспроизводился музыкальный фрагмент на фоне видеоряда релаксирующего содержания из тематической группы «ПРИРОДА».

По завершению процедуры демонстрировалась заставка, информирующая студента о завершении процедуры и сопровождающаяся торжественным музыкальным аккордом и звуками аплодисментов.

После прохождения тренинговых процедур с БОС, студентам основной и контрольной групп было предложено повторное прохождение тестов «Определение нервно–психического напряжения», «Шкала PSM–25 Лемура–Тесье–Филлиона», «Шкала оценки субъективной комфортности» и «Адаптационный потенциал».

**Результаты и их обсуждение.** По результатам тестов «Определение нервно–психического напряжения» (НПН), «Шкала PSM–25 Лемура–Тесье–Филлиона», «Шкала оценки субъективной комфортности» и «Адаптационный потенциал» были отобраны 8 студентов в основную группу, у которых выявили высокий уровень стресса, состояние дезадаптации и психического дискомфорта. Результаты по шкалам представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты отборочных тестов**

Table 1

**Results of selection tests**

Испытуемый	Наименование тестов							
	Определение нервно-психического напряжения (НПН)		Шкала PSM–25 Лемура—Тесье—Филлиона		Шкала оценки субъективной комфортности		Адаптационный потенциал	
Ш-с	77	↑	84		43	↑	2.1	
П-а	71	↑	141	↑	29	↑	4.7	↑
Б-в	64	↑	153	↑	32	↑	1.755	
Ф-и	55	↑	93		19	↑	2.072	
Ж-в	53	↑	92		36	↑	2.338	↑
П-н	50	↑	90		18	↑	1.62	
Р-к	49	↑	152	↑	51		2.45	↑
П-ю	49	↑	89		38	↑	2.102	
З-в	48	↑	109	↑	47	↑	2.15	↑
Д-а	48	↑	104	↑	52		2.275	↑
Г-о	46	↑	60		31	↑	2.0	
О-д	46	↑	78		50		1.4	
М-в	44	↑	80		40	↑	2.048	
Г-г	44	↑	65		67		2,1	
О-ц	44	↑	75		50		2,3	↑
М-м	44	↑	61		42	↑	1.385	
Ч-т	44	↑	69		44	↑	2.096	
П-к	43	↑	87		43	↑	2.03	↑
Л-а	43	↑	96		53		2.185	↑
С-а	43	↑	114	↑	40	↑	2.16	↑
С-л	43	↑	77		43	↑	1.876	
А-а	42	↑	76		51		2.634	↑
Б-а	41		64		51		1.615	
Я-а	40		89		38	↑	2.4	↑
А-в	40		82		45	↑	2.3	↑
К-ю	40		106	↑	39	↑	2.038	
С-э	39		71		53		2.694	↑
Д-н	39		49		54		2.136	↑
С-с	36		36		53		2.48	↑
П-с	36		93		41	↑	1.897	
К-в	35		65		54		2.176	↑
К-а	35		32		56		2.408	↑
Ч-д	33		72		55		1.8	
С-б	32		64		39	↑	1.755	
Ш-о	32		49		39	↑	2.3	↑
Л-с	32		99		47		5	↑
Н-в	31		73		46	↑	2.674	↑
Р-и	30		59		46	↑	1.519	
Ц-ю	30		65		66		1.9	
В-а	29		78		62		2.12	↑

Результаты теста «Определение нервно–психического напряжения» [5]

По сумме набранных очков выделяют три степени НПН по индексу напряжения (ИН):

ИН<42.5 – первая степень НПН – относительная сохранность характеристик психического и соматического состояния;

42.6>ИН <75 – вторая степень НПН – ощущение подъема, готовности к работе и сдвиг в сторону симпатикотонии;

ИН>75 – третья степень НПН – дезорганизация психической деятельности и снижение продуктивности деятельности.

Таким образом, третья степень НПН выявлена у Ш-с, вторая степень НПН – у П-а, Б-в, Ф-и, Ж-в, П-н, Р-к, П-ю, З-в, Д-а, Г-о, О-д, М-в, Г-г, О-ц, М-м, Ч-т, П-к, Л-а, С-а, С-л, А-а.

Результаты теста «Шкала PSM–25 Лемура—Тесье—Филлиона».

ППН (показатель психической напряженности) больше 155 баллов – высокий уровень стресса, свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервно–психической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни.

ППН в интервале 154–100 баллов – средний уровень стресса.

Низкий уровень стресса, ППН меньше 100 баллов, свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам.

Таким образом, средний уровень стресса был зарегистрирован у Б-в, П-а, Р-к, З-в, Д-а, С-а, К-ю.

Результаты теста «Шкала оценки субъективной комфортности».

Индекс субъективной комфортности (ИСК) рассчитывается как общая сумма баллов по всем шкалам. Нормы теста представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Интерпретация теста «Шкала оценки субъективной комфортности»**

Table 2

**Interpretation of the test «Scale of subjective comfort assessment»**

ИСК $\geq$ 54 баллам	Высокий уровень субъективного комфорта, хорошее самочувствие
$48 \leq$ ИСК < 54 баллов	Приемлемый уровень субъективного комфорта, нормальное самочувствие
$41 \leq$ ИСК < 48 баллов	Сниженный уровень субъективного комфорта, пониженное самочувствие
ИСК < 41 балла	Низкий уровень субъективного комфорта, плохое самочувствие

Таким образом, низкий уровень субъективного комфорта, плохое самочувствие были определены у П-а, Б-в, Ф-и, Ж-в, П-н, П-ю, Г-о, М-в, С-а, Я-а, С-б, Ш-о, К-ю; сниженный уровень субъективного комфорта, пониженное самочувствие – у Ш-с, З-в, М-м, Ч-т, П-к, С-л, П-с, А-в, Н-в, Р-и, Л-с.

