

# СРОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И. И. Мечникова» Минздрава России

**Главный редактор:**

профессор д. м. н. О. Ю. Кузнецова (Санкт-Петербург, Россия)

**Заместитель главного редактора:**

профессор д. м. н. Н. Н. Гурин (Санкт-Петербург, Россия)

**Редакционная коллегия:**

профессор д. м. н. В. П. Алферов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. К. В. Логунов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. П. Медведев (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. Н. Петров (Санкт-Петербург, Россия)

д. м. н. С. Л. Плавинский (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Ф. П. Романюк (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Е. В. Фролова (Санкт-Петербург, Россия)

доцент д. м. н. Е. Ф. Онищенко (Санкт-Петербург, Россия)

доцент к. м. н. А. Л. Шишков (Санкт-Петербург, Россия)

**Редакционный совет:**

академик РАМН профессор д. м. н. И. Н. Денисов (Москва, Россия) — председатель  
академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор д. м. н. В. И. Мазуров  
(Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. А. А. Абдуллаев (Махачкала, Россия)

профессор д. м. н. Б. В. Агафонов (Москва, Россия)

профессор д. м. н. Б. Г. Головской (Пермь, Россия)

профессор д. м. н. Б. Л. Мовшович (Самара, Россия)

профессор доктор философии Д. Джогерст (Айова-Сити, США)

академик РАМН профессор д. м. н. Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор доктор философии П. Мак-Крори (Лондон, Великобритания)

профессор д. м. н. О. М. Лесняк (Санкт-Петербург, Россия)

доктор философии П. Тун (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Л. Соусгейт (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Э. Свонсон (Айова-Сити, США)

**Ответственный секретарь:**

к. м. н. И. Е. Моисеева (Санкт-Петербург, Россия)

**Журнал включен в список изданий, рекомендованных ВАК для публикаций  
материалов кандидатских и докторских диссертаций (редакция 22.10.2010 г.)  
по 18 специальностям (см. сайт [www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru))**

**Информация о журнале размещается в Реферативном журнале  
и базах данных ВИНТИ РАН, на сайте [elibrary.ru](http://elibrary.ru)**

**Адрес редакции:**

194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,  
кафедра семейной медицины

Телефон: (812) 598-93-20, 598-52-22, эл. адрес: [fammedmaro@yandex.ru](mailto:fammedmaro@yandex.ru)

**Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950**

Том 18

3—2014

**ВЫПУСКАЕТСЯ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНО**



**Журнал является  
официальным печатным изданием  
Всероссийской ассоциации  
семейных врачей**

С обложки журнала на вас смотрит одна из удивительных российских женщин, прекрасный облик которой запечатлела кисть Карла Брюллова. Немецкая принцесса Фридерика-Шарлотта-Мария Вюртембергская была выбрана в невесты младшему брату Императора Александра I Великому князю Михаилу. Она приняла православие и была наречена Еленой Павловной. Юная принцесса была не только красива, но умна и образованна. Она была олицетворением идеала прекрасной жены, матери и хозяйки аристократического дома. Ею были открыты в Петербурге Повивальный институт, училище Святой Елены, Консерватория, Крестовоздвиженская община сестер милосердия, Елизаветинская детская больница. Елена Павловна была учредительницей и Клинического института (далее Институт для усовершенствования врачей, ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова). К сожалению, Елена Павловна не дожила до открытия Института. Дело ее рук продолжила дочь Екатерина Михайловна, по инициативе которой Институту было присвоено имя матери.

На портрете Елена Павловна изображена с дочерью Марией. Нам хотелось, чтобы этот семейный портрет не только стал олицетворением журнала, но и напомнил уважаемому читателю небольшой, но прекрасный эпизод из отечественной истории.

The cover depicts a beautiful portrait by Karl Brullov of a well-known woman in Russian history. German Princess Frederik-Sharlotte-Marie Wurttemberg, wife of Prince Mikhail, the younger brother of Russian emperor Alexander I, became Elena Pavlovna when she accepted Orthodoxy. Being young, pretty and highly educated, she became the symbol of the ideal wife, mother and salon hostess. She was the founder of Obstetrics House, St. Helen Courses, Conservatoire Hall, and the St. Cross Nursing Society and the Elisabeth Hospital for Children. She was also the founder of the Clinical Institute (later called the Institute for Postgraduate Education of Doctors) now known as the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Unfortunately, Elena Pavlovna died long before the Institute was opened to the public but her daughter, Ekaterina Mikhaylovna, brought her mother's initiatives to life and insisted on naming the Institute after her mother.

This portrait shows Elena Pavlovna with her young daughter Maria. We believe that this beautiful picture captures the essence of our journal and should also remind our readers of a wonderful episode from our national history.

**Лекция**

- ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ  
НА ТОКСОПЛАЗМОЗ: ПОКАЗАНИЯ, МЕТОДЫ,  
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ  
*В. В. Васильев, Е. С. Романова* .....4

**Обзоры литературы**

- ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ  
ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО  
ШУНТИРОВАНИЯ  
*А. Л. Титова, С. А. Сайганов* .....10

- ПРИМЕНЕНИЕ ОТКРЫВАТЕЛЯ  
АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ  
НИКОРАНДИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
*Е. М. Нифонтов, Я. В. Андреев* .....18

**Статьи**

- МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-  
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РИСКА  
ЗДОРОВЬЮ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ  
ЗАДАЧИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО И СЕМЕЙНО-  
ГРУППОВОГО ОБУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ  
ОСНОВАМ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
*М. В. Авдеева, В. С. Лучкевич,  
Ю. В. Лобзин* .....23

- ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ  
СУСТАВОВ  
*Н. В. Васькова, О. М. Лесняк* .....29

- ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО  
СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
*Ю. В. Синицына, С. М. Котова,  
В. А. Точиллов, Ф. К. Хетагурова* .....35

**Оригинальное научное исследование**

- ФАКТОРЫ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА И ДИНАМИКА  
ЭМПАТИИ У СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ  
*М. Ю. Городнова* .....42

**Хроника**

- ХРОНИКА МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА  
ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА  
2014 ГОДА  
*М. А. Похазникова* .....46

**Lecture**

- LABORATORY EXAMINATION  
FOR TOXOPLASMOSIS: INDICATIONS, METHODS  
AND RESULTS' INTERPRETATION  
*V. V. Vasilev, E. S. Romanova* .....4

**Literature reviews**

- LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION  
IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS  
SURGERY  
*A. L. Titova, S. A. Sayganov* .....10

- THE APPLICATION OF ATP-SENSITIVE  
POTASSIUM CHANNELS' OPENER-NICORANDIL  
IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE  
*E. M. Nifontov, Ya. V. Andreev* .....18

**Articles**

- BIOMEDICAL AND SOCIO-BEHAVIORAL  
DETERMINANTS OF RISK FOR HEALTH, DEFINE  
THE MAIN TASKS OF THE INDIVIDUAL  
AND FAMILY-GROUP TEACHING POPULATION  
TO PRIMARY PREVENTION  
*M. V. Avdeeva, V. S. Luchkevich,  
Yu. V. Lobzin* .....23

- HYALURONIC ACID IN TREATMENT OF KNEE  
OSTEOARTHRITIS  
*N. V. Vaskova, O. M. Lesnyak* .....29

- PSYCHOEMOTIONAL STATUS FEATURES  
IN PATIENTS WITH THYROID GLAND  
PATHOLOGY  
*J. V. Sinitsina, S. M. Kotova, V. A. Tochilov,  
F. K. Khetagurova* .....35

**Original data**

- THE FACTORS OF EDUCATIONAL PROCESS  
AND DYNAMICS OF EMPATHICITY  
IN PSYCHIATRY BRANCHSPECIALISTS  
*M. Yu. Gorodnova* .....42

**Chronicle**

- THE CHRONICLE OF ANNUAL INTERNATIONAL  
CONGRESS OF EUROPEAN RESPIRATORY  
SOCIETY 2014  
*M. A. Pokhaznikova* .....46

УДК 616.993-076

### ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ТОКСОПЛАЗМОЗ: ПОКАЗАНИЯ, МЕТОДЫ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Васильев В. В.<sup>1,2</sup>, Романова Е. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального  
медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

### LABORATORY EXAMINATION FOR TOXOPLASMOSIS: INDICATIONS, METHODS AND RESULTS' INTERPRETATION

Vasilev V. V.<sup>1,2</sup>, Romanova E. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Scientific and research institution of children's infections, Saint-Petersburg, Russia

© Васильев В. В., Романова Е. С., 2014 г.

Токсоплазмоз является широко распространенным заболеванием с выраженным полиморфизмом клинических проявлений. В диагностике этого заболевания применяется большое количество лабораторных тестов. В статье рассматриваются основные клинические ситуации практической деятельности семейного врача, связанные с выбором, применением лабораторных методов исследований для диагностики токсоплазмоза и интерпретацией полученных результатов

**Ключевые слова:** семейный врач, токсоплазмоз, диагностика.

Toxoplasmosis is a wide-spread disease with a strongly pronounced polymorphism of clinical manifestations. A lot of lab tests are used in the diagnostics of this disease. The main clinical situations regarding the selection of lab tests and its using for the diagnosis of toxoplasmosis, interpretation of the results, occurring in the practice of the family doctor are discussed in the article.

**Keywords:** family doctor, toxoplasmosis, diagnostics.

---

**Введение.** Токсоплазмоз (англ. — toxoplasmosis) — широко распространенное паразитарное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*.

Возбудитель впервые обнаружен в 1908 г. французскими исследователями К. Николь (Ch. Nicolle) и Л. Монсо (L. Manseaux) в Тунисе и итальянским ученым А. Спландором (A. Splendore) в Южной Америке. Патогенность токсоплазм для человека доказана в 1938–1939 гг. группой американских исследователей — Э. Вольф (A. Wolf), Д. Кауэн (D. Cowen), Б. Пэйдж (B. Page), сумевших прижизненно выделить возбудителя от больного ребенка.

У иммунокомпетентных лиц заболевание, как правило, протекает без субъективных проявлений и не оказывает значимого влияния на качество жизни. При наличии иммунного дисбаланса (иммунодефицита) токсоплазмоз может протекать с признаками интоксикации, лимфаденита, гепатолиенального синдрома, нарушений функции центральной нервной системы, поражением других органов и систем различной степени выраженности, вплоть до летальных исходов [1].

Токсоплазмы поражают до 400 видов животных и птиц, миграция которых обеспечивает повсеместное распространение возбудителя. Число

случаев первичного заражения токсоплазмами в нашей стране может достигать 100 тыс. и более ежегодно.

Токсоплазмы являются причиной 30% хориоретинитов с нарушением функции зрения и 20% «лимфаденитов неясной этиологии» [2, 3].

Токсоплазмоз — одна из четырех основных причин летальных исходов при ВИЧ-инфекции. Кроме того, токсоплазмоз с поражением центральной нервной системы у лиц в возрасте старше 1 года относится к СПИД-индикаторным заболеваниям.

Высокая частота первичной инвазии приобретает особое значение в связи с возможностью трансплацентарной передачи возбудителя. Результатом заражения беременных в первом триместре становятся выкидыши, при заражении в более поздние сроки беременности — рождение детей с врожденным токсоплазмозом (далее — ВТ). Общее число случаев заболевания ВТ в мире составляет 190 тыс. ежегодно [4].

Особое значение для практического здравоохранения имеют вопросы современной диагностики этого заболевания.

В настоящее время существует около 50 лабораторных методов, используемых в диагностике токсоплазмоза. Каждый из них имеет свои досто-

инства и, к сожалению, недостатки. Важен не только правильный выбор метода в каждой клинической ситуации, но и адекватная интерпретация результатов исследования [1, 5, 6].

Во многих случаях назначение обследования является прерогативой отдельных специалистов (больные ВИЧ-инфекцией, пациенты с клинической картиной нейроинфекций, поражением глаза и т. д.). Однако существует ряд ситуаций, при которых такое обследование **врач общей практики** может (имеет право и даже обязан) назначить самостоятельно либо он принимает участие в наблюдении (и обследовании) таких пациентов. Также существует необходимость разъяснять пациенту значение результатов исследований, выполненных по рекомендации врачей других специальностей [7].

В лекции представлены современные подходы к определению показаний к обследованию на наличие токсоплазмоза, выбору оптимальных методов исследования, интерпретации их результатов в ситуациях, типичных для амбулаторной практики сегодняшнего дня.

**Основные методы лабораторных исследований, их общая характеристика и сферы применения.** Все методы могут быть разделены на две группы. К первой относятся способы прямого определения наличия токсоплазм в тканях и биологических жидкостях. Вторая группа представлена серологическими тестами, направленными на выявление специфических антител к возбудителю в биологических жидкостях человека [5, 6].

**Прямые методы** выявления токсоплазм основаны на обнаружении тахизоитов возбудителя при микроскопии нативного материала или после культивирования токсоплазм, выявлении его генетического материала в исследуемых образцах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или антигенов токсоплазм иммуноцитохимическим (ИЦХ) или иммуногистохимическими методами (ИГХ).

ПЦР характеризуется достаточно высокой специфичностью (при ВИЧ-инфекции — практически 100%), однако чувствительность ее остается недостаточной (не более 90%). В отношении токсоплазм методика количественной ПЦР не имеет международного признания. ПЦР наиболее эффективна в тех случаях, когда либо геном токсоплазм вообще не должен присутствовать в исследуемом материале (в амниотической жидкости, у плода или новорожденного без ВТ), либо исчезают антитела к возбудителю в силу иммунодефицита (ВИЧ-инфекция), или количество антител крайне мало (острый токсоплазмоз — ОТ). Такое же значение имеют ИЦХ- и ИГХ-методы [5, 6].

Материалом для исследования являются любые биологические жидкости, биоптаты, аутопсийный материал.

ПЦР наиболее информативна при подозрении на ВТ (исследуют ворсины хориона, амниотиче-

скую жидкость, полученную при амниоцентезе, или кровь плода при кордоцентезе). Исследование амниотической жидкости наиболее чувствительно (более 90%) и специфично (99,5%) [5, 6, 8–10].

Непосредственно в практике семейного врача прямые методы исследований применяются редко, чаще существует необходимость интерпретации их результатов, полученных в специализированных учреждениях.

Отрицательный результат любого прямого метода не исключает токсоплазмоз. Значимость положительного результата определяется тем, 1) что именно обнаружено (форма микроорганизма, генетический материал, антигены), 2) в каком субстрате, 3) какие клинические данные имеются.

Обнаружение у взрослых в исследуемом материале (нативном или после культивирования) тахизоитов токсоплазм (окраска по Романовскому — Гимзе, серебрением и др.) является следствием размножения микроорганизма, что встречается при выраженном иммунодефиците, ОТ (реже), хориоретинитах токсоплазмозной этиологии (в жидкости стекловидного тела или сетчатке глаза) и вертикальной передаче (в амниотической жидкости при амниоцентезе). Выявление микроорганизма в крови пуповинной вены (при кордоцентезе), в субстратах, полученных от ребенка первого года жизни (в том числе аутопсийный материал), свидетельствует о ВТ [1, 2, 8, 10]. Выявление брадизоитов (внутриклеточной формы токсоплазм) отражает факт присутствия возбудителя в организме, не позволяет судить о его роли в имеющейся патологии, но и не исключает ее.

Примерно такое же значение имеет обнаружение генетического материала токсоплазм в исследуемых субстратах. Следует учитывать, что если ПЦР положительна в амниотической жидкости, крови, полученной при кордоцентезе, или от ребенка первого года жизни, это является свидетельством ВТ. Также наличие генетического материала токсоплазм в жидкости стекловидного тела (сетчатке) подтверждает токсоплазмозную этиологию поражения [11]. Модификации ПЦР, используемые в широкой практике, не позволяют дифференцировать тахи- и брадизоиты. Соответственно во всех остальных ситуациях имеет значение спектр имеющихся (имевшихся) клинических проявлений.

Оценивая результаты ИЦХ и ИГХ, необходимо иметь в виду, что теоретически антиген может быть обнаружен где угодно (перенос с током крови) и что для исследования более пригодны моноклональные (более дорогие) наборы антител. Положительный результат (с учетом вероятности ложноположительных ответов) означает, что у данного пациента в организме есть токсоплазмы, но не более того. Поэтому такой результат самостоятельное значение имеет только в тех случаях, когда антигены выявляются там, где данного микроорганизма быть вообще не должно (амниоти-

ческая жидкость, пуповинная кровь, субстраты от ребенка первого года жизни). В остальных случаях любые результаты ИЦХ и ИГХ должны трактоваться только с учетом других данных (клинических, инструментальных).

Главными факторами, ограничивающими эффективность этих методов, являются кратковременность пребывания токсоплазм в наиболее доступных для исследования биологических жидкостях (2–3 недели после первичного заражения), низкий уровень паразитемии, трудоемкость исследований, высокие требования к квалификации исследователя по выявлению именно тахизоитов возбудителя. Кроме того, выявление антигенов не позволяет определить не только жизнеспособность микроорганизма, но и его локализацию (перенос антигенов с током крови).

Ограниченность прямых методов обуславливает то, что в настоящее время в клинической практике наиболее широко применяются **непрямые** (серологические) **методы** выявления инвазии токсоплазмами.

Определение концентрации специфических антител к антигенам возбудителей инфекционных заболеваний является одним из важнейших инструментов в этиологической расшифровке болезни. Существует более 40 методик серологических исследований для выявления антител различных классов к токсоплазмам [5].

Специфичность и чувствительность тест-систем различных производителей варьирует в значительной степени (от 93 до 100 и от 77 до 99% соответственно) [1, 5].

Динамика синтеза антител в зависимости от давности инфицирования токсоплазмами и характера иммунного ответа определяет наличие различного количества антител разных классов в ходе инфекционного процесса. Определенная закономерность динамики антител существует только при остром заболевании.

Наиболее адекватным способом выявления специфических антител к большому поверхностному антигену *T. gondii* классов IgM и IgG является их количественное определение методом иммуноферментного анализа (ИФА) или хемилюминисцентного иммунного анализа (ХЛИА) в сыворотке крови. Результаты исследований по определению антител к другим антигенам токсоплазм весьма разноречивы.

Реакция иммунофлуоресценции (прямая и непрямая) дает ложноположительные результаты при наличии в сыворотке крови антинуклеарного или ревматоидного факторов, а ложноотрицательные — при наличии антител, блокирующих IgG. Реакция агглютинации высокочувствительна к концентрации IgM, и при их значительном количестве может наблюдаться неспецифическая агглютинация. Реакция непрямой геммагглютинации может быть ложноотрицательной. Ложноположительные результаты в отношении IgM могут

быть получены и при использовании недостаточно специфичных тест-систем для ИФА, причем нередко это наблюдается в первом триместре беременности [2, 5, 12].

Также используется определение avidности антител. Данный метод позволяет определить долю антител с высокой avidностью, которая увеличивается с момента заражения. Определение avidности специфических IgG применяется для определения давности заражения токсоплазмами [1–3, 5, 10].

**Показания к обследованию.** В практике семейного врача наиболее частыми клиническими ситуациями, при которых необходимо проведение исследований по поводу возможного наличия токсоплазмоза, являются: 1) случаи длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, «синдрома хронической усталости», 2) нарушения репродуктивной функции, 3) состояние беременности и ее планирование, 4) ситуации, связанные с подозрением на ВТ и приобретенное заболевание у детей.

**Выбор оптимальных лабораторных тестов, порядок их применения и интерпретация результатов**

1. *Пациенты с длительным субфебрилитетом, лимфаденопатией, признаками «синдрома хронической усталости».* При длительности заболевания до 8 недель показано одномоментное проведение ПЦР-исследования крови и мочи, определение специфических IgM и IgG. Отрицательный результат ПЦР при отсутствии специфических антител обоих классов исключает токсоплазмоз. Изолированный положительный результат ПЦР, а также положительная ПЦР при отсутствии IgM на практике не встречаются (то есть ПЦР является ложноположительной). Выявление специфических IgG в любых количествах при отрицательной ПЦР и отсутствии IgM означает наличие инвазии, но не позволяет судить о степени активности инфекционного процесса.

Если выполняется биопсия, применяются прямые методы исследования биопсийного материала (предпочтительнее — прямая микроскопия).

Этиологическая связь состояния с токсоплазмозом устанавливается при выявлении специфических IgM в количестве, превышающем порог чувствительности реакции (на бланке ответа указывается как «норма» или «референсное значение») не менее чем в два раза вне зависимости от уровня IgG и результата ПЦР, а также при обнаружении тахизоитов токсоплазм при прямой микроскопии (острый токсоплазмоз).

При продолжительности заболевания более 8 недель прямые методы исследования показаны, только если проводится биопсия (прямая микроскопия). Если биопсия не планируется, выполняется серологическое исследование (ИФА или ХЛИА). Этиологическая связь состояния с токсоплазмозом устанавливается так же, как и при меньшей длительности заболевания.

Токсоплазмоз как причина состояния исключается при отрицательных результатах ИФА (ХЛИА), полученных при выполнении исследования дважды с интервалом в три недели.

Наиболее частая ситуация — обнаружение IgG в отсутствие IgM при отрицательной ПЦР. Такая ситуация возможна при латентном течении заболевания (не требующем лечения) и обострении хронического токсоплазмоза. Следует подчеркнуть, что не существует никаких «низких» или «высоких» величин IgG, а также то, что величина этих антител не коррелирует с проявлениями хронического токсоплазмоза (исключения описаны ниже). Поэтому решение о наличии этиологической связи инвазии токсоплазмами с имеющейся клинической картиной следует принимать только после тщательной дифференциальной диагностики, проводимой специалистом в области инфекционных болезней [1, 2, 6].

2. *Женщины с нарушениями репродуктивной функции (невыведение беременности, бесплодие)*. Конечно, в первую очередь эти женщины обследуются акушерами-гинекологами и другими специалистами (эндокринологами, например). Однако врач общей практики должен иметь представление о том, как инвазия токсоплазмами может быть связана с проблемой репродукции, как объяснить пациентке результаты обследования и, возможно, в ряде случаев, привлечь внимание специалистов к этой ситуации.

Однократный выкидыш может быть результатом первичного заражения токсоплазмами (ОТ) в пределах трех месяцев перед зачатием и после него (трансплацентарная передача токсоплазм). В этом случае в abortированном материале прямыми методами может быть выявлен как сам микроорганизм, так и его генетический материал и/или антигены. Такие результаты должны трактоваться как ВТ. При этом частое заключение патоморфологов «обнаружены множественные вне- и внутриклеточно расположенные цисты (и прочее)» не является доказательством токсоплазмоза [1].

Проведение прямых исследований у самой женщины малоинформативно, более целесообразно определение специфических антител в сыворотке крови. Следует учитывать, что при ОТ специфические IgM могут снижаться ниже определяемого уровня уже в течение 6 месяцев после заражения. Поэтому в данной ситуации может быть полезным определение уровня IgG и их авидности. Уровень IgG значительно (в десять раз и более) превышает порог чувствительности реакции («норму»), а показатель авидности может быть относительно низким (в пределах 30–50%). Сохранение IgG (или нарастание) на высоких цифрах, рост авидности в динамике подтверждают ОТ (как и выявление специфических IgM) [1, 2, 5].

При выявлении IgG в меньших количествах и их высокой авидности (более 70%) в отсутствие

IgM связь между однократным выкидышем и токсоплазмозом отсутствует.

В любом случае пациентка нуждается в консультации инфекциониста для корректной формулировки диагноза и окончательного определения наличия связи между антителами к токсоплазмам и клинической проблемой.

Привычное невынашивание беременности и бесплодие могут быть одними из проявлений хронического токсоплазмоза. Прямые методы исследований в этой ситуации не информативны, а серологические исследования выявляют отсутствие IgM и наличие различных количеств IgG с высокой (как правило, более 90%) авидностью. В связи с тем что такие лабораторные данные характеризуют и латентный токсоплазмоз (не сопровождающийся нарушениями репродуктивной функции), следует направить пациентку на консультацию к инфекционисту для проведения дифференциальной диагностики между этими формами токсоплазмоза. Можно также отметить, что на практике, чаще всего в ситуациях, когда эти нарушения репродуктивной функции обусловлены именно хроническим токсоплазмозом, другие проявления инфекции могут быть выражены незначительно, часть — отсутствовать вообще, а уровень IgG превышает порог чувствительности реакции не более чем в 4 раза [13].

3. *Планирование и ведение беременности*. Цель обследования беременных и женщин, планирующих беременность (в том числе — экстракорпоральное оплодотворение), — оценить риск ВТ. В этом случае применяются исключительно непрямые методы исследований (определение уровня антител и авидности IgG).

Если при планировании беременности никакие антитела не выявлены (дважды с интервалом в 3 недели), женщина не инвазирована токсоплазмами и относится к группе риска первичного заражения. Следует разъяснить опасность заражения для будущего ребенка, пути и способы заражения, меры профилактики, необходимость серологического мониторинга.

При выявлении лабораторных признаков ОТ, а также при наличии сомнительных результатов следует направить пациентку на консультацию к инфекционисту для уточнения диагноза, назначения терапии, мероприятий динамического наблюдения и заключения о возможности беременности.

При выявлении исключительно IgG следует сделать заключение об отсутствии риска ВТ, серологический мониторинг не показан.

Лабораторное обследование беременной должно быть проведено до 12-й недели гестации! При выявлении лабораторных признаков ОТ или сомнительных результатах (специфические IgM выше порога чувствительности менее чем в 2 раза, IgG выше порога чувствительности реакции менее чем в 6 раз, авидность IgG менее 70%) необхо-

дима срочная консультация инфекциониста. От во время беременности не является абсолютным показанием к ее искусственному прерыванию.

Серологический мониторинг показан женщинам, не имеющим при первичном обследовании антител к токсоплазмам. Оптимально повторное определение антител каждые 6–8 недель гестации и через 2 недели после родов [1, 2, 6]. При появлении любых положительных результатов показана срочная консультация инфекциониста.

4. *Дети с подозрением на токсоплазмоз (врожденный и приобретенный)*. Необходимость участия врача общей практики в обследовании детей возникает в случаях, когда: 1) ребенку, находящемуся под наблюдением, установлен диагноз врожденный токсоплазмоз или «нутриутробная инфекция без дальнейшей расшифровки»; 2) развивается клиническая картина, сходная с поздними проявлениями врожденных инфекций (например, хориоретинит со снижением функции зрения, отставание в развитии и т. д.); 3) появляются признаки острого приобретенного токсоплазмоза.

В первом случае объем обследования и его кратность устанавливаются специалистами (невролог, инфекционист, офтальмолог и т. д.), роль врача общей практики может ограничиваться контролем своевременности выполнения назначений, общего состояния и развития ребенка.

Во второй и третьей ситуациях роль врача общей практики более значима. Если у ребенка обоснованно подозревается внутриутробная или врож-

денная инфекция, установить ее этиологию, даже в условиях отделения патологии новорожденных, не всегда представляется возможным. Таких детей после выписки из стационара необходимо направить на консультацию к специалистам по инфекционным заболеваниям у детей (в СПб НИИ детских инфекций, СПбГПМУ) для разработки индивидуальной схемы наблюдения, в том числе возможного повторного лабораторного обследования.

Острый приобретенный токсоплазмоз у детей характеризуется субклиническим течением более чем в 80% случаев. Основное проявление манифестной формы — шейный и/или подмышечный лимфаденит, субфебрилитет, незначительное увеличение печени и/или селезенки (как правило, без нарушения функции печени), хориоретинит, краснухоподобная экзантема. Учитывая, что подобные проявления могут наблюдаться при целом ряде других инфекционных заболеваний (например, инфекции вирусами герпеса 4–7 типов), следует помнить о необходимости лабораторных исследований (сначала — антитела и авидность IgG).

Таким образом, несмотря на то что проблема токсоплазмоза относится большей частью к компетенции инфекционистов и других специалистов, роль врача общей практики весьма серьезна и требует наличия определенных современных представлений о показаниях к проведению лабораторных исследований, выборе методов и интерпретации полученных результатов.

## Литература

1. *Токсоплазмоз* (учебное пособие для врачей) / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Типография «Цифра онлайн», 2014. — 82 с.
2. *Диагностика и профилактика заболеваний TORCH-комплекса* (учебное пособие для врачей) / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Типография «Цифра-онлайн», 2012. — 51 с.
3. *Васильев В. В., Ушакова Г. М., Жанарстанова Г. А. и соавт.* Клинико-лабораторная характеристика первичного заражения *Toxoplasma gondii* (острый приобретенный токсоплазмоз) // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1. — № 2–3. — С. 36–42.
4. *Torgerson P. R., Mastroiacovo P.* The global burden of congenital toxoplasmosis // Bull. World Health Organ. — 2013. — Vol. 91. — № 7. — P. 501–508.
5. *Robert-Gangneux F., Dardy M.-L.* Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // Clin. Microbiol. Rev. — 2012. — Vol. 25. — № 2. — P. 264–296.
6. *Murat J. B., Hidalgo H. F., Brenier-Pinchart M. P., Pelloux H.* Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? // Expert. Rev. Ant. Infect. Ther. — 2013. — Vol. 11. — № 9. — P. 943–956.
7. *Woodhall D., Jones J. L., Cantey P. T., Wilkins P. P., Montgomery S. P.* Neglected parasitic infections: what every family physician needs to know // Am. Fam. Physician. — 2014. — Vol. 89. — № 10. — P. 803–811.
8. *Paquet C., Yudin M. H.* Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2013. — Vol. 35. — № 1. — P. 78–79.
9. *Artigao F., del Castillo Martin F., Fuentes C. I. et al.* Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita [The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases



Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis]. Article in Spanish // An. Pediatr. (Barc). — 2013. — Vol. 79. — № 2. — P. 1–116.

10. *Avelino M. M., Amaral W. N, Rodrigues I. M.* et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs // BMC Infect. Dis. — 2014. — Vol. 18. — P. 14–33.

11. *Novais E. A, Commodaro A. G., Santos F., Muccioli C.* et al. Patients with diffuse uveitis and inactive toxoplasmic retinitis lesions test PCR positive for *Toxoplasma gondii* in their vitreous and blood // Br. J. Ophthalmol. — 2014. — Vol. 98. — № 7. — P. 937–940.

12. *Villard O., Cimon B., Franck J., Fricker-Hidalgo H.* et al. Evaluation of the usefulness of six commercial agglutination assays for serologic diagnosis of toxoplasmosis // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 73. — № 3. — P. 231–235.

13. *Васильев В. В., Кутарева М. Н.* Прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — Т. 82. — № 7. — С. 59–62.

**Информация об авторах:**

**Васильев Валерий Викторович** — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии ФБГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

**Романова Елена Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Адреса для контактов: [Valerii.Vasilev@spbmapo.ru](mailto:Valerii.Vasilev@spbmapo.ru); [E.Romanova@spbmapo.ru](mailto:E.Romanova@spbmapo.ru)

УДК 616.12-005.4-089

### ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А. Л. Титова, С. А. Сайганов

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

A. L. Titova, S. A. Sayganov

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© А. Л. Титова, С. А. Сайганов, 2014 г.

В последние годы предметом исследований клиницистов стали механизмы развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и ее влияние на течение ишемической болезни сердца. Интерес к данной проблеме в настоящее время обусловлен увеличением объемов и сложности выполняемых операций на открытом сердце. В доступной литературе очень мало данных о синхронности восстановления процессов расслабления и сокращения миокарда после реваскуляризации. В связи с этим актуальным представляется оценить изменение диастолической функции левого желудочка после коронарного шунтирования и установить ее возможную взаимосвязь с динамикой систолической функции.

**Ключевые слова:** диастолическая функция, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация.

In recent years, clinicians have started to study the mechanisms in development of diastolic dysfunction of the left ventricle and its influence on the course of coronary artery disease. This is a consequence of increasing number and complexity open heart surgery. In the literature, few data about simultaneous recovery processes of relaxation and contractility after revascularization. In this regard, actual to assess diastolic function of the left ventricle after coronary artery bypass graft surgery and to identify a possible connection with changes in systolic function.

**Keywords:** diastolic function, ischemic heart disease, revascularization.

Диастолическая функция (ДФ) левого желудочка представляет собой совокупность процессов расслабления и растяжения, происходящих в диастолу и обеспечивающих диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ). Диастола длится от момента закрытия аортального клапана до закрытия митрального клапана. Ряд авторов под диастолической функцией понимает способность желудочков к наполнению, которая зависит от двух основных факторов — активного расслабления (релаксации) и пассивных диастолических свойств желудочка, определяющих его способность к растяжению. Последние, в свою очередь, зависят от толщины миокарда, степени его фиброзирования, инфильтрации и физиологического состояния [1]. Поступление крови в желудочек осуществляется в три фазы — фазу быстрого наполнения в раннюю диастолу, фазу медленного (пассивного) наполнения и фазу активного наполнения в конце диастолы во время систолы предсердий. Роль предсердий в условиях нормосистолии и при отсутствии нарушений диастолического расслабления относительно невелика: вклад си-

столы предсердий в сердечный выброс не превышает 25%, что позволяет считать ее лишь дополнительным насосом для наполнения желудочков, однако при прогрессировании хронической сердечной недостаточности систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль.

Ранняя диастола наступает с периода изоволюмического расслабления желудочка и приводит к выравниванию давления между предсердием и желудочком, что, в свою очередь, зависит от давления в самом предсердии и скорости расслабления миокарда желудочка. Процесс расслабления определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации (активная, энергозависимая часть релаксации) и растяжением эластических структур миокарда, сжатых во время систолы (пассивная, энергонезависимая часть релаксации). Скорость диссоциации зависит от афинности белка тропонина С к ионам  $Ca^{++}$  и концентрации кальция в свободном пространстве вокруг миофиламентов и в саркоплазматическом ретикулуме. Регулировка концентрации ионов  $Ca^{++}$ , в свою очередь,

обеспечивается работой трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса ( $\text{Ca}^{++}$ -АТФазой), а сам процесс перекачки ионов в ретикулум, особенно против градиента концентрации, требует значительного количества свободных макроэнергетических фосфатов. В связи с этим представляется наиболее вероятным, что именно энергоемкий процесс поглощения  $\text{Ca}^{++}$  ретикулумом является тем слабым звеном, которое нарушается при патологии сердца и инициирует диастолическую дисфункцию. Следует отметить, что энергоемкость инактивации кальция значительно превышает энергозатраты на его доставку к миофиламентам, что делает диастолу более ранней и уязвимой мишенью при любом заболевании, сопровождающемся энергодефицитом, особенно при ишемии миокарда. Вероятно, это служит биохимической основой того факта, что при первичном миокардиальном поражении нарушение диастолы предшествует нарушению систолической функции [2].

Диастолической дисфункцией (ДД) называют неспособность левого желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии и легочных венах [3]. Она представляет собой универсальную реакцию миокарда на повреждение [4]. ДД является следствием любого состояния, сопровождающегося энергодефицитом, и зависит от множества различных факторов, как физиологических — возраст [5–7], ЧСС [8, 9], АД, систолическая функция ЛЖ, функция предсердия, активность симпатической и парасимпатической нервной системы, реология крови [10, 11], так и патологических — интоксикация, нарушение гормонального статуса [12]. Применительно к больным кардиохирургического профиля нельзя исключить и влияние самого оперативного вмешательства — нарушение целостности перикарда, частичную денервацию миокарда во время коронарного шунтирования, ишемическое и реперфузионное интраоперационное повреждение миокарда, станирование миокарда в бассейне шунтированных артерий [13].

В настоящее время кардиохирурги оценивают тяжесть состояния пациентов на основании выраженности систолических нарушений левого желудочка. Однако в конце XX в. было установлено, что значительная доля пациентов с недостаточностью кровообращения не имеет нарушений систолической функции сердца. Это пациенты с диастолической сердечной недостаточностью, к которым неоправданно стали относить лиц с крайними типами диастолической дисфункции левого желудочка. До сих пор не удалось выработать единые критерии определения типов диастолической дисфункции желудочков сердца. Как признание важности оценки диастолы сердца в 1998 г. P. W. O'Leary предложил выделить отдельную науку — диастологию, уже накопившую большой круг вопро-

сов, которые требуют неотложного решения. К ним относится проблема прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка, взаимоотношения диастолы левого и правого желудочков. Разрешение указанных вопросов существенно повысит эффективность до- и послеоперационной диагностики больных кардиохирургического профиля [14].

#### Диагностика диастолической функции

В настоящее время наиболее часто используемым методом оценки диастолической функции левого желудочка является доплер-эхокардиография. Установлена высокая точность получаемых результатов при этом способе исследования и их тесная корреляция с результатами, получаемыми другими, в том числе инвазивными, методами (вентрикулография). Наиболее информативными показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка, по данным доплеровского исследования трансмитрального кровотока, являются: пиковая скорость раннего пика E и предсердной систолы A, время изоволюметрического расслабления левого желудочка IVRT, а также отношение E/A и время замедления раннего наполнения левого желудочка (DT).

Общепринятым в настоящее время является выделение трех основных типов нарушения диастолической функции левого желудочка по данным доплер-эхокардиографии. Первый тип, замедление релаксации, при котором в результате нарушения ранней фазы диастолы желудочка большая часть крови поступает в левый и правый желудочки в фазу медленного диастолического наполнения или во время систолы предсердий. При этом отмечается увеличение времени изометрического расслабления миокарда левого желудочка (IVRT) и удлинение времени замедления потока E (DT). Псевдонормальный тип по своим временным и скоростным характеристикам не отличается от нормального. Этот тип диастолической дисфункции сопряжен с увеличением конечного диастолического давления в левом желудочке, левом предсердии, легочных венах и отражает более тяжелое поражение миокарда. Третий тип, обозначаемый как рестриктивный, предполагает наличие значительной ригидности миокарда желудочка, что приводит к повышению диастолического давления в камере желудочка, а затем и в предсердии. При этом давление в камере предсердия может значительно превышать давление в полости желудочка к моменту начала диастолы последнего, что обеспечивает наличие значительного градиента давления между камерами в начале диастолы и меняет характер трансмитрального кровотока: увеличивается E пик и уменьшается A пик, укорачиваются и ранее указанные временные интервалы (IVRT и DT) [15].

Метод импульсной доплер-эхокардиографии имеет ряд ограничений при исследовании состояния диастолической функции ЛЖ: 1. Митральная

регургитация более чем II степени вследствие того, что ретроградный кровоток искажает характеристики трансмитрального кровотока. В большинстве случаев оценка диастолической функции с помощью этой методики у больных ХСН III–IV функционального класса некорректна, поскольку выраженная дилатация полости сердца сопровождается гемодинамически значимой относительной недостаточностью клапанов. 2. Аортальная регургитация выше II степени. 3. Тахикардия с ЧСС более 100 ударов в минуту — пики трансмитрального кровотока, регистрируемые на доплер-эхокардиографии, сливаются. 4. Мерцательная аритмия — регистрируется одинопочковый альтернирующий трансмитральный кровоток, в связи с чем оценка динамики заполнения ЛЖ невозможна. 5. Митральный стеноз.