Результаты теста «Адаптационный потенциал» отображены в таблице 3.

Таблица 3

**Интерпретация теста «Адаптационный потенциал»**

Table 3

**Interpretation of the Adaptation Potential Test**

Значения АП (в баллах)			
Удовлетворительная адаптация	Напряжение адаптации	Неудовлетворительная адаптация	Срыв адаптации
не более 2.10 баллов	от 2.11 до 3.20 баллов	от 3.21 до 4.30 баллов	от 4.30 и более баллов

Таким образом, срыв адаптации был выявлен у Л-с, П-а; неудовлетворительная адаптация – С-э, Н-в, А-а, С-с, Р-к, К-а, Я-а, Ж-в, Ш-о, П-к, А-в, О-ц, Д-н, Л-с, К-в, С-а, З-в, Д-а, В-а.

Согласно общим результатам низкий уровень стрессоустойчивости был выявлен у 8 студентов-медиков:

- а) по четырем тестам – З-в, П-а, С-а;
  - б) по трем тестам – П-к, Р-к, Ж-в, Б-в, Д-а.
- В последующем данными студентами-

медики были отобраны в основную группу и им проводились тренинги с БОС для повышения стрессоустойчивости на приборе «Реакор». Изменения частоты сердечных сокращений в ходе проведенных 10 сеансов отображены в таблице 4.

Таблица 4

**Индивидуальные значения изменения параметров ЧСС в ходе тренингов на приборе «Реакор»**

Table 4

**Individual values of the changes of heart rate parameters in the course of trainings on the «Reakor» device**

Испытуемый	Частота сердечных сокращений									
	Сеанс 1	Сеанс 2	Сеанс 3	Сеанс 4	Сеанс 5	Сеанс 6	Сеанс 7	Сеанс 8	Сеанс 9	Сеанс 10
Р-к	78	72	74	65	67	75	61	69	72	72
П-к	74	98	81	79	71	68	79	85	85	75
С-а	103	87	103	92	119	95	88	77	84	86
Б-в	84	98	92	105	94	104	79	97	88	66
Ж-в	77	94	81	97	76	70	74	98	87	75
З-в	75	74	91	93	87	95	99	82	97	69
Д-а	76	75	85	77	76	72	81	88	84	74
П-а	63	74	64	67	59	66	76	61	67	75

Данные показали, что у 6 из 8 студентов значения ЧСС заметно снизились после процедур на приборе «Реакор», чем до их начала. У студентов П-к и П-а наблюдалось увеличение ЧСС, что, возможно, связано с недостаточным для них количеством тренингов.

Результаты заключительных тестов «Определение нервно-психического напряжения», «Шкала PSM–25 Лемура—Тесье—Филлиона», «Шкала оценки субъективной комфортности» и «Адаптационный потенциал» представлены в таблице 5.

По результатам теста «Определение нервно-психического напряжения» вторая степень НПН была выявлена у студента-медика основной группы Р-к, контрольной – Ч-т, П-ю, Ч-д, Л-с, Б-а, Ф-и, Г-о, С-б, Г-г.

По результатам теста «Шкала PSM–25 Лемура—Тесье—Филлиона» высокий уровень стресса был выявлен у студентов-медиков основной группы Р-к, С-а, Б-в, средний уровень стресса – у студентов-медиков контрольной группы: Ф-и, Б-а, О-ц, С-б, Ч-т, П-ю, П-с.

По результатам теста «Шкала оценки субъективной комфортности» низкий уровень субъективного комфорта, плохое самочувствие было выявлено у студентов-медиков основной группы – Б-в, П-к, Ж-в, контрольной – Ф-и, Б-а, Ч-д, Р-и, Л-с, Л-а, Ч-т, П-ю, Г-о, С-б, О-ц; сниженный уровень субъективного комфорта, пониженное самочувствие у студентов-медиков контрольной группы Ш-с, С-л, К-в, Ш-о, П-н, М-в.

Таблица 5

**Результаты повторного прохождения тестов студентами-медиками  
после завершения тренингов на приборе «Реакор»**

Table 5

**Results of repeated tests by medical students after the completion of trainings on the «Reakor» device**

Группа	Испытуемый	Наименование тестов							
		Определение нервно- психического напряжения (НПН)		Шкала PSM-25 Лемура—Тесье— Филлиона		Шкала оценки субъективной комфортности		Адаптационный потенциал	
Основная	З-в	39		78		50		1.814	
	П-а	40		35		63		1.691	
	С-а	41		104	↑	52		2.218	↑
	П-к	37		96		41	↑	1.78	
	Р-к	57	↑	159	↑	49		2.078	
	Ж-в	44		97		26	↑	2.501	↑
	Б-в	44		105	↑	35	↑	2.172	
Контрольная	Д-а	37		96		55		2.151	
	Ш-с	40		91		44	↑	2.081	
	Ф-и	49	↑	115	↑	35	↑	1.851	
	П-н	36		54		45	↑	1.699	
	П-ю	61	↑	103	↑	35	↑	2.212	↑
	Г-о	45	↑	87		35	↑	1.943	
	О-д	34		70		49		2.262	↑
	М-в	37		83		46	↑	2.113	
	Г-г	44		51		64		2.16	
	О-ц	35		112	↑	32	↑	2.402	↑
	М-м	33		46		51		1.709	
	Ч-т	68	↑	109	↑	35	↑	1.853	
	П-к	37		96		41	↑	1.78	
	Л-а	33		67		37	↑	2.255	↑
	С-л	41		82		42	↑	1.861	
	А-а	38		94		61		2.126	
	Б-а	52	↑	114	↑	35	↑	2.215	↑
	Я-а	41		97		54		1.893	
	А-в	38		53		46	↑	1.898	
	К-ю	35		62		62		2.27	↑
	С-э	36		73		48		1.881	
	Д-н	38		40		63		1.951	
	С-с	37		70		63		2.303	↑
	П-с	33		103	↑	51		2.061	
	К-в	38		82		43	↑	2.215	↑
	К-а	36		81		49		1.9	
	Ч-д	57	↑	89		34	↑	1.699	
С-б	45	↑	112	↑	40	↑	1.95		
Ш-о	30		43		43	↑	2.123		
Л-с	53	↑	127	↑	39	↑	1.918		
Н-в	35		70		56		2.014		
Р-и	38		64		40	↑	1.912		
Ц-ю	34		89		55		2.008		



По результатам теста «Адаптационный потенциал» неудовлетворительная адаптация была выявлена у студентов-медиков основной группы – Ж-в, С-а, контрольной- А-а, С-с, Ш-о, О-ц, Д-а, Л-а, К-в, К-ю, О-д, Б-а, Г-г, М-в, П-ю.

Согласно общим результатам низкий уровень стрессоустойчивости выявлен у студентов-медиков контрольной группы:

- а) по четырем тестам – П-ю, Б-а;
- б) по трем тестам – Ч-т, Л-с, Ф-и, С-б, О-ц.

Таким образом, несмотря на то, что оценка эффективности примененной методики с использованием БОС выявила положительную динамику только у 6 из 8 студентов, результат повторных тестов выявил высокий уровень стрессоустойчивости у всех студентов-медиков основной группы. У 7 из 32 (21.8%) студентов контрольной группы выявлен низкий уровень стрессоустойчивости.

Следует отметить, что все студенты-медики дали положительную оценку эффективности проведенных тренингов с БОС, испытуемые отмечали положительный эффект от прохождения тренингов на стрессоустойчивость, а именно: ускорение засыпания и улучшение качества сна, уменьшение конфликтности и агрессивности, улучшение и стабилизацию настроения.

**Выводы.** Таким образом, метод биологической обратной связи на стрессоустойчивость позволил повысить психоэмоциональное состояние у 75% студентов основной группы. Необходимо отметить, что успех прохождения тренингов и формирования навыка самоуправления эмоциональным состоянием зависит как от количества тренинговых процедур, так и от мотивации испытуемых. Студенты научились сознательно управлять своим эмоциональным состоянием в стрессовых ситуациях в результате тренировочного процесса, что подтверждают данные самоотчетов.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Адамчук А.В., Скоморохов А.А., Луцев А.Н. Новые возможности немедикаментозной реабилитации с применением методов БОС в комплексе «Реакор» // Известия ЮФУ. Технические науки. 2004. 6 (41). С. 145-146.
2. Гнездицкий В.В. Комплекс реабилитационный психофизиологический для тренинга с биологической обратной связью «Реакор»: методические указания / Таганрог: Медиком МТД, 2008. 45 с.
3. Лазарева О.Ю., Джафарова О.А., Гребнева О.Л. Игровое компьютерное биоуправление в школе. Опыт практического применения // Бюллетень СО РАМН, 2004. 3 (113). С. 69-71.
4. Луценко Е.Л. Влияние 10-ти дневного курса адаптивного биоуправления на отдельные психологические и физиологические характеристики взрослых людей / Актуальные аспекты современной медицины: Сборник научных работ трудов IV международной научной конференции СПб.: Изд.: НПЦ ПСН, 2012. С. 20-25.
5. Немчин Т.А. Состояния нервно-психического напряжения. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1983. 166 с.
6. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Королев А.Д., Назарян С.Е. Оценка эффективности методики коррекции психоэмоционального состояния спортсменов сборной России // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. 4 (54). С. 62-67.

### References

1. Adamchuk A.V., Skomorokhov A.A., Lutsev A.N. New opportunities for non-drug rehabilitation with the use of BOS methods in the "Reakor" complex // Izvestiya SFU. Technical science. 2004. 6 (41). Pp. 145-146. *Russian*.
2. Gnezditsky V.V. The rehabilitation psychophysiological complex for training with bio-feedback "Reakor": methodical instructions. Taganrog: Medikom MTD, 2008. 45 p. *Russian*.
3. Lazareva O.Yu., Dzhafarova O.A., Grebneva O.L. Game computer biocontrol in school. Experience of practical application // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2004. 3(113). Pp. 69-71. *Russian*.
4. Lutsenko E.L. The influence of a 10-day course of adaptive biofeedback on individual psychological and physiological characteristics of adults / Current issues of modern medicine: Proceedings of the IV International Scientific

Conference SPb .: Izd .: NPC PSN, 2012. Pp. 20-25.  
*Russian.*

5. Nemchin T.A. States of neuropsychic stress.  
Leningrad: Izd-vo LSU, 1983. 166 p. *Russian.*

6. Samoylov A.S., Razinkin S.M., Korolev A.D.,  
Nazaryan S.E. Evaluation of the effectiveness of the  
methodology of correction of the psychoemotional  
state of athletes of the Russian national team // The  
medicine of extreme situations. 2015. 4 (54).  
Pp. 62-67. *Russian.*

**Горелик Светлана Гиршевна**, профессор  
кафедры общей хирургии с курсом  
топографической анатомии и оперативной  
хирургии, доктор медицинских наук.