Параметры трансмитрального кровотока (ТМК) подвержены влиянию нарушений ритма, влиянию пред- и постнагрузки. Для устранения этих влияний в цветовом доплеровском M-режиме определяется скорость распространения потока от створок митрального клапана к верхушке желудочка —  $V_p$ , которая не зависит от ЧСС и нагрузки на сердце, отражая активную релаксацию ЛЖ. Митральная скорость распространения ( $V_p$ ) является простой, воспроизводимой мерой диастолической функции во время коронарного шунтирования, которая коррелирует со стандартной доплер-эхокардиографией для выявления дисфункции в условиях быстрого ритма сердца или переменной предварительной нагрузки.  $V_p < 50$  см/с определяет нарушение диастолической функции в этой популяции пациентов [16].

В последние годы особенно интенсивно развивается направление доплеровской оценки диастолической функции ЛЖ с использованием скоростей движения миокарда — тканевая доплеровская визуализация (ТМД-ЭхоКГ). Измерения производятся из апикальной четырехкамерной позиции, контрольный объем помещается у латеральной или септальной части фиброзного кольца. Оценка раннего диастолического пика ( $e'$ ) от кольца митрального клапана характеризует миокардиальную релаксацию. Нормальное значение  $e' > 8$  см/с от септальной стенки и  $> 10$  см/с — от латеральной. Доказано, что отношение  $E/e'$  коррелирует с давлением наполнения ЛЖ. Таким образом, к эхокардиографическим критериям диастолической дисфункции ЛЖ по ТМД-ЭхоКГ относятся: снижение показателя  $e'$  ( $e'$  средний  $< 9$  см/с) и увеличение соотношения  $E/e'$  ( $> 15$ ). Диастолические показатели движения фиброзного кольца митрального клапана не зависят от ЧСС, систолического АД и фракции выброса ЛЖ, но обнаружена обратная связь этих показателей ( $e'$  и  $E/e'$ ) и временной константы релаксации ЛЖ [17]. Есть подтверждение, что показатели диастолической функции ЛЖ, полученные с помощью пульсовой ТМД-ЭхоКГ митрального кольца, не зависят от

преднагрузки [18]. В других исследованиях были получены данные о том, что показатели ТМД-ЭхоКГ, прежде всего  $e'$ , все же зависят от преднагрузки, однако эта зависимость, во-первых, гораздо слабее, чем у аналогичных параметров трансмитрального доплеровского спектра ( $E$ ), во-вторых, она более выражена при нормальной диастолической функции ЛЖ и значительно ослабевает при диастолической дисфункции ЛЖ [19]. Результаты исследования показывают, что ТМД-ЭхоКГ является информативным методом для оценки восстановления диастолической функции в состоянии покоя и при нагрузочных тестах после АКШ [20]. Использование ТМД-ЭхоКГ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом до и после проведения аортокоронарного шунтирования для оценки изменения диастолической функции ЛЖ в результате хирургического лечения более приемлемо по сравнению с традиционной доплеровской оценкой трансмитрального потока, параметры которого, как правило, после операции остаются неизменными.

Оценка сердечной мышцы дает возможность определять необходимость и срочность кардиохирургического вмешательства, очень точно «взвешивать» результаты операции. Другое дело, что при решении вопроса о наличии диастолической дисфункции должен учитываться весь спектр факторов, оказывающих влияние на наполнение ЛЖ [21].

Несмотря на наличие вышеописанных методик, говорить о создании достоверных универсальных ультразвуковых критериев диагностики диастолической дисфункции представляется преждевременным.

### **Диастолическая функция при ишемической болезни сердца**

Ишемическая болезнь сердца является одной из самых частых причин возникновения диастолической дисфункции левого желудочка вследствие нарушения раннего диастолического расслабления на фоне острой или хронической ишемии, повышения жесткости миокарда в месте постинфарктного рубца и формирования соединительной ткани на фоне хронической ишемии [22, 23]. При ишемии происходит фенотипически обусловленное обратимое снижение концентрации молекул Са-АТФ-азы на поверхности саркоплазматического ретикулума. Кроме того, повышение жесткости гипертрофированного интактного миокарда у больных ИБС может быть связано с ишемией на фоне коронарной недостаточности вследствие стеноза артерии, кровоснабжающей этот участок миокарда, и в результате относительной коронарной недостаточности, которая часто имеет место при гипертрофии. Неинвазивное выявление диастолической дисфункции указывает на плохой прогноз у больных с острым коронарным синдромом и хронической ИБС. Ряд авторов предлагают оценивать изменение параметров диастолической функции как показатель эффективности лечения

и считать его маркером прогноза пациентов [24–26]. Известно, что диастолическая дисфункция может появляться и без нарушения систолической функции [27]. Доказано, что она более тесно, чем снижение сократимости, связана со снижением качества жизни больных, снижением толерантности к нагрузке. Для пациентов с ишемической болезнью характерно наличие хронического дефицита макроэргических соединений, что, в свою очередь, приводит к замедлению процесса раннего диастолического расслабления левого желудочка. Указанные изменения сказываются на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу вследствие более медленного, чем обычно, снижения давления в ее камере. Это приводит к увеличению продолжительности периода изометрического расслабления миокарда левого желудочка. После открытия митрального клапана градиент давления между желудочком и предсердием оказывается меньшим, чем в норме, и, следовательно, поток раннего диастолического наполнения уменьшается. Своеобразная компенсация обеспечивается в период систолы предсердия, когда объем крови, необходимый для адекватного наполнения левого желудочка, поступает во время активного сокращения камеры предсердия. Таким образом, предсердный вклад в формирование ударного объема камеры возрастает [28, 29]. Вышеуказанные гемодинамические изменения относят к раннему типу нарушения диастолы желудочка, при котором не происходит существенного повышения давления в камере левого предсердия и соответственно изменений гемодинамики малого круга кровообращения и признаков застойной сердечной недостаточности при этом не наблюдается [30]. Значительно сложнее выглядит объяснение патогенетических моментов влияния ишемии у больных с нарушением диастолической функции по рестриктивному типу. Для формирования данного вида нарушения диастолы необходимы следующие основные моменты: высокое конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка, формируемое значительной жесткостью его миокарда, высокое давление в полости левого предсердия [31–33], обеспечивающее адекватное наполнение желудочка в раннюю диастолу, снижение систолической функции левого предсердия. Большинство авторов в связи с этим указывают на достаточно редкую встречаемость рестриктивного типа нарушения диастолы у больных ИБС [34]. Нарушение диастолы как последствие хронического дефицита макроэргических соединений вследствие ишемии миокарда и связанного с ним ремоделирования показано у больных стенокардией напряжения: по некоторым данным [35], нарушение активного расслабления регистрируется у 100%, а повышение конечного диастолического давления у 86% больных ИБС. Другие авторы сообщают о наличии ДД у всех больных ИБС, которая наименее выражена у больных *de novo* и особенно выражена при на-

личии постинфарктного кардиосклероза [9, 36]. У больных стенокардией напряжения I–II ФК показатели трансмитрального кровотока в покое не отличаются от соответствующих по возрасту здоровых лиц, однако в условиях нагрузочного теста нарушение диастолы наблюдается уже при I ФК стенокардии, даже при отрицательном результате самого теста по ЭКГ-критериям [37]. Это подтверждает мнение о том, что нарушение диастолической функции предшествует нарушению сократимости и ишемическим изменениям на ЭКГ и является ранним маркером ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения [36]. Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных ИБС могут регистрироваться в покое у лиц без предшествующего инфаркта миокарда, в покое при наличии постинфарктного кардиосклероза, при острой ишемии (нагрузка, коронарная окклюзия, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) [38]. В ряде работ показана зависимость характера нарушения трансмитрального кровотока от степени стенозирования коронарных артерий, варианта комбинации их поражения, величины суммарного сужения коронарного русла по данным коронароангиографии. Показано обязательное наличие ДД у всех больных крупноочаговым инфарктом миокарда независимо от наличия или отсутствия сопутствующей систолической дисфункции. Выявлено различие выраженности диастолической дисфункции в зависимости от количества и локализации постинфарктных рубцов [35]. Изучена связь развития ДД левого желудочка с длительностью заболевания ИБС, массой миокарда левого желудочка, толщиной стенок, конечным диастолическим объемом и конечным диастолическим размером левого желудочка [37].

#### **Диастолическая дисфункция и операции реваскуляризации миокарда левого желудочка на открытом сердце**

В настоящее время одним из перспективных и патогенетически обоснованных направлений в лечении ИБС является хирургическая реваскуляризация миокарда.

По результатам ряда исследований установлено, что у всех больных ИБС, планирующих изолированную операцию реваскуляризации миокарда, отмечается нарушение диастолической функции левого желудочка. Данные литературы о состоянии диастолической функции в ближайшем послеоперационном периоде коронарного шунтирования противоречивы. Логично ожидать улучшения диастолической функции после операции реваскуляризации, так как операция позволяет устранить основной пусковой механизм развития ДД — ишемию миокарда [39, 40]. Отмечено улучшение показателей диастолы в течение уже первого часа после операции [41]. Улучшение активного и пассивного компонентов диастолической функции ЛЖ вскоре после коронарного шунтирования описано у пациентов, имеющих хорошую пред-

операционную систолическую функцию ЛЖ [42]. В литературе сообщается о положительном влиянии операции коронарного шунтирования на различные параметры, характеризующие диастолическую функцию сердца: улучшение активного расслабления — снижение IVRT [3, 43], снижение скорости предсердного наполнения (пик А), увеличение отношения Е/А [44], и даже полное ее восстановление у больных без обширных постинфарктных рубцов [35] в сроки от 1 месяца до 8 лет после коронарного шунтирования. Не вызывает сомнений, что коронарное шунтирование оказывает позитивное влияние на процессы обратного ремоделирования сердца, в патогенезе которых лежит недостаточное кровоснабжение. Сообщалось и об отсутствии положительного влияния реваскуляризации на диастолическую функцию левого желудочка [45], об увеличении жесткости [46], о кратковременной обратимой дисфункции сразу после операции [47]. Авторы объясняют это интраоперационным повреждением, появлением участков стэннированного и сохранением участков гибернированного миокарда, показана зависимость степени повреждения от количества шунтируемых артерий.

Интересное сообщение было сделано научно-исследовательской группой НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ России о том, что АКШ у больных ИБС с высокой степенью риска значительно повышает резервные возможности миокарда обоих желудочков преимущественно за счет восстановления его диастолической функции уже на госпитальном этапе.

Есть работы, указывающие на то, что наличие диастолической дисфункции является независимым предиктором неблагоприятного исхода после сосудистой хирургии. Обнаружено, что пациенты с диастолической дисфункцией, определяемой как  $V_p < 45$  см/с, имели значительно повышенный риск развития послеоперационного неблагоприятного исхода и более продолжительную госпитализацию [48]. У более чем 500 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование без использования искусственного кровообращения, отношение  $E/e' > 15$  по данным тканевой доплеровской ЭХОКГ и высокое диастолическое давление были связаны с высоким риском послеоперационных осложнений [49].

В настоящее время наряду с традиционным аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения и различных вариантов кардиopleгии широкое распространение получили операции на работающем сердце без искусственного кровообращения. Сегодня коронарное шунтирование и искусственное кровообращение — тщательно изучаемые методики, которые находятся в постоянном развитии через научные изыскания. Повреждающие эффекты искусственного кровообращения хорошо исследованы, и нежелательные клинические последствия четко опре-

делены. В итоге устранение искусственного кровообращения (ИК) при выполнении коронарного шунтирования означает потенциальное устранение клинических и субклинических проявлений, связанных с ИК осложнений. Именно эта привлекательность устранения из течения операции ИК возродила коронарное шунтирование без ИК (так называемое ОРСАВ — off-pump coronary artery bypass grafting — коронарное шунтирование без насоса аппарата ИК). По-прежнему остаются разночтения в эффективности восстановления кровотока после выполнения операций с ИК и на работающем сердце. По литературным данным, средняя и тяжелая степени диастолической дисфункции ЛЖ связаны с тяжелым состоянием пациентов при отключении аппарата искусственного кровообращения, требующем подключения инотропных препаратов [50]. Несомненно, важным является установление причин, ухудшающих результат операций реваскуляризации миокарда. При сравнении пациентов, которые перенесли АКШ с ИК и без (ОРСАВ, off-pump), оказалось, что нарушение диастолической функции имеет место в обеих группах, однако в группе АКШ с ИК эти нарушения были более существенны. Установлено, что операция ОРСАВ обеспечивает более надежное сохранение энергетических ресурсов миокарда, меньший оксидантный стресс и минимальное миокардиальное повреждение [31]. Возможно, с этим связано то, что в исследованиях по оценке функции миокарда ЛЖ при выборе различных методик реваскуляризации улучшение диастолической функции ЛЖ по показателям раннего диастолического наполнения и релаксации миокарда ЛЖ преобладало у пациентов off-pump [51, 52].

Однако, несмотря на проведенные многочисленные исследования, сравнивающие операции коронарного шунтирования на работающем сердце и с применением ИК по их влиянию на функцию миокарда, вопрос выбора метода реваскуляризации остается открытым. Подтверждением значения диастолической дисфункции для кардиохирургических пациентов, подвергшихся реваскуляризации, являются данные, полученные нами при изучении ее динамики в раннем послеоперационном периоде.

Установлено, что улучшение процессов релаксации происходит быстрее восстановления локальной сократимости. Вполне вероятно, что увеличение ФВ левого желудочка в ранние сроки после реваскуляризации у большинства пациентов происходит не вследствие улучшения региональной кинетики, а по причине улучшения диастолической функции.

В дополнение ко всему установлено, что тяжелая диастолическая дисфункция является сильным независимым предиктором развития поздних фибрилляций предсердий после АКШ. Это может быть связано с тем, что причиной ФП является увеличение жесткости ЛЖ и повышение предсердно-

го давления. С учетом этого факта улучшение диастолических свойств должно быть и в стратегии профилактики развития поздних фибрилляций предсердий [53].

#### Заключение

Проведенные в последние годы исследования показали, что наличие диастолической дисфункции левого желудочка как одного и/или нескольких доплер-эхокардиографических патологических показателей имеет существенное прогностическое значение у больных с сердечно-сосудистой

патологией. Согласно многофакторному анализу ряда исследователей, диастолическая дисфункция левого желудочка является лучшим предиктором гемодинамики после операций на сердце по сравнению с систолической дисфункцией. Поэтому включение измерения показателей диастолической функции левого желудочка у кардиохирургических больных может улучшить прогноз после операции на сердце и поможет предотвратить неблагоприятные события в послеоперационном периоде [54].

### Литература

1. Новиков В. И., Новикова Т. Н., Кузьмина-Крутецкая С. Р., Иронос В. Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 78–85.
2. Терещенко С. Н., Демидова И. В., Александрия Л. Г., Агеев Ф. Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1. — № 2. — С. 2.
3. Шевченко Ю. Л., Бобров Л. Л., Обрезан А. Г. Диастолическая функция левого желудочка. — М.: Геотар-Мед, 2002. — 238 с.
4. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная Недостаточность. — 2002. — № 4. — С. 161–163.
5. Bonow R. O., Viatale D. F., Bacharach S. L. et al. Effects of ageing on asynchronous left ventricular regional function and global ventricular filling on normal subjects // Am. J. Coll. Cardiol. — 1988. — № 11. — P. 50–58.
6. Henein M., Lindquist P., Francis D. et al. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behavior and filling // Eur. Heart Journal. — 2002. — Vol. 23. — P. 162–171.
7. Kitzman D. W., Sheikh K., Beere P. A. et al. Age-related alteration of doppler left ventricular mass, heart rate, contractility and loading condition // J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — № 18. — P. 1243–1250.
8. Nishimura R. A., Tajik A. J. Evaluation of diastolic filing of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 30. — P. 8–18.
9. Yamamoto K., Redfield M. M., Nichimura R. A. Analysis of left ventricular diastolic function // Heart. — 1996. — Vol. 75. — P. 27–35.
10. Genovesi E. A., Marabotti C., Palombo C., Giaconi S. Left ventricular filling: relationship with arterial blood pressure, left ventricular mass, age, heart rate and body build // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9. — P. 345–353.
11. Zabalgoitia M., Rahman S. N., Haley W. E. et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to >65 years of age // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 604–608.
12. Hirano O., Kubota I., Minamihaba O., Fatema K., Kato S., Nakamura H., Tomoike H. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists // American Heart Journal. — 2001. — Vol. 142. — № 6. — P. 11.
13. Обрезан А. Г., Вологодина И. В. // Хроническая сердечная недостаточность. — СПб.: Вита Нова, 2002. — 248 с.
14. Кузнецов А. А. Значение эхокардиографического исследования диастолической функции желудочков сердца для повышения эффективности лечения больных кардиохирургического профиля: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19. — СПб., 2011. — 22 с.
15. Feigenbaum H. Echocardiography. — 5<sup>th</sup> Ed. — Philadelphia, Lea & Fibiger, 1994. — P. 166–172.
16. Djaiani G. Mitral Flow Propagation Velocity Identifies Patients with Abnormal Diastolic Function During Coronary Artery Bypass Graft Surgery // A & A. — 2002. — Vol. 95. — № 3. — P. 524–530.
17. Nagueh S. F., Middleton K. J., Kopelen H. A. et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // JACC. — 1997. — Vol. 30. — P. 1527–1533.
18. Sohn D. W., Chai I. H., Lee D. J. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 30. — P. 474–480.

## Обзоры литературы

19. *Rashid H., Abdel-Moniem A.* Evaluation of myocardial function in patients with chronic stable angina and apparent normal ventricular function (tissue doppler study before and after PCI) // *European Heart Journal*. — 2012. — Vol. 14. — P. 14–19.
20. *Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г.* Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // *Сердечная Недостаточность*. — 2002. — Т. 3. — № 4. — С. 190–195.
21. *Современные* высокотехнологичные лучевые методы исследования состояния миокарда в кардиохирургии: Учебное пособие для студентов / Под. ред. В. В. Гриценко, В. И. Амосова. — СПб., 2007. — 44 с.
22. *Hedman A., Samad B. A., Larsson T.* Improvement in diastolic left ventricular function after coronary artery bypass grafting as assessed by recordings of mitral annular velocity using Doppler tissue imagin // *EHJ Cardiovascular Imaging*. — 2005. — Vol. 6. — № 3. — P. 202–209.
23. *Баталина М. В., Пайвин А. А., Баталин В. А.* и др. Динамика диастолической функции левого желудочка после реваскуляризации миокарда // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2003. — № 2. — С. 157.
24. *Бардули Н. М.* Влияние операции прямой реваскуляризации миокарда на диастолическую функцию левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // *Клиническая медицина*. — 2001. — Т. 9. — № 7. — С. 35–39.
25. *Махнов А. П., Сердюков С. В.* Роль диастолической дисфункции в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *I Всероссийский съезд, V Ежегодная конференция по сердечной недостаточности*. — М., 2004. — С. 15.
26. *Ohara T., Little W. C.* Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease // *Current Opinion in Cardiology*. — 2010. — Vol. 25. — № 6. — P. 613–621.
27. *Vasan R. S., Benjamin E. J., Levy D.* Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156. — P. 146–157.
28. *Барац С. С., Закроева А. Г.* Диастолическая дисфункция по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // *Кардиология*. — 1998. — № 5. — С. 69–76.
29. *Бацунский С. Е., Осипов М. А.* Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплер-эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 1991. — № 9. — P. 28–31.
30. *Appleton C.* Doppler assesement of left venricular diastolic function: the refinements continue // *JACC*. — 1993. — Vol. 21. — P. 1697–1700.
31. *Желихажева М. В.* Определение показаний и оценка эффективности малоинвазивной и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных ИБС.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 00. 06. — М., 2009. — 16 с.
32. *Cecconi M., Manfrin M., Zanoli R.* et al. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular end-diastolic pressure in patients with coronary artery disease // *J. Am. Soc. Echocardio*. — 1996. — Vol. 110. — P. 241–50.
33. *Castello D., Vaughn M., Dressler F. A.* et al. Relation between pulmonary venous flow and pulmonary wedge pressure: influence of cardiac output // *Amer. Heart J*. — 1995. — Vol. 130. — P. 127–131.
34. *Choong C. Y., Weiman Ed. A.* Left ventricle: diastolic function — its principles and evaluation. Principles and practice of echocardiography. — Philadelphia. Lea and Febiger, 1994. — P. 1721–1729.
35. *Кузьмина-Крутецкая С. Р.* Нарушение диастолической функции левого желудочка у больных некоторыми формами хронической ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. — СПб., 2001. — 22 с.
36. *Шопин А. Н., Козлов С. Е., Миньковская Л. И.* Изометрическая стресс-доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2001. — Т. 8. — № 41. — С. 11–13.
37. *Мануйлов В. М.* Диастолическая функция левого желудочка во время и после стандартизированной нагрузки у пациентов с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 22 с.
38. *Barnes E., Baker C. S., Dutka D. P., Rimoldi O., Rinaldi C. A.* et al. Prolonged left ventricular dysfunction occurs in patients with coronary artery disease after both dobutamine and exercise induced myocardial ischaemia // *Heart*. — 2000. — Vol. 83. — № 3. — P. 283–289.
39. *Тумак В. Н., Дзизинский А. А.* Клиническое течение острого инфаркта миокарда и функция левого желудочка в условиях длительной эпидуральной аналгезии // *Клиническая медицина*. — 2004. — № 4. — С. 19–21.
40. *Dillera G.-P., Wasana B. S., Kyriacoua A.* Effect of coronary artery bypass surgery on myocardial function as assessed by tissue Doppler echocardiography // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. — 2008. — Vol. 34. — № 5. — P. 995–999.