**Ковалева Ольга Леонидовна**,  
преподаватель факультета психологии, кандидат  
биологических наук, доцент.

**Гаврилова Анна Андреевна**, студентка  
Медицинского института.

**Милютинa Елена Валерьевна**, студентка  
Медицинского института.

**Филиниченко Татьяна Сергеевна**,  
студентка Медицинского института.

**Gorelik Svetlana Girshevna**, Professor,  
Department of General Surgery with a Course  
Topographic Anatomy and Operative Surgery,  
Holder of Habilitation Degree in Medicine

**Kovaleva Olga Leonidovna**, Teacher of the  
Faculty of Psychology, Candidate of Biological  
Sciences, Associate Professor

**Gavrilova Anna Andreevna**, Student of the  
Medical Institute

**Milyutina Elena Valerievna**, Student of the  
Medical Institute

**Filinichenko Tatyana Sergeevna**, Student of  
the Medical Institute

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ  
PHARMACEUTICAL SCIENCES**

УДК 615.454:615.212:615.07

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-74-81

**Автина Т.В.,  
Покровский М.В.,  
Куликов А.Л.,  
Автина Н.В.**

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИННОВАЦИОННОГО  
НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА В МУКОАДГЕЗИВНОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия. E-mail: avtina\_t@bsu.edu.ru

**Аннотация.** *Введение.* Блокатор TRPA<sub>1</sub> каналов (ZC02-0012) – инновационное лекарственное средство, относящееся к классу неопиоидных анальгетиков. По результатам его фармакокинетических исследований принято решение о целесообразности разработки его пролонгированной лекарственной формы, в качестве которой выбраны биополимерные пленки, являющиеся одной из инновационных лекарственных форм пролонгированного действия, предназначенные для местного применения и обладающие рядом положительных свойств. С целью стандартизации лекарственной формы по показателю «Количественное содержание» разработана методика с применением высокоэффективного жидкостного хроматографа с диодно-матричным детектором. *Материалы и методы.* Объектом исследования являются биополимерные пленки, содержащие неопиоидный анальгетик, блокатор TRPA<sub>1</sub> каналов (ZC02-0012). Количественное содержание неопиоидного анальгетика подтверждали методом ВЭЖХ при соблюдении следующих условий: прибор – хроматограф жидкостной с рабочим диапазоном давлений 0-60 мПа; детектор – спектрофотометрический с системой диодной матрицы, работающей в диапазоне 195-400 нм; защитная колонка – Zorbax SB C8 12,5×4,6 мм с размером частиц 5,0 мкм; колонка – Zorbax SB C8 150×4,6 мм с размером частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А (ПФ А) – 10,35 г/л KClO<sub>4</sub> + 2,6 мл/л HClO<sub>4</sub>; подвижная фаза Б (ПФ Б) – ацетонитрил; температура термостата образцов – 5°C; температура термостата колонки – 40 °C; объем инъекции – 20 мкл; время удерживания ZC02-0012 – около 7,0 мин; длина волны – 291 нм (190-400 нм для идентификации); режим разделения – линейное градиентное элюирование. Методика количественного определения неопиоидного анальгетика в биополимерной пленке исследована по валидационным характеристикам: специфичность, правильность, линейность и воспроизводимость. *Результаты и их обсуждение.* Процедурой валидации доказана правильность, линейность и воспроизводимость методики количественного определения неопиоидного анальгетика в биорастворимой полимерной пленке в диапазоне концентраций 80-120% от номинального содержания фармакологически активной субстанции. Получены валидационные характеристики методики: правильность ( $e_{r \max}$  – 0,31%,  $e_{r \text{ ср}}$  – 0,07%,  $\Delta e_r$  = 0,04%); линейность (наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации анальгетика,  $r$  = 0,99987); воспроизводимость ( $S_r^{\text{ср}}$  – 1,45%,  $\epsilon_{\text{ср}}$  – 1,03%). Количественное содержание неопиоидного анальгетика в биополимерной пленке находится в пределах от 90% до 110%. *Заключение.*

Разработанная и валидированная методика количественного определения неопиоидного анальгетика была успешно применена для стандартизации биополимерной пленки ZC02-0012 по показателю «Количественное содержание».

**Ключевые слова:** биополимерная пленка; количественное определение; неопиоидный анальгетик; блокатор TRPA<sub>1</sub> каналов; высокоэффективная жидкостная хроматография.

T.V. Avtina,  
M.V. Pokrovskiy,  
A.L. Kulikov,  
N.V. Avtina

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE INNOVATIVE NEOPIOID ANALGETIC IN A MUKOADGESIVE DOSAGE FORM**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia.

E-mail: avtina\_t@bsu.edu.ru

**Abstract. Introduction.** The TRPA1 channel blocker (ZC02-0012) is an innovative drug belonging to the class of non-opioid analgesics. According to the results of his pharmacokinetic studies, a decision was made on the expediency of developing its prolonged dosage form, which was chosen as biopolymer films, which are one of the innovative long-acting dosage forms intended for topical application and possessing a number of positive properties. In order to standardize the dosage form in terms of the "Quantitative Content" indicator, there was developed a method using a highly efficient liquid chromatograph with a diode-array detector. *Materials and methods.* The subject of the study includes biopolymer films containing a non-opioid analgesic, a blocker of TRPA1 channels (ZC02-0012). The quantitative content of the non-opioid analgesic was confirmed by HPLC under the following conditions: instrument – a liquid chromatograph with a working pressure range of 0-60 mPa; detector is spectrophotometric with a diode array system operating in the range of 195-400 nm; protective column – Zorbax SB C8 12.5 × 4.6 mm with a particle size of 5.0 μm; column – Zorbax SB C8 150 × 4.6 mm with a particle size of 3.5 μm; mobile phase A – 10.35 g/l KClO<sub>4</sub> + 2.6 ml/l HClO<sub>4</sub>; mobile phase B – acetonitrile; the temperature of the sample thermostat is 5°C; the temperature of the column thermostat is 40°C; injection volume – 20 μl; retention time of ZC02-0012 is about 7.0 minutes; wavelength is 291 nm (190-400 nm for identification); separation mode – linear gradient elution. The method of quantitative determination of a non-opioid analgesic in a biopolymer film was studied by validation characteristics: specificity, accuracy, linearity and precision. *Results and discussion.* Validation procedure proved the accuracy, linearity and precision of the method of quantitative determination of a non-opioid analgesic in a biodegradable polymeric film in the concentration range of 80-120% of the nominal content of a pharmacologically active substance. The validation characteristics of the method were obtained: accuracy ( $e_{r \max} - 0.31\%$ ,  $e_{r \text{ average}} - 0.07\%$ ,  $\Delta e_r = 0.04\%$ ); linearity (linear dependence of optical density on analgesic concentration is observed,  $r = 0.99987$ ); precision ( $S_r^{\text{average}} - 1.45\%$ ,  $\varepsilon_{\text{average}} - 1.03\%$ ). The quantitative content of the non-opioid analgesic in the biopolymer film ranges from 90% to 110%. *Conclusion.* The developed and validated method for the quantitative determination of the non-opioid analgesic was successfully applied to standardize the biopolymer film ZC02-0012 in terms of the "Quantitative content" indicator.

**Keywords:** biopolymer film; quantitative determination; non-opioid analgesic; blocker TRPA1 channels; high-performance liquid chromatography.

**Введение.** Развитие биофармацевтических исследований на этапе разработки

лекарственных форм показывает, что важное значение для эффективного лечения

заболевания имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает не только удобство применения, но, главным образом, целенаправленное использование включенной в нее фармакологически активной субстанции. Последнее время проводятся многочисленные исследования с целью поиска новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний, действие которых направлено в том числе и на новые фармакологические мишени [9, 12, 14, 17]. Объектом наших исследований является инновационный неопиоидный анальгетик, блокатор TRPA<sub>1</sub> каналов (ZC02-0012), обладающий рядом положительных характеристик относительно своих предшественников [5, 6, 7, 8, 16, 18, 19]. По результатам проведенных фармакокинетических исследований ZC02-0012 в плазме крови кроликов сделан вывод о целесообразности разработки его пролонгированной мукоадгезивной лекарственной формы, в качестве которой выбраны биополимерные пленки. Одной из инновационных лекарственных форм, обладающих пролонгированным действием и предназначенной для местного лечения являются биополимерные пленки, обладающие рядом положительных характеристик: конструктивная простота и надежность, технологичность, удобство применения, точность дозирования и постоянство концентрации лекарственного вещества в течение определенного промежутка времени, прогнозируемый профиль высвобождения лекарственного вещества. Благодаря своим положительным характеристикам, биорастворимые полимерные пленки внедряют в такие области клинической практики, как: стоматология, офтальмология, оториноларингология, гинекология и др. [1, 2, 3, 4].

Разработку лабораторной технологии лекарственного препарата проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIII изд., гармонизированного трехстороннего руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка».

Одним из показателей качества биополимерной пленки является количественное содержание фармакологи-

чески активного ингредиента в лекарственной форме. В последнее время наиболее применяемым методом для количественного определения аналита в лекарственном препарате является высокоэффективная жидкостная хроматография [10, 11, 13, 15, 20]. Поэтому, для подтверждения качества разработанной лекарственной формы неопиоидного анальгетика была проведена оценка возможности использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором.

**Цель работы** – разработка методики количественного определения неопиоидного анальгетика, блокатора TRPA<sub>1</sub> каналов в биополимерной пленке с применением высокоэффективного жидкостного хроматографа с диодно-матричным детектором с целью стандартизации лекарственной формы по показателю «Количественное содержание».

**Материалы и методы.** Объектом исследования являются биополимерные пленки, содержащие неопиоидный анальгетик, блокатор TRPA<sub>1</sub> каналов (ZC02-0012). В качестве вспомогательных веществ использовали натрий-карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, лауромакрогол-400, твин-80, бензалкония хлорид, глицерин, воду очищенную.

Для количественного определения неопиоидного анальгетика разработана и валидирована методика с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором. В работе использовали реактивы: калия перхлорат (ф. Merk), хлорную кислоту (ф. Merk), ацетонитрил для градиентной хроматографии (ф. Merk), вода очищенная и деионизированная с помощью системы «Gene Pure» (Thermo Scientific, США). Определение неопиоидного анальгетика в биополимерной пленке проводили на жидкостном хроматографе UltiMate 3000 RS LC (Thermo Fisher Scientific, США), оснащенным вакуумным дегазатором, градиентным насосом, автосемплером, термостатом колонок, диодно-матричным детектором.