41. *Houltz E., Hellström A., Ricksten S. E., Wikh R., Caidahl K.* Early effects of coronary artery bypass surgery and cold cardioplegic ischemia on left ventricular diastolic function: evaluation by computer-assisted transesophageal echocardiography // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 1996. — Vol. 10. — № 6. — P. 728–733.
42. *Biswas S., Clements F., Diodato L.* et al. Changes in systolic and diastolic function during multivessel off-pump coronary bypass grafting // *Eur. J. of Cardio-Thoracic surgery.* — 2001. — Vol. 20. — № 5. — P. 913–917.
43. *Giannattasio C., Capra A., Calchera I.* et al. Persistence of arterial functional abnormalities after successful coronary revascularization // *Journal of Hypertension.* — 2011. — Vol. 29. — № 7. — P. 1374–1379.
44. *Kadoi Y., Kawahara F., Fujita N.* Diastolic function in patients with coronary artery disease before and after CABG // *Masui.* — 1997. — Vol. 1. — P. 1316–1320.
45. *Vasan R., Benjamin T., Levy D.* Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1565–1574.
46. *McKenney P. A., Apstein C. S., Mendes L. A.* et al. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — № 24. — P. 1189–1194.
47. *Gorcsan J. Jr., Lee J.* et al. Reversible diastolic dysfunction after successful coronary artery bypass surgery. Assessment by transesophageal doppler echocardiography // *Chest.* — 1994. — Vol. 106. — P. 74.
48. *Matyal R., Hess Ph., Subramaniam B.* et al. Perioperative diastolic dysfunction during vascular surgery and its association with postoperative outcome // *Journal of Vascular Surgery.* — 2009. — Vol. 5. — № 1. — P. 1364–1369.
49. *Jun N. H., Shim J. K., Kim J. C.* Prognostic value of a tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure on composite morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery // *British Journal of Anaesthesia.* — 2011. — Vol. 107. — № 4. — P. 519–524.
50. *Denault A. Y., Couture P., Buithieu J., Haddad F., Carrier M., Babin D., Levesque S., Tardif J. C.* Left and right ventricular diastolic dysfunction as predictors of difficult separation from cardiopulmonary bypass // *Can. J. Anaesth.* — 2006. — Vol. 53. — P. 1020–1029.
51. *Popovic Z. B., Troughton R., Navia J.* Comparison of left ventricular diastolic function after on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting // *The American Journal of Cardiology.* — 2005. — Vol. 95. — № 5. — P. 647–650.
52. *De Waal E. C., DeBoeck B. W., Kruitwagen C.* Left Ventricular Diastolic Function Similar After On-Pump and Off-Pump CABG // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 647–650.
53. *Melduni R., Gooden G., Suri R. M.* Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery A Pathophysiological Mechanism Underlying the Initiation of New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 953–961.
54. *Skubas N. J., Shernan S. K., Mahmood F.* Assessment of Diastolic Dysfunction // *A & A.* — 2011. — Vol. 11. — № 3. — P. 449–472.

#### Информация об авторах:

**Сайганов Сергей Анатольевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

**Титова Анна Леонидовна** — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: tal-doctor@mail.ru

УДК 616.12-005.4:615.22

### ПРИМЕНЕНИЕ ОТКРЫВАТЕЛЯ АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НИКОРАНДИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е. М. Нифонтов<sup>1</sup>, Я. В. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

### THE APPLICATION OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS' OPENER-NICORANDIL IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

E. M. Nifontov<sup>1</sup>, Ya. V. Andreev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Federal Almazov Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

© Е. М. Нифонтов, Я. В. Андреев, 2014 г.

В обзоре приведены результаты исследования антиишемических и кардиопротективных свойств открывателя АТФ-зависимых калиевых каналов никорандила, улучшающего коронарное кровообращение при ишемической болезни сердца (ИБС). Терапевтический потенциал никорандила указывает на перспективу его применения для лечения не только хронических, но и острых форм ИБС, а также аритмий, что должно получить подтверждение в дополнительных клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** открыватели АТФ-зависимых калиевых каналов, фармакологическое preconditioning, никорандил, ИБС, острый коронарный синдром, аритмии.

This review describes the results of the research works, which studied anti-ischemic and cardioprotective properties of ATP-sensitive potassium channels' opener — nicorandil that improves coronary blood flow in coronary heart disease (CHD). The therapeutic potential of nicorandil indicates the availability of its using for the treatment of not only chronic, but also acute forms of CHD and arrhythmias, which should be confirmed by the results of additional clinical studies.

**Keywords:** ATP-sensitive potassium channels' openers, pharmacological preconditioning, nicorandil, coronary heart disease, acute coronary syndrome, arrhythmia.

**Введение.** Наряду с инвазивными методами лечения снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлено применением лекарственных препаратов с доказанной в рандомизированных клинических исследованиях эффективностью. В современных рекомендациях [1] акцентировано внимание на основных задачах лечения больных ИБС, которые включают увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов.

Среди препаратов, обладающих антиишемическим действием, выделена группа активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, которые известны более 35 лет, однако в кардиологии используется единственный представитель этой группы — никорандил. Область применения препарата на данном этапе ограничена стабильной ИБС. В Европе и в России препарат зарегистрирован только в таблетированной форме.

Никорандил — производное никотинамида, состоящее из остатка амида никотиновой кислоты

и нитратной группы. Препарат активирует АТФ-зависимые калиевые каналы, а также индуцирует выработку NO аналогично нитропрепаратам, вызывая коронародилатацию [2–5], а также способен уменьшать выраженность ишемического повреждения за счет фармакологического preconditioning [6].

Никорандил был впервые синтезирован в Японии в 1976 г., с 1994 г. используется в Европе как антиангинальное средство. С 2009 г. в Российской Федерации препарат выпускается под названием коронель, в 2012 г. получил название кординик (ООО «ПИК-ФАРМА»). С 2004 г. никорандил используется в Европе как антиангинальное средство, включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стенокардии 2006 г. и по лечению стабильной ИБС 2013 г. [1, 7]. В 2008 г. препарат включен в российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ИБС [8]. В Японии в настоящее время расширены показания к применению никорандила, препарат применяется не только при стабильной ИБС, но и при ост-

рой сердечной недостаточности [9], изучается применение при остром коронарном синдроме [10, 11]. Намечаются перспективы применения никорандила в комплексной терапии не только хронических, но и острых форм ИБС, а также аритмий.

**Применение никорандила у больных с хронической ИБС.** В настоящее время доказано влияние на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС антиагрегантов и статинов, а у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), — бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Влияния бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов у лиц, не переносивших инфаркт миокарда, в клинических исследованиях, обладающих достаточной статистической мощностью, не были изучены. Многоцентровые исследования препаратов «Ивабрадин» и «Ранолазин» не показали их положительного влияния на показатели смертности [12–16]. Никорандил относится к немногочисленным препаратам с доказанным положительным влиянием на прогноз [17, 18].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IONA (Impact of Nicorandil in Angina, Великобритания,  $n = 5126$ ) был сделан вывод о возможности эффективного применения никорандила у больных со стабильной ИБС. Показано, что препарат на 21% снижает вероятность развития острого коронарного синдрома ( $p = 0,028$ ); на 17% — вероятность смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда или внеплановой госпитализации в связи с ангинозными болями ( $p = 0,014$ ) [17, 18].

Многоцентровое проспективное обсервационное исследование JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study), которое выполнялось по методу случай-контроль, включало пациентов с ИБС и органическим стенозом крупных коронарных артерий не менее 75%. Из 13 812 пациентов с ИБС было отобрано 2558, ранее принимавших никорандил, в группу контроля включили такое же число лиц, не получавших данный препарат. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Первичная конечная точка определялась как смерть от любой причины, вторичными конечными точками были кардиальная смерть, фатальный и нефатальный инфаркты миокарда, церебральная и сосудистая смерть, смерть от других причин, застойная сердечная недостаточность, внебольничная остановка дыхания и кровообращения. Среднесуточная доза никорандила составляла  $15 \pm 5$  мг, средняя длительность наблюдения — 2,7 года. В группе никорандила отмечено снижение на 35% риска смерти от любых причин ( $p = 0,0008$ ), на 56% — риска сердечной смерти ( $p = 0,0001$ ), на 56% — риска фатального инфаркта миокарда ( $p = 0,0022$ ), на 64% — риска внебольничной остановки кровообращения и дыхания ( $p =$

$0,0042$ ), на 71% — риска цереброваскулярной или сосудистой смерти ( $p = 0,03$ ), на 33% — риска застойной сердечной недостаточности ( $p = 0,014$ ). Таким образом, в группе никорандила было достигнуто статистически значимое снижение частоты 5 из 9 событий вторичной конечной точки. Частота нефатального инфаркта миокарда была на 22% выше в группе никорандила, однако это различие не было статистически незначимым. Суммарная частота всех зарегистрированных в исследовании осложнений была на 12% ниже в группе никорандила, но различие также не достигало статистической достоверности ( $p = 0,073$ ) [19].

По данным российского исследования [20], назначение никорандила (препарат отечественного производства «Коронель») больным со стенокардией напряжения II–III ФК уменьшало частоту приступов стенокардии на 39% через 4 недели от начала терапии и на 60% — через 12 недель лечения ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение выраженности ангинозных болей, повышение толерантности к физической нагрузке в виде увеличения продолжительности нагрузки до возникновения болей через 1 месяц на 56% ( $p < 0,05$ ), по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, уменьшилось количество эпизодов ишемии.

Сравнительные исследования длительностью до 3 месяцев показали, что никорандил по эффективности эквивалентен пропранололу, атенололу, нифедипину и дилтиазему, изосорбиду [21] в лечении стабильной стенокардии.

При использовании никорандила не отмечено развития толерантности, эффективность лечения при приеме в течение года не ослабевает. Наряду с антиишемической эффективностью никорандил положительно влияет на показатели липидного спектра и стабильность атеросклеротических бляшек [22]. У пациентов, не страдающих ИБС, но имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается значимое снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и уровня С-реактивного белка [23].

Таким образом, никорандил может применяться в лечении стенокардии как альтернатива нитратам и антагонистам кальция, причем он эффективен как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии. В сочетании со статинами, антиагрегантами и ИАПФ препарат предупреждает основные сердечно-сосудистые осложнения [1].

**Опыт применения никорандила у пациентов с острым коронарным синдромом и аритмиями.** В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CESAR 2 (Clinical European Studies in Angina and Revascularization) изучены эффективность и безопасность применения никорандила при нестабильной стенокардии. Пациенты ( $n = 188$ ) в госпитале рандомизировались для приема никорандила в дозе по 20 мг 2 ра-

за в сутки ( $n = 89$ ) или плацебо ( $n = 99$ ) на срок от 2 до 28 суток. Оценивались частота и продолжительность эпизодов транзиторной ишемии миокарда, а также выраженность эпизодов ишемии. В группе никорандила зарегистрировано вдвое меньше ишемических эпизодов (37 против 74 в группе плацебо,  $p = 0,0028$ ) [10].

Прием никорандила как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами значительно снижает частоту ангинозных приступов у больных с вазоспастической стенокардией [24]. В некоторых случаях вазоспазм крупных артерий, резистентный к нитратам, купировался только применением никорандила [24–27].

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что никорандил значительно уменьшает не только ишемию миокарда, но и размеры зоны некроза, вызванного ишемически-реперфузионным повреждением [28–31], возможно, за счет усиления кровообращения периинфарктной зоны [32]. Между тем, по данным клинического исследования J-WIND, в котором принимали участие 1216 больных с впервые возникшим инфарктом миокарда с подъемом ST и последующей реперфузией, применение никорандила не уменьшало размеров некроза в сравнении с контролем ( $p = 0,94$ ) и не влияло на сократимость миокарда. В этом исследовании применялось интракоронарное введение препарата. В группе никорандила у больных, впоследствии продолживших прием препарата внутрь ( $n = 61$ ), отмечен достоверно больший прирост фракции выброса ЛЖ в сравнении с больными, не принимавшими никорандил ( $n = 241$ ), на 2,20% ( $p = 0,0338$ ) [33].

Препарат оказался эффективным средством вторичной профилактики ИМ [34, 35]. В observational исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) у больных с инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, при приеме никорандила внутрь смертность от всех причин была ниже в группе никорандила по сравнению с контрольной группой почти на 50% ( $p = 0,0393$ ). В исследовании участвовали 1846 больных, из них 535 получали никорандил внутрь и 1311 составили контрольную группу. Больные обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела, факторам риска ИБС [34].

Внутривенное введение никорандила в сочетании с коронарной ангиопластикой по поводу ИМ приводило к лучшим функциональным и клиническим исходам и способствовало улучшению функции левого желудочка. Защитный эффект никорандила, наблюдаемый у больных с ИМ, объясняется улучшением коронарной перфузии в периинфарктной зоне за счет вазодилатации, а также стимулирования прекодиционирования. Кардиопротективное действие прекодиционирования выражается в уменьшении размеров инфаркта, улучшении систолической функции левого желудочка, снижении частоты жизнеугрожающих аритмий [33, 35–38]. Кроме того, никорандил положительно влияет на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда [39].

В ряде экспериментальных и клинических работ [10, 40–43] приведены данные, свидетельствующие о том, что никорандил оказывает профилактическое и купирующее действие при различных аритмиях.

Внутривенное введение препарата уменьшает дисперсию интервала QT, снижает частоту возникновения фибрилляции желудочков, предотвращает развитие брадиаритмии. [40, 41]. Показано, что никорандил подавляет желудочковые аритмии после интракоронарного введения у больных с ИМ [40]. В исследовании CESAR 2, по данным 48-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, общее количество эпизодов аритмии было ниже в группе никорандила, чем в группе плацебо (11,2 и 22,8%,  $p = 0,05$ ), количество парных желудочковых экстрасистол (12,4 и 23,2%,  $p = 0,03$ ). Суправентрикулярная тахикардия регистрировалась в 4 случаях в группе никорандила и в 15 — в группе плацебо ( $p = 0,017$ ), желудочковая тахикардия — у 3 и 31 пациента соответственно ( $p < 0,0001$ ) [10].

**Заключение.** Никорандил является эффективным антиишемическим препаратом для лечения больных со стабильной ИБС с доказанным положительным влиянием на прогноз. Препарат имеет перспективы применения не только при хронических, но и при острых формах ИБС, а также при нарушениях ритма. Несомненно, расширение показаний к применению препарата может произойти только после проведения дополнительных крупных клинических исследований и включения в официальные рекомендации.

## Литература

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology European Heart Journal // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003.
2. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — Vol. 4. — № 4. — P. 1075–1088.
3. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — № 21. — P. 18–24.
4. Kukovetz W. R., Holzmann S., Poch G. Molecular mechanism of action of nicorandil // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — Suppl 3. — P. 1–7.

5. Бадриддинова Л. Ю., Юргель Н. В., Кукес В. Г., Павлова Л. И. Фармакодинамика и клиническая эффективность никорандила // Клиническая фармакология и терапия 2009. — № 6. — С. 124–125.
6. *Shojima T., Hayashida N., Nishi A., Takagi K., Hori H., Yoshikawa K., Aoyagi S.* Effects of nicorandil preconditioning on membrane dystrophin // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 472–479.
7. *Fox K., Garcia M. A., Ardissino D.* et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — № 11. — P. 1341–1381.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Пересмотр 2008 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Приложение 4. — 40 с.
9. *Announcement* of supplemental approval of indication of Sigmart® Injection, a treatment drug for unstable angina pectoris, 23/10/2007. — <http://www.chugaipharm.co.jp/english/news/detail/20071023000000.html>. — Последнее посещение сайта 28.10.14.
10. *Patel D. J., Purcell H. J., Fox K. M.* Cardioprotection by opening of the K (ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 51–57.
11. *Kitakaze M., Asakura M., Kim J.* et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 1483–93.
12. *Fox K., Ford I., Steg, P. G., Tendera, M. and Ferrari R.* Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — № 9641. — P. 807–816.
13. *Chaitman B. R., Pepine C. J., Parker J. O.* et al. for the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 309–316.
14. *Chaitman B. R., Skettino S. L., Parker J. O.* et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — № 8. — P. 1375–1382.
15. *Stone P. H., Gratsiansky N. A., Blokhin A.* et al. for the ERICA investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 566–575.
16. *Wilson S. R., Scirica B. M., Braunwald E.* et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — № 17. — P. 1510–1516.
17. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1269–1275.
18. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — № 12. — P. 1427–30.
19. *The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators.* Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study) // *Circ. J.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1256–1262.
20. *Сизова Ж. М., Ших Е. В., Захарова В. Л., Смирнова Е. В.* Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6. — № 4. — С. 455–460.
21. *Zhu W. L.* et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71. — № 6. — P. 826–833.
22. *Izumiya Y., Kojima S., Kojima S.* et al. Longterm use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* — 2011. — P. 415–421.
23. *Ishibashi Y.* et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 51. — № 3. — P. 311.
24. *Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K.* Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management // *J. Nippon. Med. Sch.* — 2011. — Vol. 78. — № 1. — P. 4–12.

## Обзоры литературы

25. *Lablanche J. M., Bauters C., McFadden E. P., Quandalle P., Bertrand M. E.* Service de Cardiologie B et Hémodynamique, Hôpital Cardiologique, Lille, France. Potassium channel activators in vasospastic angina // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — Suppl B. — P. 22–24.
26. *Kishida H., Murao S.* Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil, on variant angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1987. — Vol. 42. — № 2. — P. 166–174.
27. *Lee K. H., Kim S. H., Lim H. E.* et al. Effectiveness of intravenous administration of nicorandil in a patient with variant angina refractory to continuous intravenous nitroglycerin // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120. — № 1. — P. 9–12.
28. *Ohno Y., Minatoguchi S., Uno Y.* et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the KATP channel in rabbits // *Int. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 62. — P. 181–190.
29. *Crover G. J.* Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion. *Can. Crover G. J. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion // Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 75. — P. 309–315.
30. *Lee H. C., An S. G., Choi J. H.* et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to «perfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction // *Circ. J.* 2008. — Vol. 72. — P. 1425–1429.
31. *Ren Z., Yang Q., Floten H. S., Furnaiy A. P., Yim A. P., He G. W.* ATP-sensitive potassium channel openers may mimic the effects of hypoxic preconditioning on the coronary artery // *Ann. Thorac. Suig.* — 2001. — Vol. 71. — P. 642–647.
32. *Lim S. Y., Bae E. H., Jeong M. H.* et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention // *Circ. J.* — 2004. — Vol. 68. — № 10. — P. 928–932.
33. *Kitakaze M., Asakura M., Kim J.* et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 1483–1493.
34. *Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M.* et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — № 1. — P. 14–21.
35. *Iwakura K., Ito H., Okamura A., Koyama Y.* et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 925–931.
36. *Iiodromitis E. K., Cokkinos P., Zoga A.* et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 38. — № 6. — P. 1101–1106.
37. *Lee T. M., Su S. F., Chou T. F.* et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation* 2002. — Vol. 105. — № 3. — P. 334–340.
38. *Rezkalla S. H., Kloner R. A.* Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* — 2007. — Vol. 12. — № 3–4. — P. 201–206.
39. *Sanada S., Node K., Asanuma H.* et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — № 5. — P. 991–997.
40. *Hara H., Horinaka S., Yabe A., Yagi H., Tsuboko Y., Yoshida K., Iemura T., Matsuoka H. J.* Suppressive effect of nicorandil in ventricular arrhythmias after reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction // *Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — № 3. — P. 135–141.
41. *Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K., Yoshimaru K., Hayashi T., Yoshikawa J.* Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *Can. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 20. — № 6. — P. 625–629.
42. *Vegh A., Györgyi K., Papp J. G., Sakai K., Parratt J. R.* Nicorandil suppressed ventricular arrhythmias in a canine model of myocardial ischaemia // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 366. — № 6. — P. 522–527.
43. *Horinaka S., Kobayashi N., Yabe A., Asakawa H., Yagi H., Mori Y.* et al. Nicorandil protects against lethal ischemic ventricular arrhythmias and up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression and sulfonylurea receptor 2 mRNA in conscious rats with acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2004. — Vol. 18. — P. 13–22.

### Информация об авторах:

**Нифонтов Евгений Михайлович** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России  
**Андреев Ярослав Владимирович** — аспирант, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»

Адрес для контактов: andryar@yandex.ru

УДК 614.2:159.9

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РИСКА ЗДОРОВЬЮ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО И СЕМЕЙНО-ГРУППОВОГО ОБУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ОСНОВАМ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

М. В. Авдеева<sup>1</sup>, В. С. Лучкевич<sup>1</sup>, Ю. В. Лобзин<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

## BIOMEDICAL AND SOCIO-BEHAVIORAL DETERMINANTS OF RISK FOR HEALTH, DEFINE THE MAIN TASKS OF THE INDIVIDUAL AND FAMILY-GROUP TEACHING POPULATION TO PRIMARY PREVENTION

M. V. Avdeeva<sup>1</sup>, V. S. Luchkevich<sup>1</sup>, Yu. V. Lobzin<sup>1,2</sup><sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Federal State Institution Scientific Research Institute of children's infections of Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

© М. В. Авдеева, В. С. Лучкевич, Ю. В. Лобзин, 2014 г.

Проанализированы закономерности формирования неблагоприятного профиля медико-биологического и социально-поведенческого риска, способствующего развитию таких массовых неинфекционных заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет. По данным первичной учетной документации проанализированы результаты скринингового тестирования 2007 посетителей одного из центров здоровья Санкт-Петербурга. Установлено, что наиболее весомый вклад в процесс формирования неблагоприятного интегрального профиля кардиометаболического риска вносит повышение индекса массы тела (38%) и гиперхолестеринемия (36%). Менее весомое влияние оказывают повышение уровня систолического АД (24%) и гипергликемия (20%). Число имеющих у индивидуума поведенческих факторов нездорового образа жизни оказывает непосредственное влияние на количественный профиль медико-биологических факторов риска ( $p < 0,001$ ). Учитывая общность патогенетического воздействия на организм медико-биологических и социально-поведенческих факторов риска, главной задачей обучения населения в школах здоровья является информирование о том, что для минимизации риска развития и прогрессирования неинфекционных заболеваний необходима нормализация показателей артериального давления (АД), общего холестерина (ХС), глюкозы (ГЛ), индекса массы тела (ИМТ), а также рационализация питания, оптимизация уровня физической активности и отказ от пагубных привычек.

**Ключевые слова:** центр здоровья, первичная профилактика, охрана здоровья, факторы риска, неинфекционные заболевания, медицинская информированность.

Analyzed patterns of formation of adverse health profile of biomedical and socio-behavioral risk, contributing to the development of such mass noncommunicable diseases such as hypertension, coronary heart disease, obesity and diabetes. Based on data from primary records we examined the results of a screening test 2007 people's Health Center in St. Petersburg. Found that the most significant contribution to the quantitative profile of cardiometabolic risk factors contributes increasing BMI (38%) and hypercholesterolemia (36%), less — increase of systolic blood pressure (24%) and hyperglycemia (20%). The number of individual behavioral factors of unhealthy lifestyle has a direct impact on the quantitative profile of biomedical risk factors ( $p < 0,001$ ). Given the commonality of pathogenic effects on the biomedical and social and behavioral risk factors, the main task of training of the population health in schools is to inform about the need to normalize blood pressure, cholesterol, glucose, weight, rational nutrition, optimization of physical activity and non-destructive habits to minimize risk of development and progression of non-communicable diseases.

**Keywords:** Health center, primary prevention, risk factors, non-communicable diseases, health awareness.

**Введение.** Отечественный и зарубежный опыт свидетельствует, что хорошо организованная пропаганда медико-гигиенических знаний среди населения способствует снижению заболеваемости

и смертности, помогает воспитывать здоровое и физически крепкое поколение. Чтобы добиться эффективности в реализации государственной политики в области охраны здоровья населения,

необходимо воздействие на индивидуальные привычки людей и их мировоззрение для повышения личной заинтересованности в сохранении и укреплении здоровья. В формировании здорового образа жизни велика роль специальных образовательных программ, направленных на сохранение и укрепление здоровья, в первую очередь для групп населения медико-демографического риска [1]. С 2009 г. данная задача профилактики, в том числе и социально значимых неинфекционных заболеваний, возложена на новые структурные подразделения лечебно-профилактических учреждений — центры здоровья [2, 3]. Учитывая весомый вклад социально-поведенческих и медико-биологических факторов риска в развитие социально значимых неинфекционных заболеваний [4], главной задачей центров здоровья является не только своевременное выявление факторов риска заболеваний, но и повышение культуры здоровьесбережения на основе воспитания личностной приверженности к оздоровительно-профилактическому и лечебно-реабилитационному режиму, предписанному врачом [5, 6]. Поэтому целью настоящего исследования стало определение приоритетных задач врачебного индивидуального и семейно-группового обучения населения основам первичной профилактики социально значимых неинфекционных заболеваний на основе комплексного анализа закономерностей формирования неблагоприятного профиля риска.

**Материалы и методы исследования.** В Центре здоровья СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 109» подвергнуты анализу данные 2007 первичных учетных форм № 025-ЦЗ/у «Карта Центра здоровья» с результатами комплексного аппаратно-программного тестирования. Анализировались: индекс массы тела (ИМТ); уровень артериального давления (АД); общий холестерин (ХС) и глюкоза капиллярной крови натощак (ГЛ). Медико-биоло-

гическими (кардиометаболическими) детерминантами риска развития массовых неинфекционных заболеваний считали гипергликемию натощак (уровень ГЛ капиллярной крови  $\geq 5,6$  ммоль/л); гиперхолестеринемию (уровень общего ХС  $\geq 5,0$  ммоль/л); избыточную массу тела или ожирение (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>); уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. [4, 7, 8]. По ответам на вопросы, содержащиеся в опроснике формы № 025-ЦЗ/у, определялись социально-поведенческие детерминанты риска здоровью — табакокурение, злоупотребление алкоголем, нерациональность питания и гиподинамия.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение и 95% доверительный интервал (ДИ). Категориальные переменные представлены в виде долей в процентах. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки различий количественных признаков между 3–4 группами (при их распределении, близком к нормальному) использовался факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [9].

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст посетителей Центра здоровья составил  $50,8 \pm 16,5$  года. Посещаемость мужчин оказалась в 5 раз ниже, чем посещаемость женщин (соответственно: 83,4 vs 16,6% при  $p < 0,01$ ), что свидетельствует в пользу невысокой профилактической активности мужской части населения. Проанализирован профиль ИМТ в условиях воздействия различного количества медико-биологических факторов риска (рис. 1). Установлено, что между ИМТ и количественным профилем кардиометаболических факторов риска есть прямая линейная зависимость ( $r = 0,61$  при  $p < 0,05$ ). Долевой вклад суммарного количества воздействующих на организм медико-биологических факторов риска в повышение по-

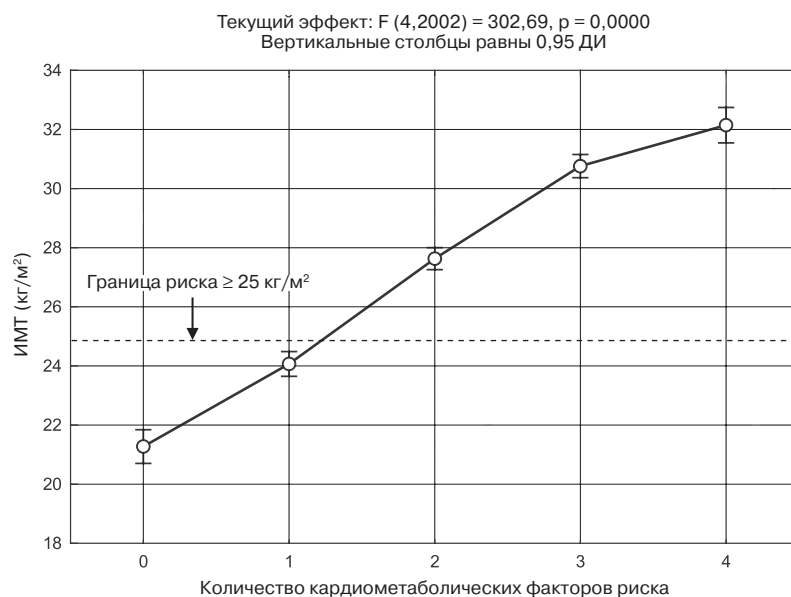


Рис. 1. ИМТ и количество медико-биологических факторов риска



казателя ИТМ составляет 37,7% (соответственно:  $SS_j = 24\,995$ ;  $\sum SS_j = 66\,356$  при  $p < 0,001$ ). Следовательно, снижение и нормализация показателя ИМТ способствует улучшению интегрального профиля риска, что крайне важно объяснять во время врачебного приема больным ожирением и лицам с избыточным весом в процессе индивидуального профилактического консультирования или при семейно-групповом обучении в школах здоровья.

Увеличение общей численности медико-биологических факторов риска, одновременно воздей-

ствующих на организм, способствует повышению систолического АД, а интенсивность этого негативного влияния оценивается в пределах 30,5% (соответственно:  $SS_j = 309\,214$ ;  $\sum SS_j = 1\,010\,872$  при  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Степень удельного влияния общего количества медико-биологических факторов риска на уровень диастолического АД составляет 25,8% (соответственно:  $SS_j = 78\,256$ ;  $\sum SS_j = 302\,332$  при  $p < 0,001$ ).

Кроме того, установлена прямая линейная связь уровня систолического АД ( $r = 0,55$  при  $p < 0,05$ ),

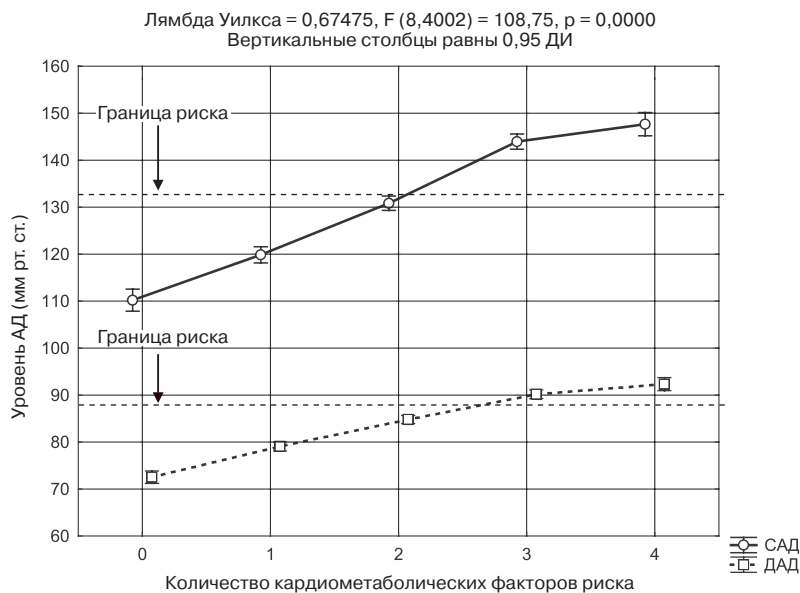


Рис. 2. Уровень АД и количество медико-биологических факторов риска

диастолического АД ( $r = 0,50$  при  $p < 0,05$ ) с суммарным количеством медико-биологических факторов риска, одновременно воздействующих на организм. Из этого следует вывод, что в процессе врачебного индивидуального и семейно-группового обучения в школах здоровья до сведения слушателей крайне важно доводить информацию о том, что для минимизации риска развития эссенци-

альной артериальной гипертензии прежде всего необходимы нормализация и постоянное удержание под контролем не только уровня АД, но и ХС, ГЛ и ИМТ.

Проанализирована динамика показателя общего ХС крови в присутствии разного количества негативно воздействующих на организм медико-биологических факторов риска (рис. 3).

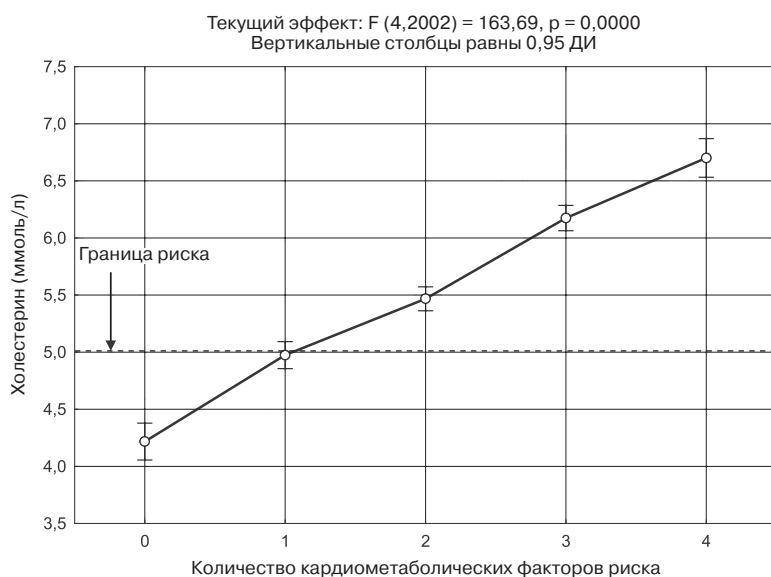


Рис. 3. Уровень ХС и количество медико-биологических факторов риска

Сила прямой линейной связи между уровнем общего ХС и количеством медико-биологических факторов риска, в совокупности негативно воздействующих на организм, оказалась невысокой, но достоверной ( $r = 0,26$  при  $p < 0,05$ ). При этом степень удельного влияния совокупного количества медико-биологических факторов риска, негативно воздействующих на организм, на динамику повышения ХС, составляет 24,6% (соответственно:  $SS_j = 1079,2$ ;  $\sum SS_j = 4377,5$  при  $p < 0,001$ ). Таким образом, исследование показало связь повышения уровня ХС с присутствием других факторов риска. Учитывая данное обстоятельство, следует отметить, что в процессе индивидуального и семейно-группового обучения необходимо вести разъяснительную работу с населением о роли нормализации ХС в снижении общего риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний.

Проведена оценка динамики уровня тощаковой гликемии в присутствии разного количества медико-биологических факторов риска, одновременно негативно воздействующих на организм (рис. 4). Сила линейной связи уровня гликемии с общей численностью медико-биологических факторов риска, воздействующих на организм, является незначительной, но достоверной ( $r = 0,39$  при  $p < 0,05$ ).

По данным дисперсионного однофакторного анализа, долевого вклад суммарного количества медико-биологических факторов риска, воздействующих на организм, в повышение уровня гликемии составляет 21% (соответственно:  $SS_j = 778,7$ ;  $\sum SS_j = 3691,6$  при  $p < 0,001$ ). При этом максимально высокий уровень гликемии зарегистрирован в присутствии сразу 4 факторов риска — ХС, ИМТ, АД и ГЛ (соответственно:  $6,79 \pm 2,25$  ммоль/л).

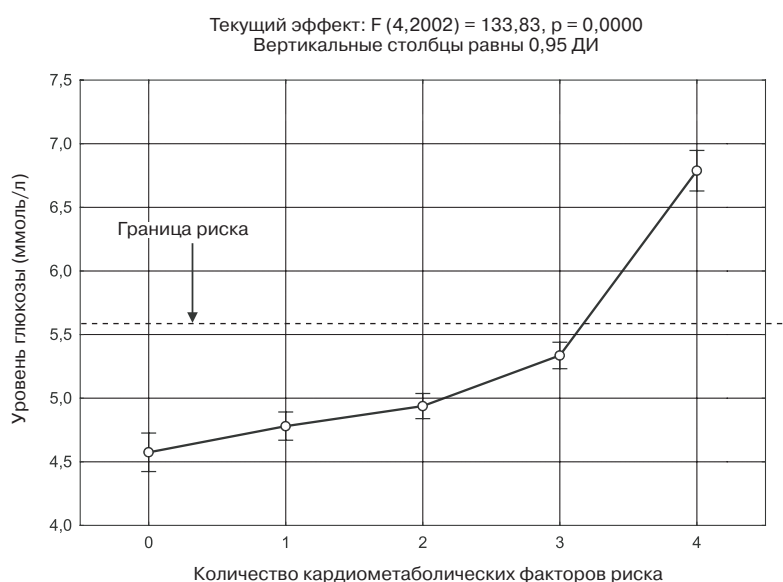


Рис. 4. Уровень гликемии и количество медико-биологических факторов риска

Уравнение множественной регрессии ( $R^2 = 0,67$  при  $p < 0,05$ ), с помощью которого можно оценить количество воздействующих на организм медико-

биологических факторов риска, можно наглядно представить и записать в виде следующей формулы:

$$\sum N_{\text{фр}} = 0,29 \times \text{ХС} + 0,17 \times \text{ГЛ} + 0,01 \times \text{САД} + 0,01 \times \text{ДАД} + 0,08 \times \text{ММТ} - 4,84.$$

Установлено, что наиболее весомый вклад в процесс формирования неблагоприятного интегрального профиля медико-биологического риска ( $\sum N_{\text{фр}}$ ) вносит повышение ИМТ (38%) и гиперхолестеринемия (36%), а менее весомый — повышение уровня систолического АД (24%) и гипергликемия (20%).