*Приготовление испытуемого раствора.*  
В коническую колбу вместимостью 25 мл помещали 0,05 г (точная навеска) пленки, приливали 10 мл воды очищенной, нагревали до  $(60 \pm 5)^\circ\text{C}$  и интенсивно перемешивали в течение 30 мин, после чего обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора ацетонитрилом до метки и фильтровали через фторопластовый мембранный фильтр (PVDF) с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Готовили два испытуемых раствора. Раствор использовали свежеприготовленным.

*Приготовление раствора стандартного образца (СО) ZC02-0012.* Около 0,15 г (точная навеска) СО помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 50% водном растворе ацетонитрила, перемешивали до полного растворения вещества, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через фторопластовый мембранный фильтр (PVDF) с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор годен в течение 48 ч при температуре  $4^\circ\text{C}$ .

В качестве *раствора «бланк»* использовали 50% раствор ацетонитрила.

Аналит детектировали на диодно-матричном детекторе. Количественное определение проводили при соблюдении следующих условий: прибор – хроматограф жидкостной с рабочим диапазоном давлений 0-60 мПа; детектор – спектрофотометрический с системой диодной матрицы, работающей в диапазоне 195-400 нм; защитная колонка – Zorbax SB C8 12,5×4,6 мм с размером частиц 5,0 мкм; колонка – Zorbax SB C8 150×4,6 мм с размером частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А (ПФ А) – 10,35 г/л  $\text{KClO}_4$  + 2,6 мл/л  $\text{HClO}_4$ ; подвижная фаза Б (ПФ Б) – ацетонитрил; температура термостата образцов –  $5^\circ\text{C}$ ; температура термостата колонки –  $40^\circ\text{C}$ ; объем инъекции – 20 мкл; время удерживания ZC02-0012 – около 7,0 мин; длина волны – 291 нм 190-400 нм для идентификации; режим разделения – линейное градиентное элюирование (табл. 1).

Таблица 1

**Режим градиентного элюирования для количественного определения неопиоидного анальгетика в биорастворимой полимерной пленке**

Table 1

**The mode of gradient elution for the quantitative determination of a non-opioid analgesic in a biosoluble polymer film**

Время, мин	Поток, мл/мин	ПФ: 10,35 г/л $\text{KClO}_4$ + 2,6 мл/л $\text{HClO}_4$ , %	ПФ: Ацетонитрил, %
0	1,0	70	30
10,5	1,0	60	40
11,0	1,0	70	30
15,0	1,0	70	30

Хроматографическую систему считали пригодной при выполнении следующих условий:

– фактор асимметрии пика ZC02-0012 – не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика ZC02-0012, рассчитанное для шести последовательных хроматограмм, – не более 2,0 %;

Содержание ZC02-0012 в биорастворимой полимерной пленке рассчитывали относительно раствора стандартного образца.

Методика количественного определения неопиоидного анальгетика в мукоадгезивной лекарственной форме прошла тесты по следующим валидационным характеристикам: специфичность, правильность, линейность и воспроизводимость.

*Специфичность* методики оценивали по разделению всех посторонних пиков, пиков плацебо с основным пиком и между собой. Для этого активную субстанцию подвергали искусственной деградации (температурная, кислотнo-щелочная, окислительная и УФ деградации).

Для оценки *правильности, линейности, диапазона методики количественного определения* готовили модельные растворы на пяти уровнях концентраций (80% (0,128 мг/мл), 90% (0,144 мг/мл), 100% (0,160 мг/мл), 110% (0,176 мг/мл) и 120% (0,192 мг/мл) от номинального содержания ZC02-0012 в испытуемом

растворе для количественного определения и все остальные компоненты биорастворимой полимерной пленки на уровне их постоянного содержания. В каждом уровне приготовлен один раствор и проанализирован в трёх повторностях.

Межлабораторную воспроизводимость методики количественного определения ZC02-0012 в биополимерной пленке оценивали на трех сериях образцов по разработанной методике количественного определения.

### Результаты и их обсуждение.

Разработанная методика количественного определения показала хорошую правильность, линейность и воспроизводимость результатов.

Обобщенные результаты валидации методики количественного определения ZC02-0012 в биорастворимой полимерной пленке с критериями приемлемости представлены в итоговой таблице по валидации (табл. 2).

Таблица 2

#### Валидационные характеристики методики количественного определения ZC02-0012 в биорастворимой полимерной пленке

Table 2

#### The validation characteristics of the method for the quantitative determination of ZC02-0012 in a biodegradable polymer film

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости	Результаты
Правильность	1. $e_{r \max}$ , % – не более 5% 2. $e_{r \text{cp}}$ , % – не более 3%	1. 0,31%; 2. 0,07%; 3. $\Delta e_r = 0,04\%$
Линейность	1. Линейная зависимость оптической плотности от концентрации ZC02-0012 в образце 2. Коэффициент корреляции $r \geq 0,99$	1. Наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации ZC02-0012. 2. $r = 0,99987$
Воспроизводимость	1. $S_r^{\text{cp}}$ – не более 3% 2. $\Delta S_r^{\text{cp}}$ , % – не более 4,5%	1. 1,45% 2. 1,03%

Процедурой валидации доказана правильность, линейность и воспроизводимость методики количественного определения ZC02-0012 в биорастворимой полимерной пленке в диапазоне концентраций 80-120% от номинального содержания неопиоидного анальгетика. Получены следующие валидационные характеристики методики: правильность ( $e_{r \max} = 0,31\%$ ,  $e_{r \text{cp}} = 0,07\%$ ,  $\Delta e_r = 0,04\%$ ); линейность (наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации анальгетика,  $r = 0,99987$ ); воспроизводимость ( $S_r^{\text{cp}} = 1,45\%$ ,  $\varepsilon_{\text{cp}} = 1,03\%$ ). По результатам теста «Специфичность» получены положительные результаты: все продукты синтеза и деградации разделены от основного пика, а также между собой, что подтверждает специфичность методики.