Результаты факторного дисперсионного анализа показали, что численность имеющихся у индивидуума поведенческих факторов нездорового образа жизни непосредственно влияет на совокупное количество медико-биологических факторов риска ( $F = 4,0478$  при  $p < 0,001$ ). Удельный вклад совокупного количества поведенческих факторов нездорового образа жизни в общую численность медико-биологических факторов риска, воз-

действующих на организм, составляет 1,6% (соответственно:  $SS_j = 44,1$ ;  $\sum SS_j = 2824,9$  при  $p < 0,001$ ). Удельный вклад численности поведенческих факторов риска, совокупно воздействующих на организм, в повышение ИМТ составляет 7,1% (соответственно:  $SS_j = 4695,2$ ;  $\sum SS_j = 66356,1$  при  $p < 0,001$ ). При этом наиболее высокое значение ИМТ зафиксировано в условиях гиподинамии и нерационального питания (соответственно:  $29,28 \pm 6,50$  кг/м<sup>2</sup>). Также получены данные об ухудшении профиля ИМТ под воздействием гиподинамии (соответственно:  $28,10 \pm 5,70$  кг/м<sup>2</sup>). При совместном воздействии на организм гиподинамии и нерационального питания среднее значение ИМТ выше, чем в условиях полного отсутствия поведенческих

факторов нездорового образа жизни (соответственно:  $28,10 \pm 5,70$ ;  $29,28 \pm 6,50$  vs  $25,76 \pm 4,71$  кг/м<sup>2</sup> при  $p < 0,01$ ). Долевой вклад влияния суммарного количества поведенческих факторов риска, воздействующих на организм, на повышение АД оценивается в пределах 2,7% (соответственно:  $SS_j = 27\,724$ ;  $\sum SS_j = 1\,010\,872$  при  $p < 0,001$ ). Наиболее высокие показатели АД зафиксированы на фоне совместного воздействия на организм нерационального питания и систематического злоупотребления алкоголем (соответственно систолическое АД:  $152,50 \pm 38,62$ ; диастолическое АД:  $100,0 \pm 14,14$  мм рт. ст.). В структуре поведенческих факторов риска удельный вклад комбинации именно этих факторов риска в повышение САД составляет 21,3% (соответственно:  $SS_j = 2313,7$ ;  $\sum SS_j = 10871,5$  при  $p < 0,05$ ). Одновременное воздействие на организм нерационального питания, гиподинамии и систематического злоупотребления алкоголем также способствует повышению АД (соответственно систолическое:  $144,29 \pm 16,18$ ; диастолическое АД:  $94,29 \pm 11,34$  мм рт. ст.). В условиях совокупного воздействия на организм нерационального питания и злоупотребления алкоголем, а также совместного влияния нерационального питания, гиподинамии и злоупотребления алкоголем уровень АД выше, чем при полном отсутствии поведенческих факторов риска (соответственно систолическое АД:  $152,50 \pm 38,62$ ;  $144,29 \pm 16,18$  vs  $128,08 \pm 21,39$ ; диастолическое АД:  $100,0 \pm 14,14$ ;  $94,29 \pm 11,34$  vs  $81,90 \pm 11,25$  мм рт. ст. при  $p < 0,01$ ). Влияние характера питания на АД подтвердили и результаты факторного дисперсионного анализа. Степень удельного влияния питания на профиль АД оказалась невысокой, но достоверной, составив 0,6% (соответственно:  $SS_j = 6294$ ;  $\sum SS_j = 1\,010\,872$  при  $p < 0,001$ ). Отмечено, что при нерациональном питании профиль АД хуже, чем при рациональном (соответственно систолическое АД:  $132,79 \pm 22,97$  vs  $129,21 \pm 21,71$ ; диастолическое:  $85,30 \pm 12,57$  vs  $83,07 \pm 11,84$  при  $p < 0,001$ ). В структуре поведенческих факторов риска степень удельного влияния гиподинамии на повышение АД составила 1,2% (соответственно:  $SS_j = 12\,190$ ;  $\sum SS_j = 1\,010\,872$  при  $p < 0,001$ ). Таким образом, установлено, что при воздействии на организм сразу нескольких факторов нездорового образа жизни наблюдался наиболее неблагоприятный профиль АД, особенно в условиях одновременного воздействия нерационального питания и злоупотребления алкоголем. Неблагоприятное влияние поведенческих факторов риска на профиль АД свидетельствует, что для нормализации уровня АД и снижения риска развития артериальной гипертензии необходимы отказ от вредных привычек и модификация образа жизни.

Проанализирована динамика ХС в присутствии различного совокупного количества факторов нездорового образа жизни. Степень удельного влияния суммарного количества поведенческих факторов риска, негативно воздействующих на организм, на уровень ХС оценивается в 1,5% (соответственно:  $SS_j = 66,3$ ;  $\sum SS_j = 4377,5$  при  $p < 0,001$ ). Отмечено, что наиболее неблагоприятный профиль ХС наблюдался в условиях гиподинамии (соответственно:  $5,97 \pm 5,12$  ммоль/л). Непосредственный вклад гиподинамии в ухудшение профиля ХС составляет 0,3% (соответственно:  $SS_j = 14,2$ ;  $\sum SS_j = 4377,5$  при  $p < 0,001$ ). В условиях нерационального питания и гиподинамии уровень ХС также повышен (соответственно:  $5,60 \pm 1,44$  ммоль/л), однако достоверность влияния не вполне доказана ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что, согласно имеющимся данным, характер питания не отразился на профиле ХС (соответственно:  $F = 2,4$  при  $p > 0,05$ ).

В целом поведенческие факторы риска не оказывают существенного влияния на профиль гликемии. Однако отдельные детерминанты поведенческого риска все же способствуют повышению уровня гликемии. Так, в условиях гиподинамии профиль гликемии хуже, чем в условиях регулярной физической активности ( $p < 0,05$ ). При нерациональном питании также наблюдалось ухудшение гликемического профиля ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы

1. Исследование продемонстрировало общность патогенетического воздействия медико-биологических и социально-поведенческих факторов риска на организм при формировании риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний. При этом совокупный количественный профиль поведенческих факторов нездорового образа жизни определяет интегральный профиль медико-биологических факторов риска ( $p < 0,001$ ).

2. Наиболее весомый вклад в формирование неблагоприятного интегрального медико-биологического профиля вносят повышение ИМТ (38%) и гиперхолестеринемия (36%), менее весомый — повышение систолического АД (24%) и гипергликемия (20%).

3. При проведении индивидуального врачебного консультирования, а также семейно-группового обучения в школах здоровья, организуемых на базе центров здоровья, наиболее пристальное внимание следует уделять формированию у обучающихся личностной мотивации к модификации всех кластерных компонентов риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний. Не менее актуальной является необходимость обучения населения практическим навыкам минимизации риска заболеваний.

#### Литература

1. *Общая гигиена (учебное пособие)* / Под ред. А. М. Большаков, В. Г. Маймулов и др. — 24-е изд., доп. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 832 с.

2. Авдеева М. В. Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска с использованием ресурсов Центра здоровья // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 47–52.

3. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 года № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». — URL: <http://www.consultant.ru>. — Последнее посещение сайта 28.09.2014.

4. Доклад ВОЗ о глобальной ситуации по проблемам неинфекционных заболеваний. Анализ глобального бремени неинфекционных болезней, их факторов риска и детерминантов. — Женева: ВОЗ, 2011. — 176 с.

5. Авдеева М. В., Лобзин Ю. В., Лучкевич В. С. Актуальность совершенствования профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи // Врач. — 2013. — № 11. — С. 83–85.

6. Алексеенко С. Н., Авдеева М. Г., Бабичева О. В. Оценка осведомленности врачей первичного звена здравоохранения в вопросах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Социальные аспекты здоровья населения. — 2013. — Т. 30. — № 2. — <http://elibrary.ru/item.asp?id=18953654>. — Последнее посещение сайта 20.06.2014.

7. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10. — № 6. — С. 1–64.

8. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56. — № 25. — P. 2182–2199.

9. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМедА, 2011. — 318 с.

### Информация об авторах:

Авдеева Марина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Лучкевич Владимир Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Лобзин Юрий Владимирович — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: [lensk69@mail.ru](mailto:lensk69@mail.ru)

удк 616.728.3-003.84:615.27

## ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Н. В. Васькова<sup>1</sup>, О. М. Лесняк<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия

## HYALURONIC ACID IN TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

N. V. Vaskova<sup>1</sup>, O. M. Lesnyak<sup>2</sup><sup>1</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Н. В. Васькова, О. М. Лесняк, 2014 г.

Остеоартроз представляет важную медико-социальную проблему. Частота остеоартроза в российской популяции составляет 13% среди взрослого населения. Коленные и тазобедренные суставы поражаются наиболее часто — в 68% случаев. Терапия остеоартроза включает немедикаментозные и медикаментозные методы с учетом индивидуальных особенностей пациента. В последние годы широкое применение при остеоартрозе коленных суставов нашли препараты гиалуроновой кислоты. Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты эффективнее плацебо, не уступают традиционным методам лечения и могут быть использованы в качестве симптоматической терапии при гонартрозе. Лечение препаратами гиалуроновой кислоты приводит к уменьшению боли и улучшению функции, показано пациентам с остеоартрозом коленных суставов I–III рентгенологических стадий, в возрасте до 65 лет, с болевым синдромом, не купирующимся на фоне терапии немедикаментозными средствами и простыми анальгетиками, и имеющим противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Препараты гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы имеют сопоставимую эффективность. Переносимость терапии удовлетворительная, повторные курсы не увеличивают риск побочных явлений.

**Ключевые слова:** остеоартроз, коленный сустав, гиалуроновая кислота.

Osteoarthritis is an important medical and social problem. Osteoarthritis affects 13% of the adult population in Russia. Knee and hip joints are affected most frequently. Osteoarthritis therapy includes nonpharmacologic and pharmacologic methods. Hyaluronic acid is widely used in the treatment of osteoarthritis in recent years. Intra-articular injections of hyaluronic acid more effective than placebo, are not inferior to traditional treatments and can be used as a symptomatic treatment of OA. Local therapy with hyaluronic acid well tolerated, reduces pain and improves function. Intra-articular injections of hyaluronic acid used in patients with knee OA stages I–III, less than 65 years of age, in patients who do not respond adequately to conventional therapy or with contraindications to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Hyaluronic acid preparations of different molecular weight are of comparable effectiveness. Repeated courses do not increase the risk of side effects.

**Keywords:** osteoarthritis, knee, hyaluronic acid.

Остеоартроз, по определению экспертов ВОЗ (1995), — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, приводящих к изменениям дегенеративного характера в первую очередь в суставном хряще, а также к повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, суставной капсулы, связок и периартикулярных мышц. Остеоартроз представляет большую медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваемости, хроническим характером течения, высоким процентом инвалидизации пациентов. Результаты национальной программы «Социальная значимость и экономические последствия ревма-

тических заболеваний» продемонстрировали высокую распространенность остеоартроза в России: 13 300 на 100 000 взрослого населения. Из них пациенты с поражением коленных и/или тазобедренных суставов составляют 68% [1]. По данным официальной статистики, болезни опорно-двигательного аппарата как причина первичного выхода на инвалидность в России занимают третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и новообразований (Российский статистический ежегодник, 2012).

**Основные методы лечения остеоартроза.** Остеоартроз, имея медленно-прогрессирующее те-

чение, сопровождается болью и функциональными нарушениями, особенно при поражении суставов нижних конечностей. Основной целью лечения является модификация именно этих показателей. Современный подход к терапии остеоартроза предполагает использование комплекса немедикаментозных (обучающие программы, физические упражнения, программы по снижению веса, физиотерапевтические методы, ортопедические приспособления) и медикаментозных методов с учетом индивидуальных особенностей пациента [2–4]. Медикаментозная терапия включает анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидов (ГКС), симптоматические препараты медленного действия (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения авокадо-сои, дицерин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения). Несмотря на то что в настоящее время нет строгих доказательств структурно-модифицирующего эффекта препаратов медленного действия, в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах доказана их эффективность в отношении уменьшения боли при остеоартрозе коленных суставов при небольшом количестве неблагоприятных реакций. Международные профессиональные ассоциации ревматологов и ортопедов также указывают на наличие определенного симптоматического эффекта препаратов этой группы (ACR, 2000; ACR, 2012; OARSI, 2008; OARSI, 2010; EULAR, 2003).

Что касается глюкокортикостероидов, их внутрисуставное и периартикулярное введение имеет выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффекты при остеоартрозе коленных суставов, однако продолжительность их действия кратковременна (в среднем 6 недель) [5]. Показаниями для внутрисуставного введения ГКС при остеоартрозе являются реактивный синовит и поражение околоуставных мягких тканей (теносиновиты, энтезиты, бурситы). Локальная терапия ГКС противопоказана при наличии местной и системной инфекции, выраженном околоуставном остеопорозе, чрессуставном переломе и асептическом некрозе составляющих сустав эпифизов костей.

В последние годы широкое применение при остеоартрозе нашли препараты гиалуроновой кислоты, одним из преимуществ которых является минимальный риск системных побочных эффектов. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) рекомендуют использовать внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты для уменьшения боли и улучшения функции коленных суставов у пациентов, не отвечающих на нефармакологические методы лечения и простые анальгетики (ацетаминофен), а также при непереносимости или наличии противопоказаний к

терапии НПВС (ACR, 2012).

Существуют препараты гиалуроновой кислоты линейной формы и производные с перекрестно-сшитыми молекулами (гиланы). Последние имеют высокую вязкость за счет высокой молекулярной массы (6000–7000 кДа), период полувыведения 1,5–9 дней. К ним относится синвиск (Hylan G-F 20). Наиболее широко представлены производные гиалуроновой кислоты с линейной структурой молекулы (молекулярная масса 500–5000 кДа, период полувыведения 17 часов). К ним относятся препараты, полученные из петушиных гребешков («Гиалган»), путем длительной бактериальной ферментации («Остенил», «Ферматрон», «Синокром», «Синокром-форте», «Гоу-он», «Суплазин», «Гиалюкс», «Русвиск» и др.) и произведенные по технологии NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid) — стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения («Дьюралан»). Препараты гиалуроновой кислоты с линейной структурой различаются молекулярным весом, концентрацией и количеством введений на курс лечения (от 1 до 5).

Курсовая стоимость лечения препаратами гиалуроновой кислоты достаточно высока, в связи с чем необходимы реальные доказательства их эффективности, а также оптимизация подбора кандидатов для данной терапии.

**Физиологические эффекты гиалуроновой кислоты.** Гиалуроновая кислота представляет собой цепь дисахаридов, состоящих из глюконовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Средняя молекулярная масса молекулы гиалуроновой кислоты, содержащейся в синовиальной жидкости у человека, составляет 3140 кДа [6]. Нити гиалуроновой кислоты соединены посредством связующих белковых молекул с комплексами протеогликанов (агреканов), состоящих из хондроитин сульфата, глюкозамин сульфата и кератан сульфата. Комплексы гиалуроновой кислоты и агреканов представляют основной вид макромолекул хрящевого матрикса, заключенных в коллагеновую сеть. Они имеют отрицательный заряд и притягивают положительно заряженные молекулы и ионы, повышают осмолярность хряща, обеспечивая его эластичные свойства, упругость, устойчивость к компрессии. Гиалуроновая кислота также является главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за ее вязкость, действует как смазка при скользящих движениях и как амортизатор при осевых нагрузках [7, 8].

При остеоартрозе происходит разрушение протеогликанов, а также снижение их синтеза хондроцитами, уменьшение размеров и концентрации молекул гиалуроновой кислоты, что приводит к разрушению коллагеновой сети и в целом к дегенерации хрящевого матрикса [9]. Идея использования гиалуроновой кислоты в качестве вязкоэластичного эндопротеза принадлежит Балаш (Balasz)

и его коллегам. В 1974 г. они обосновали ее значение для улучшения функции сустава, а в 1985 г. опубликовали дальнейшие исследования по лечению остеоартроза [10]. В 1986 г. был введен термин «гиалуроновая кислота» или «гиалуронат». Так как время пребывания введенной в сустав гиалуроновой кислоты невелико (в среднем период полувыведения составляет 17 часов), в дальнейшем было высказано предположение, что гиалуроновая кислота, возможно, имеет и другие физиологические механизмы действия, обеспечивающие более длительную ее эффективность [7, 11]. Исследования *in vitro*, испытания на животных и на экспериментальных моделях продемонстрировали противовоспалительный и анальгетический эффекты экзогенного гиалуроната. Молекулы гиалуроновой кислоты снижают концентрацию провоспалительных медиаторов (матриксных металлопротеиназ, интерлейкинов, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , простагландинов, оксида азота), влияют на функциональную активность иммунных клеток (лимфоцитов и макрофагов) [7, 12, 13]. Гиалуронат оказывает анальгетический эффект за счет прямого влияния на ноцицепторы и опосредованно, подавляя синтез брадикинина и других медиаторов боли [14, 15]. Кроме того, экзогенно введенный гиалуронат повышает синтез протеогликанов и эндогенной гиалуроновой кислоты, взаимодействуя с рецепторами CD44 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [16, 17]. Некоторые эффекты гиалуроновой кислоты находятся в зависимости от ее молекулярной массы. Препараты с высокой молекулярной массой в большей степени стимулируют образование собственной гиалуроновой кислоты, связываясь с большим количеством рецепторов CD44 [16], и оказывают более выраженный противовоспалительный эффект за счет адсорбции на своих крупных молекулах ряда медиаторов воспаления, включая цитокины [8].

**Клиническая эффективность препаратов гиалуроновой кислоты.** Несмотря на то что большинство исследований *in vitro* и испытаний на животных продемонстрировали положительное влияние гиалуроновой кислоты на патологический процесс при остеоартрозе, наиболее достоверную и полную информацию об эффективности терапии с использованием препаратов этой группы предоставляют систематические обзоры и метаанализы, обобщающие результаты РКИ. Ранние метаанализы продемонстрировали противоречивые данные. В одном из них, опубликованном в 2004 г. [18], проанализированы 20 РКИ с участием 1647 пациентов. Авторы отметили значительное улучшение показателей боли и функции при лечении препаратами гиалуроновой кислоты по сравнению с плацебо. Похожие данные были получены в Кокрановском систематическом обзоре в 2006 г. [5]. По результатам анализа через 3 месяца терапии в группе гиалуроновой кислоты отмечено снижение боли на 28–54% и улучшение функ-

ции на 9–32% по сравнению с исходными данными, продемонстрированы статистически значимые различия с группой плацебо. Напротив, Н. L. Grace (2003), J. Arrich (2005) и А. W. Rutjes (2012) отметили незначительный эффект, сравнимый с плацебо [19–21].

В один из последних метаанализов было включено 89 РКИ с 1966 по 2012 г. (12 667 пациентов) [21]. 18 крупномасштабных ослепленных РКИ (5094 пациента) продемонстрировали отсутствие клинической эффективности {размер эффекта  $-0,11$  [95% ДИ от  $-0,18$  до  $-0,04$ ]}, а 71 РКИ (9617 пациентов) показали, что терапия с использованием препаратов гиалуроновой кислоты умеренно статистически значимо уменьшает боль, связанную с остеоартрозом {размер эффекта  $-0,37$  [95% ДИ от  $-0,46$  до  $-0,28$ ]}. Таким образом, симптоматический эффект у данной группы препаратов есть.

Несмотря на противоречивость данных об эффективности терапии препаратами гиалуроновой кислоты, большинство исследователей отмечают, что они выигрывают в сравнении с ГКС в продолжительности действия, хотя имеют более отсроченное начало наступления эффекта, а в сравнении с НПВС — в меньшей частоте системных нежелательных явлений [22–24].

Продолжительность клинического эффекта внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты в отношении уменьшения боли и улучшения функции варьирует, по мнению разных авторов, от 5 до 13 недель [5, 25], а по некоторым данным — до 24 недель и более [26, 27]. При повторных курсах инъекций гиалуроновой кислоты продолжительность клинического эффекта может сохраняться до 1 года [28].

Многими авторами осуществлялись попытки сравнить эффективность различных по молекулярному весу продуктов гиалуроновой кислоты. Большинство ранних метаанализов, где проводилось не прямое сравнение различных продуктов гиалуроната, показало большую эффективность гиаланов по сравнению с низкомолекулярными препаратами [18, 19]. Однако опубликованный в 2007 г. S. Reichenbach и соавт. метаанализ 13 прямых сравнительных РКИ с участием 2085 пациентов продемонстрировал лишь малое преимущество гиалана — размер эффекта составил  $0,27$  [95% ДИ от  $0,55$  до  $0,01$ ] [29].