Применив указанную методику количественного определения неопиоидного анальгетика в биополимерной пленке методом ВЭЖХ провели стандартизации указанной лекарственной формы по показателю «Количественное содержание». Проводили по пять параллельных опытов по вышеописанной методике на трех сериях образцов пленок. Количественное содержание неопиоидного анальгетика в биополимерной пленке находится в пределах от 90% до 110%. При определении лекарственного вещества наблюдается незначительный разброс значений и, как следствие, незначительная относительная погрешность вычислений ( $\pm 1,31\%$ ). Значения границ доверительного интервала среднего результата находятся в пределах от 97,50% до 100,08%.

### Заключение.

Разработанная и валидированная методика количественного определения неопиоидного анальгетика, блокатора TRPA<sub>1</sub> каналов (ZC02-0012) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором пригодна для стандартизации биополимерной пленки неопиоидного анальгетика по показателю «Количественное содержание». Разработанная лекарственная форма

анальгетика соответствует разработанным требованиям по показателю «Количественное содержание».

**Благодарность.** Исследование выполнено при поддержке грантов Президента РФ № МК-6135.2016.4.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Использование полимерных аппликационных антибактериальных пленок для лечения больных с перфоративными одонтогенными верхнечелюстными синуситами / Лазарев А.И., Честникова С.Э., Ерофеева Л.Н., Панкрушева Т.А. // Российская оториноларингология. 2007. № 2. С. 3-6.
2. Панкрушева Т.А., Автина Н.В., Панкрушев А.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. № 1. С. 139-141.
3. Полимерные лекарственные пленки для лечения заболеваний слизистых оболочек / Панкрушева Т.А., Ерофеева Л.Н., Маравина И.Н., Чекмарева М.С., Автина Т.В., Автина Н.В. // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2014. Т. 1. № 7. С. 211-212.
4. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Панкрушева Т.А., Автина Н.В., Панкрушев А.А., Нестерова А.В., Медведева О.А. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2003. № 2. С. 214-219.
5. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 $\alpha$  in A549 cells / Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N., Nie Y. // Free Radic Biol Med. 2016. V. 99. Pp. 498-507.
6. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation / Matta J.A., Cornett P.M., Miyares R.L., Abe K., Sahibzada N., Ahern G.P. // Proc Natl Acad Sci USA. 2008; V. 105. № 25. Pp. 8784-8789.
7. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain / Beskhnelnitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V., Martynova O.V., Varavin I.I., Tishin A.N. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2015. V. 1. № 1 (1). P. 20-22. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-21-24.
8. Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1 // Nature. 2004. V. 427. № 6971. P. 260-265.
9. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / Danilenko L.M., Klochkova G.N., Kizilova I.V., Korokin M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. V. 2. № 3. P. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100.
10. Novel HPLC Analysis of Hydrocortisone in Conventional and Controlled-Release Pharmaceutical Preparations / Adi-Dako O., Bekoe Oppong S., Ofori-Kwakye K., Appiah E., Peprah P. // J Pharm (Cairo). 2017. V. 2017: 9495732. doi: 10.1155/2017/9495732.
11. Novel stereoselective high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of guaifenesin and ketorolac enantiomers in human plasma / Maher H.M., Al-Taweel S.M., Alshehri M.M., Alzoman N.Z. // Chirality. 2014. V. 26. № 10. P. 629-639. doi: 10.1002/chir.22354.
12. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina V.A., Kostina D.A., Dovgan A.P., Burda Y.E., Nadezhdin S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017. Vol. 3. № 1. P. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
13. Optimization of the RP-HPLC method for multicomponent analgetic drug determination / Ivanovic D., Medenica M., Malenovic A., Jancic B., Misljenovic Dj. // Boll Chim Farm. 2003. V. 142. № 9. P. 386-389.
14. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / Bogus S.K., Dukhanin A.S., Kucheryavenko A.F., Vinakov D.V., Suzdalev K.F., Galenko-Yaroshevsky P.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017. V. 3, № 2. P. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
15. Simultaneous determination of newly developed antiviral agents in pharmaceutical formulations by HPLC-DAD / Al-Zoman N.Z., Maher H. M., Al-Subaie A. // Chem Cent J. 2017. V. 11. P. 1-8 doi: 10.1186/s13065-016-0232-6.
16. Skerratt S. Chapter Three – Recent Progress in the Discovery and Development of TRPA1



Modulators // Prog Med Chem. 2017. V. 56. P. 81-115.

17.Synthesis of resveratrol derivatives as new analgesic drugs through desensitization of the TRPA1 receptor / Nakao S., Nakao S., Mabuchi M., Wang S., Kogure Y., Shimizu T., Noguchi K., Tanaka A., Dai Y. // Bioorg Med Chem Lett. 2017. V. 27. № 14. Pp. 3167-3172.

18.Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic / Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Aranake S., Karnik P., Shetty M., Thorat S., Ghosh I. // PLoS One. 2014. V.9. № 5. P. e97005.

19.Trevisani M., Siemens J., Materazzi S. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1 // Proc Natl Acad Sci USA. 2007. V. 104. № 33. P. 13519-13524.