Недавно проведенное нами в Уральском государственном медицинском университете двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование показало эффективность препаратов гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы. 50 амбулаторных пациентов в возрасте 45–75 лет с остеоартрозом коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну и Лоуренсу и болевым синдромом при движении более 40 мм по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) были рандомизированы в 2 группы. 25 пациентов основной группы (русвикс, мол. масса 3500 кДа) и 25 пациентов контроль-

ной группы (остенил, мол. масса 1200–1400 кДа) получили курс из 3 внутрисуставных инъекций. Через 1, 6, 10 и 22 недели после последней инъекции определялись динамика индекса WOMAC (WOMAC OSTEOARTHRITIS INDEX), боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), эффективность терапии, оцениваемая пациентом, а также индекс эффективности терапии OMERACT–OARSI. Обе группы больных исходно были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. Через 1 неделю после окончания терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC: в группе русвиска он снизился на 63% и в группе остенила на 60%. Положительная динамика сохранялась через 6, 10 и 22 недели. Статистической значимости различий между группами не было. Интенсивность боли при движении через неделю после окончания терапии в группе русвиска уменьшилась на 67%: с 52 до 17 мм ( $p = 0,005$ ), в группе остенила — на 55%: с 56 до 25 мм ( $p = 0,005$ ). Максимальный анальгетический эффект наблюдался на 10-й неделе и сохранялся до 22-й недели. Пациенты, получившие русвиск, продемонстрировали снижение интенсивности боли в покое начиная с 1-й недели, длившееся до конца периода наблюдения, тогда как в группе лечения остенилом достоверное улучшение наблюдалось только с 6-й по 10-ю неделю после курса терапии, а на 1-й и 22-й неделях изменения не были статистически значимыми ( $p = 0,15$  и  $0,06$  соответственно). При оценке эффективности терапии пациентом через 1 неделю в группе русвиска ответ «значительное улучшение» и «улучшение» дал 21 больной (84%), что выше, хотя не статистически значимо, чем в группе остенила, — 14 больных (56%). Через 6, 10, и 22 недели различий между группами не наблюдалось. Анализ по критерию OMERACT–OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в обеих группах: 84% в группе русвиска и 64% в группе остенила через 1 неделю, 80 и 68% — через 10 недель, 76 и 72% — через 22 недели соответственно.

Полученные нами данные подтверждают положительное влияние локальной терапии препаратами «Русвиск» и «Остенил» на симптомы остеоартроза коленного сустава. Некоторые преимущества отмечены у препарата с большим молекулярным весом в отношении времени наступления и продолжительности снижения интенсивности боли в покое, а также при общей оценке терапии пациентом.

**Безопасность и переносимость препаратов гиалуроновой кислоты.** Переносимость терапии препаратами гиалуроновой кислоты в целом признана удовлетворительной. По данным разных авторов, частота нежелательных явлений составляет от 2 до 8% случаев. К наиболее частым нежелательным реакциям относятся боль в месте инъекции, покраснение или отек в области сустава,

ограничение подвижности сустава, в исключительных случаях — псевдосептический артрит [30, 31]. Перекрестно-сшитые препараты могут ассоциироваться с немного большим количеством побочных эффектов и более серьезными по тяжести осложнениями [23]. Исследователи отмечают отсутствие роста числа побочных эффектов с увеличением количества циклов терапии высоко- и низкомолекулярными препаратами [28, 32].

В нашем исследовании в группе русвиска 64%, а в группе остенила 72% пациентов имели одну или более нежелательные реакции, большую часть которых составляла кратковременная боль в месте инъекции (до 24 часов) — в 50% случаев в каждой группе. Остальные пациенты отмечали ощущение распирания в суставе, боль, длящаяся до 6 суток. Небольшое количество синовиальной жидкости (до 5 мл) при повторных инъекциях получено у 5 больных (20%) в группе русвиска и у 2 больных (8%) в группе остенила.

Таким образом, на основании накопленных данных можно сделать вывод, что внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты эффективнее плацебо влияют на показатели боли и функции при остеоартрозе коленных суставов. По своей эффективности они не уступают традиционным методам лечения и могут быть использованы в качестве симптоматической терапии при гонартрозе.

При выборе препарата для локальной терапии остеоартроза нужно помнить, что внутрисуставные инъекции могут назначаться в комбинации с системными методами лечения или в качестве монотерапии при отсутствии эффекта от немедикаментозной и медикаментозной терапии, а также при наличии противопоказаний к применению простых анальгетиков и НПВС.

Лечение препаратами гиалуроновой кислоты в первую очередь показано пациентам в возрасте до 65 лет с остеоартрозом коленных суставов I–III рентгенологических стадий с болью в колене. Повторные циклы лечения могут проводиться по требованию в зависимости от длительности эффекта с интервалом 6–12 месяцев. Введение препаратов гиалуроновой кислоты осуществляется ревматологами, хирургами, травматологами, врачами общей практики, прошедшими специальное обучение технике артроцентеза.

Не рекомендуется применять препараты гиалуроновой кислоты при наличии признаков синовита, кожной инфекции вблизи от места инъекции, пациентам, принимающим антикоагулянты, а также беременным и кормящим женщинам и детям до 18 лет. Переносимость терапии удовлетворительная, повторные курсы не увеличивают риск побочных явлений. Препараты гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы имеют сопоставимую эффективность и могут назначаться в рекомендованном производителем режиме.



## Литература

1. Галушко Е. А., Большакова Т. Ю., Виноградова И. Б., Иванова О. Н., Лесняк О. М. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 1. — С. 1–17.
2. Ringdahl E., Pandit S. Treatment of Knee Osteoarthritis // *Am. Fam. Physician.* — 2011. — Vol. 83. — № 11. — P. 1287–1292.
3. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 85. — № 1. — P. 49–56.
4. Diehl P., Gerdesmeyer L., Schauwecker J., Kreuz P. C., Gollwitzer H., Tischer T. Conservative therapy of osteoarthritis // *Orthopade.* — 2013. — Vol. 42. — № 2. — P. 125–139.
5. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 19. — № 2. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625635>. — Последнее посещение сайта 20.10.2014.
6. Saari H. Oxygen derived free radicals and synovial fluid hyaluronate // *Ann. Rheum. Dis.* — 1991. — Vol. 50. — P. 389–396.
7. Lary W. Moreland. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5. — № 2. — P. 54–67.
8. Moskowitz R. W., Kelly M. A., Lewallen D. G. Understanding osteoarthritis of the knee-causes and effects // *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* — 2004. — Vol. 33. — № 2. — P. 5–9.
9. Tehranzadeh J., Booya F., Root J. Cartilage metabolism in osteoarthritis and the influence of viscosupplementation and steroid: a review // *Acta Radiol.* — 2005. — Vol. 46. — № 3. — P. 288–296.
10. Balazs E. A. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results // *Surg. Technol. Int.* — 2004. — Vol. 12. — P. 278–289.
11. Watterson J. R., Esdaile J. M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2000. — Vol. 8. — № 5. — P. 277–284.
12. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid // *J. Orthop. Sci.* — 2010. — Vol. 15. — № 1. — P. 51–56.
13. Peng H., Zhou J. L., Liu S. Q. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59. — № 7. — P. 519–530.
14. Gomis A., Pawlak M., Balazs E. A. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — № 1. — P. 314–326.
15. Boettger M. K., Kümmel D., Harrison A. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — № 4. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239347>. — Последнее посещение сайта 21.10.2014.
16. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Long term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33. — № 5. — P. 946–950.
17. Zhang F. J., Gao S. G., Cheng L. The effect of hyaluronic acid on osteopontin and CD44 mRNA of fibroblast-like synoviocytes in patients with osteoarthritis of the knee // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33. — № 1. — P. 79–83.
18. Wang C. T., Lin J., Chang C. J., Lin Y. T., Hou S. M. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Bone Joint. Surg. Am.* — 2004. — Vol. 86. — № 3. — P. 538–545.
19. Lo G. H., LaValley M., McAlindon T., Felson D. T. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. A Meta-analysis // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — № 23. — P. 3115–3121.
20. Arrich J., Piribauer F., Mad P., Schmid D., Klaushofer K., Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* — 2005. — Vol. 172. — № 8. — P. 1039–1043.
21. Rutjes A. W., Jüni P., Da Costa B. R., Trelle S., Nüesch E., Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis // *Annals of Internal Medicine.* — 2012. — Vol. 157. — № 3. — P. 180–191.
22. Bannuru R. R., Natov N. S., Obadan I. E., Price L. L., Schmid C. H., McAlindon T. E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61. — № 12. — P. 1704–1711.

23. *Gigantea A., Callegari L.* The role of intraarticular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis // *Rheumatology International*. — 2010. — Vol. 31. — № 4. — P. 427–444.
24. *Pérez-Serna A. G., Negrete-Corona J., Chávez-Hinojosa E., López-Mariscal C.* Effectiveness of sodium hyaluronate in patients with gonarthrosis: randomized comparative study // *Acta Ortop. Mex.* — 2011. — Vol. 25. — № 4. — P. 208–215.
25. *Strand V., Baraf H. S., Lavin P. T., Lim S., Hosokawa H.* A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2012. — Vol. 20. — № 5. — P. 350–356.
26. *Huang T. L., Chang C. C., Lee C. H., Chen S. C., Lai C. H., Tsai C. L.* Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population // *BMC Musculoskelet Disord*. — 2011. — Vol. 12. — P. 221.
27. *Palmieri B., Rottigni V., Iannitti T.* Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2013. — Vol. 7. — P. 7–12.
28. *Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E.* A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — № 11. — P. 1957–1962.
29. *Reichenbach S., Blank S., Rutjes A. W.* Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 57. — № 8. — P. 1410–1418.
30. *Theiler R., Bruhlmann P.* Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of the knee osteoarthritis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — № 11. — P. 1727–1733.
31. *Kemper F., Gebhardt U., Meng T., Murray C.* Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — № 8. — P. 1261–1269.
32. *Webber T. A., Webber A. E., Matzkin E.* Rate of adverse reactions to more than 1 series of viscosupplementation // *Orthopedics*. — 2012. — Vol. 35. — № 4. — P. 514–519.

### Информация об авторах:

**Васькова Надежда Владимировна** — аспирант ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Лесняк Ольга Михайловна** — д. м. н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: [vicom@ru66.ru](mailto:vicom@ru66.ru)

УДК 616.441:616.89

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю. В. Сеницына<sup>1</sup>, С. М. Котова<sup>1</sup>, В. А. Точилов<sup>2</sup>, Ф. К. Хетагурова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## PSYCHOEMOTIONAL STATUS FEATURES IN PATIENTS WITH THYROID GLAND PATHOLOGY

J. V. Sinitsina<sup>1</sup>, S. M. Kotova<sup>1</sup>, V. A. Tochilov<sup>2</sup>, F. K. Khetagurova<sup>1</sup><sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

© Ю. В. Сеницына, С. М. Котова, В. А. Точилов, Ф. К. Хетагурова, 2014 г.

Известно, что нарушение функции щитовидной железы может значительно влиять как на центральную, так и на периферическую нервную систему. При гипертиреозе поражение нервной системы связано с токсическим действием гормонов щитовидной железы, ускорением метаболизма и повышением чувствительности к катехоламинам. Это проявляется эмоциональной лабильностью, то есть быстрым переходом от слез к эйфории. Одной из причин развития психических нарушений при гипотиреозе является гипотиреоидная энцефалопатия. При этом могут развиваться аффективные синдромы: депрессивный или маниакальный, происходит угнетение когнитивных процессов. Органическое поражение представлено деменцией. Многочисленные исследования указывают, что, несмотря на достижение эутиреоза, у пациентов могут в той или иной мере сохраняться нарушения когнитивных функций и аффективные расстройства.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, тиреотоксикоз, энцефалопатия, депрессия, астенический синдром, эмоциональная лабильность, когнитивные нарушения, панические атаки, деменция.

It is now well known that thyroid gland disorder (both excess and lack of thyroid hormones) may significantly influenced mental status, including emotions and cognition. Both central and peripheral nervous systems are affected. In hyperthyroidism nervous system lesion is associated with thyroid hormone toxic effect, metabolism increase and increased sensitivity to catecholamines. This state is manifested in emotional lability, quick transition from depression to euphoria. Different kinds of phobias and panic states may occur. Psychic disorders in hypothyroidism are the result of hypothyroid encephalopathy. Cognitive processes are hindered. Psychiatric diseases following the type of depression and paranoia may occur. In severe hypothyroidism exogenous organic psychosis may develop. And despite all the achievements of euthyrosis patients may continue to have disorders of cognitive functions and emotional-affective distresses.

**Keywords:** hypothyroidism, thyrotoxicosis, encephopathy, depression, asthenosphere syndrome, emotional lability, cognitive disorders, panic attacks, dementia.

Связь между функцией щитовидной железы и психическими расстройствами, особенно расстройствами настроения, описана более 200 лет назад. С. Н. Parry в 1825 г. сообщил об увеличении уровня невротизации при нарушении функции щитовидной железы. В 1873 г. W. W. Gull показал связь между психозом и микседемой [1], а в 1949 г. R. Asher ввел термин «микседематозное безумие» («mucroedematous madness») для описания психического состояния лиц с гипотиреозом [2]. Нарушения функции щитовидной железы, как правило, сопровождаются психоневрологическими сдвигами [3]. Их высокая частота связана с нарушением секреции тиреоидных гормонов, что оказывает патологическое влияние на гипоталамус и кору

головного мозга, так как отмечено участие гормонов щитовидной железы в синтезе белков нервной системы, синаптогенезе, нейрональной дифференцировке [4, 5]. У большей части пациентов выявляются хотя бы незначительные эмоционально-волевые, когнитивные и аффективные расстройства [6].

**Психические нарушения при гипертиреозе (тиреотоксикозе).** При гипертиреозе поражение центральной нервной системы (ЦНС) возникает столь часто, что уже в XIX — начале XX в. тиреотоксикоз получил название «тиреоневроз» или «нейротиреоз» [7]. Дальнейшие исследования показали, что в патологический процесс также вовлекаются и периферические отделы нервной системы.

В развитии невротических симптомов при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) значительную роль играют неполноценные энергетические процессы в нейронах головного мозга, так как тиреоидные гормоны, ускоряя метаболизм, требуют большего, чем в норме, потребления глюкозы тканью мозга и приводят к относительному дефициту энергообмена [3]. Психические нарушения связаны с токсическим действием тиреоидных гормонов на ЦНС и повышением чувствительности нервной ткани к катехоламинам (адреналину и норадреналину) [5, 8, 9].

Анализ взаимосвязи тиреотоксикоза и психических расстройств вызывает значительные трудности, поскольку нет четкой корреляции между выраженностью клинической картины психоэмоциональных нарушений и гормональных изменений [10]. Кроме того, тиреотоксикоз может быть локальным, то есть вызванным повышением чувствительности тканей, прежде всего нервной системы, к тиреоидным гормонам, а не их избыточной продукцией [11].

На ранних стадиях заболевания на первый план выходит невротоподобная симптоматика. Одним из наиболее часто встречающихся синдромов является астенический синдром — сочетание повышенной утомляемости с эмоциональной лабильностью, нарушениями сна и вегетативными симптомами [3].

При эмоциональной неустойчивости пациенты предъявляют характерные жалобы на раздражительность, вспыльчивость, вплоть до вспышек гнева (после которых усиливается астения), возбудимость, плаксивость (как правило, слезы вызывают и радостные, и неприятные события), обидчивость. Жалобы могут сопровождаться слезами, иногда носят театральный характер. Чем больше врач расспрашивает пациента, тем ярче они описываются. Часто наблюдается излишняя двигательная активность: больные суетливы, непоседливы, постоянно меняют позу [12,13].

Интеллектуальная деятельность становится малопродуктивной в связи с повышенной утомляемостью и быстрой истощаемостью нервной системы [8]. Больные не способны к сосредоточению внимания (особенно тяжело эти проявления выражены у детей). Отмечаются трудности в подборе правильных фраз, хотя внешних признаков двигательной и ассоциативной заторможенности пациенты не проявляют [3, 8, 12].

Нарушения сна бывают практически у всех больных в виде плохого засыпания, поверхностного сна, тревожных сновидений, раннего пробуждения, отсутствия чувства отдыха после сна. В результате бессонницы и мышечной слабости развивается чувство постоянной усталости.

Часты жалобы на гиперестезию — снижение порога переносимости сильных раздражителей (шум, перепады атмосферного давления, яркий свет и др.).

Также на фоне астении отмечаются обсессивные проявления: навязчивые сомнения, действия, навязчивые страхи (фобии) [14].

Чаще всего встречается кардиофобия — страх смерти от болезни сердца, сопровождающийся постоянным подсчетом пульса, измерением АД. С кардиофобией тесно связаны: клаустрофобия — немотивированный страх закрытых помещений, особенно при нахождении в лифте или транспорте, и агорафобия (боязнь открытых пространств) (Bakker A. et al., 1994). Часто выявляются социофобии различной степени выраженности: страх публичных выступлений, страх общества людей и другие. При этом пациенты стараются преодолеть страх, отдают себе отчет в неправильности своего поведения и признают, что «умом понимают, что нет ничего серьезного» [3].

На фоне физической или, что чаще, психоэмоциональной нагрузки могут возникнуть так называемые панические атаки — кратковременные эпизоды вегетативных нарушений с симпатической окраской: учащенный пульс, повышенное АД, бледность кожных покровов, сухость во рту, «гусиная кожа», ознобоподобное состояние, зябкость конечностей. Они сопровождаются тяжелыми переживаниями: немотивированным страхом, опасениями за свою жизнь, страхом смерти. Подобное состояние длится от нескольких минут до получаса. Отмечается следующая особенность: по мере прогрессирования тиреотоксикоза кризовые вегетативные симптомы становятся менее яркими, теряют остроту, сменяясь поражениями внутренних органов [3, 8].

Даже при выраженном тиреотоксикозе депрессии встречаются не всегда. Помимо этого, депрессивные расстройства могут сами вызывать изменения тиреоидного статуса [10, 15–17]. Ряд исследований выявил у пациентов с тиреотоксикозом более высокие баллы по шкале депрессии и тревоги по сравнению с эутиреоидными пациентами [14, 17].

На данный момент отсутствуют четкие представления о клинических особенностях депрессии при тиреотоксикозе. Некоторые исследователи отмечают как основной аффект витальной тоски, другие считают доминирующей тревогу [14], третьи предполагают наличие дисфории [12] и апатии [15]. К. Д. Нерр наблюдал у лиц пожилого возраста «апатический тиреотоксикоз», дебютирующий апатией, депрессией, сомноленцией при отсутствии признаков тиреотоксикоза [17]. Депрессия с доминированием апатического аффекта и снижение энергетического потенциала у больных сопровождается достоверным снижением уровня свободного тироксина ( $T_4$ ), в то время как для тревожной депрессии характерен более высокий его уровень. А. Е. Бобров и др. выделяют 3 синдрома при диффузном токсическом зобе: тревожно-депрессивный, астено-вегетативный и эксплозивно-дисфорический. Развитие этих синдромов авторы

связывают с усилением метаболизма в ткани мозга [10]. В исследовании группы больных с тиреотоксикозом, проведенном Е. А. Григорьевой и Е. А. Павловой (2010), у пациентов был обнаружен лабильный уровень депрессии, колеблющийся от легкого до умеренного в течение нескольких суток или даже часов. Больные отмечали плохое настроение, которое описывали как грусть, печаль, чувство тоски. На этом фоне возникали эпизоды тревоги и раздражительности, причем тревога была неоднородной, у части пациентов носила алекситимический характер («много чувств — мало слов»). Большая часть пациентов отмечала утяжеление депрессии в вечернее время на фоне утомления. При утомлении и волнении возникали головные боли, локализовавшиеся в лобно-височных областях либо диффузно. Боли сопровождались невозможностью расслабиться, чувством напряжения. Суицидальные идеи наблюдались редко. Больным была присуща эмоциональная ригидность, они жаловались на невозможность испытывать положительные эмоции [18].