20.Validated spectrophotometric and chromatographic methods for simultaneous determination of ketorolac tromethamine and phenylephrine hydrochloride / Belal T.S., El-Kafrawy D.S., Mahrous M.S., Abdel-Khalek M.M., Abo-Gharam A.H. // Ann Pharm Fr. 2016. V. 74. № 4. P. 267-82. doi: 10.1016/j.pharma.2015.12.006.

### References

1. Lazarev A.I., Chestnikova S.E., Erofeeva L.N., Pankrusheva T.A. Use of polymeric application antibacterial films for the treatment of patients with perforated odontogenic maxillary sinusitis. Russian otorhinolaryngology. 2007. 2. Pp. 3-6. *Russian*.

2. Pankrusheva T.A., Avtina N.V., Pankrushev A.A. The Medicamental Forms Used in Local Therapy of Inflammatory Diseases of Parodontium. Journal of New Medical Technologies. 2009. 16 (1). Pp. 139-141. *Russian*.

3. Pankrusheva T.A., Erofeeva L.N., Maravina I.N., Chekmareva M.S., Avtina T.V., Avtina N.V. Polymeric medicinal films for the treatment of diseases of the mucous membranes. Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i medicinskie nauki. 2014. 1 (7). Pp. 211-212. *Russian*.

4. Pankrusheva T.A., Avtina N.V., Pankrushev A.A., Nesterova A.V., Medvedeva O.A. Formulation of medicinal drugs for the treating inflammatory parodontium diseases. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2003. 2. Pp. 214-219. *Russian*.

5. Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N. Nie Y.

Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 $\alpha$  in A549 cells. Free Radic Biol Med. 2016. 99. Pp. 498-507.

6. Matta J.A., Cornett P.M., Miyares R.L., Abe K., Sahibzada N., Ahern G.P. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105 (25). Pp. 8784–89.

7. Beskhnelnitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V., Martynova O.V., Varavin I.I., Tishin A.N. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2015. 1 (1 (1)). Pp. 20-22. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-21-24.

8. Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. Nature. 2004. 427 (6971). Pp. 260–265.

9. Danilenko L.M., Klochkova G.N., Kizilova I.V., Korokin M.V. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. 2 (3). Pp. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100.

10.Adi-Dako O., Bekoe Oppong S., Ofori-Kwakye K., Appiah E., Peparah P. Novel HPLC Analysis of Hydrocortisone in Conventional and Controlled-Release Pharmaceutical Preparations. J Pharm (Cairo). 2017. 2017: 9495732. doi: 10.1155/2017/9495732.

11.Maher H.M., Al-Taweel S.M., Alshehri M.M., Alzoman N.Z. Novel stereoselective high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of guaifenesin and ketorolac enantiomers in human plasma. Chirality. 2014. 26 (10). Pp. 629-39. doi: 10.1002/chir.22354.

12.Ragulina V.A., Kostina D.A., Dovgan A.P., Burda Y.E., Nadezhdin S.V. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017. 3 (1). Pp. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

13.Ivanovic D., Medenica M., Malenovic A., Jancic B., Misljenovic Dj. Optimization of the RP-HPLC method for multicomponent analgetic drug determination. Boll Chim Farm. 2003. 142 (9). Pp. 386-389.

14.Bogus S.K., Dukhanin A.S., Kucheryavenko A.F., Vinakov D.V., Suzdalev K.F., Galenko-Yaroshevsky P.A. Pleyotropic antiaggregant effects

of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017. 3 (2). Pp. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.

15. Al-Zoman N.Z., Maher H. M., Al-Subaie A. Simultaneous determination of newly developed antiviral agents in pharmaceutical formulations by HPLC-DAD. Chem Cent J. 2017. 11. Pp. 1-8. doi: 10.1186/s13065-016-0232-6.

16. Skerratt S. Chapter Three – Recent Progress in the Discovery and Development of TRPA1 Modulators. Prog Med Chem. 2017. 56. Pp. 81-115.

17. Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Aranake S., Karnik P., Shetty M., Thorat S., Ghosh I. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic. PLoS One. 2014. 9 (5). P. e97005.

18. Trevisani M., Siemens J., Materazzi S. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. Proc Natl Acad Sci USA. 2007. 104 (33). Pp. 13519–24.

19. Nakao S., Nakao S., Mabuchi M., Wang S., Kogure Y., Shimizu T., Noguchi K., Tanaka A., Dai Y. Synthesis of resveratrol derivatives as new analgesic drugs through desensitization of the TRPA1 receptor. Bioorg Med Chem Lett. 2017. 27 (14). Pp. 3167-3172.

20. Belal T.S., El-Kafrawy D.S., Mahrous M.S., Abdel-Khalek M.M., Abo-Gharam A.H. Validated

spectrophotometric and chromatographic methods for simultaneous determination of ketorolac tromethamine and phenylephrine hydrochloride. Ann Pharm Fr. 2016. 74 (4). Pp. 267-82. doi: 10.1016/j.pharma.2015.12.006.

**Автина Татьяна Валерьевна**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии.

**Покровский Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии.

**Куликов Александр Леонидович**, аспирант кафедры фармакологии.

**Автина Наталья Валерьевна**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии.

**Avtina Tatiana Valeryevna**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology.

**Pokrovskiy Mikhail Vladimirovich**, Holder of Habilitation Degree in Medicine, Professor, Department of Pharmacology.

**Kulikov Alexander Leonidovich**, Post-graduate Student, Department of Pharmacology.

**Avtina Natalia Valeryevna**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmaceutical technology.