Некоторые авторы, изучая связь ДТЗ с длительным напряжением, страхом, психическими переживаниями, видят в этом общность их патогенеза [3].

Исследуя почву, на которой развивается психическая патология, писали о наличии так называемой «тиреоидной конституции» (Юдин Т. И., 1926), «психопатологической наследственности» (Bleuer M., 1954) [19]. Многие авторы отмечают образование «порочного круга», когда сформированные характеристики личности утяжеляют течение заболевания, а болезнь влияет на личностные особенности [8, 20]. Исследователи также считают, что конкретные индивидуальные особенности личности представляют собой факторы риска для развития ДТЗ, а типологические особенности личности влияют на характер течения заболевания (например, способствуют развитию тиреотоксической кардиомиопатии или офтальмопатии [21]).

Тяжелые психические нарушения встречаются редко, только в случае тяжелого тиреотоксикоза. Здесь они могут достигать уровня выраженного психотического или депрессивного расстройства с последующим формированием апатико-абулического синдрома. В редких случаях развивается деменция [3, 22].

#### **Психические нарушения при гипотиреозе.**

Психические нарушения являются постоянным спутником сниженной функции щитовидной железы и занимают значительное место в клинической картине гипотиреоза, что во многом определяет своеобразие клинической картины. Эти нарушения нарастают по мере прогрессирования гипотиреоза [23]. Важными факторами, способствующими развитию психоэмоциональных и когнитивных нарушений при первичном гипотиреозе, являются метаболические, дисгормональные расстройства [24], а также дисрегуляция вегетативной нервной системы [25].

На фоне гипотиреоза может развиваться несколько психопатологических и неврологических синдромов. Для обозначения разнообразных проявлений гипотиреоза уместно использовать термин «маски гипотиреоза» [26–28].

Заторможенность и вялость являются привычными для пациентов со сниженной функцией щитовидной железы. Но при этом могут появляться приступы, сходные с паническими атаками, характерными для тиреотоксикоза. Эти пароксизмальные состояния возникают самостоятельно либо на фоне психоэмоциональной нагрузки и имеют выраженную вегетативную и эмоциональную окраску. Для них характерна стереотипность, они обычно развиваются в одно и то же время суток («по часам»), иногда в одной и той же обстановке, длятся от 1–2 до 12 ч. При них отмечаются тахикардия, повышение АД, зябкость конечностей и бледность кожных покровов. Также нередко встречаются нарушения дыхания по типу инспираторной одышки: больные предъявляют жалобы на нехватку воздуха, подолгу стоят у открытого окна. Эти состояния эмоционально окрашены, сопровождаются тревогой и страхом. Они отличаются от панических атак длительностью и стереотипностью, а также тем, что возникают на депрессивном фоне и сопровождаются ажитацией. Терапия приступов седативными, антидепрессивными и анксиолитическими препаратами обычно не приводит к желаемому эффекту [3]. У таких пациентов нарушены физиологические механизмы адаптации, в том числе и высшие адаптационные реакции, что связано с дисбалансом вегетативных регуляторных механизмов (недостаточностью симпатического тонуса и преобладанием парасимпатических влияний) и со снижением активности гормональных систем, в частности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [1].

Наиболее частыми нарушениями деятельности нервной системы у лиц с гипотиреозом являются психоневрологические расстройства, которые развиваются как результат гипотиреозной энцефалопатии. В результате угнетения анаболических и энергетических процессов в веществе мозга формируется органическое поражение нервной системы. При гипотиреозе интеллектуальные функции замедленны [29]. Пациенты аспонтанны, часто наблюдаются дефекты памяти (в частности, уменьшение объема кратковременной памяти), снижение внимания. Обычны постоянная сонливость и вялость [30]. Больные с трудом анализируют происходящие события [1]. У лиц пожилого возраста нередко развивается деменция, которую часто интерпретируют как старческое слабоумие [31]. Она отличается от истинной деменции обратимостью при назначении заместительной терапии препаратами тироксина [32].

Пациенты часто отмечают головные боли. Гипоксия мозга, вызванная ухудшением его кровоснабжения, приводит к появлению судорожных припадков и состояний нарушенного сознания.

С прогрессированием заболевания наблюдается удлинение продолжительности припадков, а нарушения сознания достигают степени сопора и даже комы [33].

Телодвижения у пациентов с гипотиреозом замедленные и неловкие, может развиваться мозжечковая атаксия. Сухожильные рефлексы часто замедлены, в частности, за счет фазы расслабления и характеризуются как заторможенные. Это связано со снижением скорости мышечных сокращений, а не с ухудшением проведения нервного импульса [8, 34, 35].

Нередки случаи развития депрессивных расстройств [36, 37]. Описаны случаи депрессии, сопровождающейся приступами возбуждения (острый гипотиреоидный психоз) [6]. При длительно существующем, тяжелом гипотиреозе наблюдались затяжные органические психозы, в том числе с судорожными припадками [38, 39].

Клиническая картина психических нарушений при разных формах гипотиреоза различается. Так, гипотиреоз, возникший на фоне аутоиммунного тиреоидита, характеризуется преобладанием эмоциональных нарушений, а при гипотиреозе после операции преобладают когнитивные расстройства [1, 35].

Что касается гендерных различий, то отмечено, что у мужчин достоверно чаще встречаются расстройства личности и поведения, а у женщин — преимущественно невротические и депрессивные расстройства [3].

**Психические нарушения при субклиническом гипотиреозе.** Многие исследователи считают, что эта проблема недостаточно изучена, тогда как по своей значимости она требует отдельного внимания.

Самые ранние проявления субклинического гипотиреоза — нарушения в эмоциональной сфере и снижение интеллектуальной деятельности.

Для таких пациентов обычны жалобы на избыточную утомляемость, слабость, особенно в утренние часы, снижение продуктивности в работе и побуждений к деятельности, неуверенность в принятии решений, головные боли, рассеянность внимания [52]. По данным психометрических тестов выявляются: снижение показателей общей, зрительной и логической памяти, а также внимания. Также наблюдаются нейромышечные нарушения (в частности, снижение рефлексов), снижение болевого порога [53]. В исследовании F. Monzani и соавт. описаны поведенческие и когнитивные расстройства у больных с субклиническим гипотиреозом [54].

Пациенты с субклиническим гипотиреозом демонстрируют повышенный уровень тревожности, истерические проявления, что отличает их от больных с эутиреозом. У них наблюдался повышенный уровень как реактивной, так и личностной тревожности и депрессивные состояния встречались достоверно чаще, чем у лиц с эутиреозом [55, 56]. При этом более чем у половины пациентов была

выявлена депрессия средней тяжести. Выраженность депрессии не зависела от возраста. T. Joffe и соавт. обнаружили, что среди пациентов с депрессией, страдающих субклиническим гипотиреозом, часто наблюдались панические атаки, что не встречалось у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. Кроме того, у этой группы пациентов эффект от лечения антидепрессантами был хуже [52].

По мнению многих исследователей, для пациентов с манифестным гипотиреозом характерны более выраженные эмоциональные расстройства, а также вегетативные нарушения и нарушения памяти, чем для пациентов с субклиническим гипотиреозом [41, 50, 57, 59]. Однако есть отдельные исследования, не обнаружившие достоверных различий между данными группами пациентов [52].

Данные о влиянии заместительной терапии левотироксином на эмоциональный статус и состояние когнитивных функций пациентов с гипотиреозом противоречивы [40, 41]. Несмотря на то что выраженность психических и неврологических нарушений на фоне терапии тиреоидными гормонами значительно снижается, клиническая практика показывает, что нарушения когнитивных функций и эмоциональной сферы могут сохраняться даже после достижения эутиреоза [42, 43]. Вследствие этого создается мнение о невозможности их полного восстановления у пациентов с гипотиреозом с помощью только лишь заместительной гормональной терапии [44–48]. Достижение уровня ТТГ менее 2,5 мМЕ/л у больных, находящихся на заместительной терапии левотироксином натрия, также не устраняет психические и эмоциональные нарушения [49–51].

Имеются сведения, что терапия левотироксином уменьшает выраженность психических изменений и улучшает качество жизни пациентов [58–62]. Но с другой стороны, при этом ряд исследований не показал снижения проявлений субклинического гипотиреоза [63, 64]. И. В. Терещенко и соавт. отметили, что на фоне приема левотироксина значительно снижался уровень реактивной тревожности, но при этом уровень личностной тревожности оставался высоким. У трети больных депрессии также не устранялись, тогда как при назначении комбинированной терапии левотироксином и лиотиронином тревожно-депрессивные расстройства были купированы в 90% случаев [52].

Для лечения аффективной патологии у пациентов с компенсированным гипотиреозом применяется психофармакотерапия, обладающая высокой эффективностью и простотой применения. Основными препаратами являются антидепрессанты и анксиолитики (транквилизаторы) [65–67]. По различным данным, эффективность психофармакотерапии составляет от 60 до 90% [41, 46, 65]. Эти показатели улучшаются при присоединении к медикаментозному лечению психотерапии (поведенческой и когнитивной) [41].

**Заключение.** Таким образом, патология функции щитовидной железы сопровождается психоэмоциональными нарушениями различной степени выраженности, которые имеют свои закономерности развития в зависимости от пола, природы и длительности заболевания. Эти психоэмоциональные расстройства могут выходить на первый план в клинической картине заболевания, поэтому их изучение является важной междисциплинарной задачей. Нормализация тиреоидного статуса, по данным многочисленных исследований, не всегда позволяет полностью устранить психо-

эмоциональные нарушения, в связи с чем необходимо выделять группы пациентов, нуждающихся в дополнительной психофармакологической терапии.

Отдельного изучения требует и проблема субклинического гипотиреоза и его влияния на психоэмоциональный статус, а также влияние заместительной терапии на когнитивные функции и эмоциональный статус, так как вопросы тактики ведения пациентов с сочетанной патологией и терапии субклинического гипотиреоза на сегодня остаются неразработанными.

## Литература

1. *D'haenen H., Boer J. A. D. and Willner P.* Biological Psychiatry. — Vol. 1. — Wiley, Chichester, UK. — 2002. — 1486 p.
2. *Asher R.* Muchoedematous madness // British Medical Journal. — Vol. 2. — № 4627. — P. 555–562.
3. *Калинин А. П., Котов С. В., Рудакова И. Г.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 488 с.
4. *Белкин А. И.* Нервно-психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы (клиника, патогенез, лечение) / Под ред. проф. А. А. Портного. — М.: Медицина, 1973. — 230 с.
5. *Смулевич А. Б.* Расстройства личности. — М.: Миа, 2007. — 189 с.
6. *Hage M. P., Azar S. T.* The link between thyroid function and depression // Journal of Thyroid Research. — 2012. — Vol. 2012. — <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2012/590648>. — Последнее посещение сайта 19.11.2014.
7. *Шерешевский Н. А.* Клиническая эндокринология. — М.: Медицина, 1957. — 307 с.
8. *Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р.* Заболевания щитовидной железы / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 392 с.
9. *Williams G. R.* Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone // Journal of Neuroendocrinology. — 2008. — Vol. 20. — № 6. — P. 784–794.
10. *Fountoulakis K. N., Jacovides A., Grammaticos P., Kaprinis G. S. and Bech P.* Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study // BMC Psychiatry. — 2004. — Vol. 4. — <http://www.biomed-central.com/1471-244X/4/6>. — Последнее посещение сайта 18.11.2014.
11. *Григорьева Е. А., Павлова Е. А.* Депрессия и тиреотоксикоз // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 20. — № 2. — С. 100–107.
12. *Бобров А. Е., Белянчикова М. А., Кобылкина А. А. и соавт.* Психические расстройства при болезни Грейвса // Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А. И. Белкина. — М. — 2004. — С. 118–120.
13. *Теммеева Л. А., Шорова М. Б.* Клинико-психологические особенности подростков с патологией щитовидной железы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2009. — Т. 53. — № 2. — С. 70–73.
14. *Dement M. M., Ozmen B., Devenci A. et al.* Depression and anxiety in hyperthyroidism // Archives of Medical Research. — 2002. — Vol. 33. — № 6. — P.552–556.
15. *Бельтиков К. В., Кочетков Я. А., Горобец Л. Н.* Особенности клинико-гормональных взаимодействий у пациентов с депрессивными расстройствами // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. — М., 2004. — С. 77–90.
16. *Mariotti S., Caturegli M., Piccolo P., Barbesino G., Pinchera A.* Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — № 3. — P. 661–669.
17. *Jacovides A., Fountoulakis K. N., Grammaticos P., Ierodiakonou C.* Difference in symptom profile between generalized anxiety disorder and anxiety secondary to hyperthyroidism // International Journal of Psychiatry in Medicine. — 2000. — Vol. 30. — №1. — P. 71–81.
18. *Григорьева Е. А., Павлова Е. А.* Тиреотоксикоз и коморбидная депрессия // Доктор.Ру. — 2010. — Т. 55. — № 4. — С. 57–60.
19. *Иванова Г. П., Горобец Л. Н.* Современные представления об особенностях клинико-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 1 // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 20. — № 4. — С. 117–124.

20. *Vjoro T.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health study of Nord Trondelag (HUNT) // *J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 143. — № 5. — P. 639–647.
21. *Хетагурова Ф. К.* Медико-психологическое обследование больных диффузным токсическим зобом // Актуальные вопросы современной медицины: Тез. докл. VI научной сессии СОГМА. — Владикавказ: СОГМА, 1997. — С. 140.
22. *Ceresini G., Lauretani F., Maggio M. et al.* Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2009. — Vol. 57. — № 1. — P. 89–93.
23. *Фадеев В. В.* Диагностика и лечение гипотиреоза // *РМЖ.* — 2004. — Т. 12. — № 9. — С. 569–572.
24. *Панченкова Л. А., Юркова Т. Е., Шелковникова М. О.* Психологический статус больных ишемической болезнью сердца с различным состоянием щитовидной железы // *Клин. геронтол.* — 2002. — Т. 8. — № 7. — С. 11–15.
25. *Мозеров С. А., Эркенова Л. Д.* Влияние соматической патологии на психическое здоровье человека // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2011. — Т. 1. — № 7 — С. 29–31.
26. *Калинин А. П., Котов С. В., Карпенко А. А.* Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // *Клиническая медицина.* — 2003. — № 10. — С. 58–62.
27. *Калинин А. П., Котов С. В.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: Медицина, 2001. — 272 с.
28. *Гусев Е. И., Бурд Г. С., Никифоров А. С.* Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. — М.: Медицина, 1999. — 880 с.
29. *Аверьянов Ю. Н.* Неврологические проявления гипотиреоза // *Неврологический журнал.* — 1996. — № 1. — С. 25–29.
30. *Петунина Н. А.* Синдром гипотиреоза // *РМЖ.* — 2005. — Т. 13. — № 6. — С. 295–301.
31. *Союстова Е. Л., Клименко Л. Л., Деев А. И., Фокин В. Ф.* Энергетический метаболизм мозга у старших возрастных групп при патологии щитовидной железы // *Клин. геронтол.* — 2008. — Т. 14. — № 7. — С. 51–56.
32. *Потемкин В. В.* Особенности клинического течения и лечения гипотиреоза у пожилых // *РМЖ.* — 2002. — № 1. — С. 50–51.
33. *Балаболкин М. И., Петунина Н. А., Левитская З. И., Хасанова Э. Р.* Летальный исход при гипотиреотидной коме // *Пробл. эндокринолог.* — 2002. — Т. 48. — № 3. — С. 40–41.
34. *Дривотинов Б. В., Клебанов М. З.* Поражение нервной системы при эндокринных болезнях. — Минск: Беларусь, 1989. — 205 с.
35. *Никанорова Т. Ю.* Неврологические и клиничко-иммунологические аспекты первичного гипотиреоза: Автореф. дис. ... к. м. н. — Иваново, 2006. — 22 с.
36. *Масалова О. О., Сапронов Н. С.* Тиреоидные гормоны и депрессия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* — 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 2–9.
37. *Van der Deure W., Appelhof B. C., Peeters R. P.* Polymorphism in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP-C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients // *Clinical Endocrinology.* — 2008. — № 69.—P. 804–811.
38. *Lee M. J., Lee H. S., Hwang J. S. et al.* A case of Hashimoto's encephalopathy presenting with seizures and psychosis // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 55. — № 3. — P. 111–113.
39. *Bocchetta A., Tamburini G., Cavolina P., Serra A., Loviselli A., Pig M.* Affective psychosis, Hashimoto's thyroiditis, and brain perfusion abnormalities: case report // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health.* — 2007. — № 3. — <http://www.highbeam.com/doc/1G1174396654.html>. — Последнее посещение сайта 18.11.2014.
40. *Davis J. D., Stern R. A., Flashman L. A.* Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2003. — Vol. 5. — № 5. — P. 384–390.
41. *Михайлова Е. Б.* Клинические и терапевтические особенности психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза // *Казанский медицинский журнал.* — 2006. — Т. 87. — № 5. — С. 349–354.
42. *Siegmund W., Spieker K., Weike A. et al.* Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2004. — Vol. 60. — № 6. — P. 750–757.
43. *Петунина Н. А., Трухина Л. В.* Болезни щитовидной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 216 с.
44. *Paulus W., Nolte K. W.* Neuropathology of Hashimoto's encephalopathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 74. — P. 1009–1015.
45. *Visser W. E., Friesema E. C. H., Jansen J. and Visser T. J.* Thyroid hormone transport in and out of cells // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* — 2008. — Vol. 2. — № 19. — P. 50–56.
46. *Русинова И. А., Смирнова Е. Н., Мудрова О. А.* Психоэмоциональный статус у пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне лечения флувоксамином // *Медицинский альманах.* — 2011. — Т. 18. — № 5. — С. 145–147.
47. *Шпрах В. В., Нефедова Е. В., Курильская Т. Е., Рунович А. А., Пивоваров Ю. И.* Влияние заместительной гормональной терапии левотироксином на состояние когнитивных функций и психоэмоциональные нарушения у больных первичным гипотиреозом // *Сибирский медицинский журнал.* — 2008. — № 3. — С. 56–60.



48. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения // Врач. — 2002. — № 7. — С. 41–43.
49. Фадеев В. В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2012. — Т. 8. — № 3. — С. 17–29.
50. Подзолков А. В., Фадеев В. В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2010. — № 6. — С. 58–68.
51. Русилова И. А., Смирнова Е. Н., Мудрова О. А. Психоэмоциональный статус пациентов с высоко- и низконормальным ТТГ // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26. — № 4. — Вып. 2. — С. 183–185.
52. Терещенко И. В., Каюшева Н. В. Субклинический гипотиреоз и психические нарушения у больных аутоиммунным тиреоидитом // Психофармакология и биологическая наркологию. — 2008. — Т. 8. — № 1. — С. 2378–2378.
53. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526–534.
54. Monzani F., Caraccio N., Kozakowa M. et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — № 5. — P. 2099–2106.
55. Biondi B., Cooper D. C. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction // Endocrine Reviews. — 2008. — Vol. 29 — № 1. — P. 76–131.
56. Ребров Б. А., Благодаренко А. Б., Реброва О. А. Диагностика и лечение субклинической тиреоидной дисфункции // Международный эндокринологический журнал. — 2008. — Т. 16. — № 4. — С. 5–10.
57. Курильская Т. Е., Нефедова Е. В., Бровина Ф. Я. Сравнительный анализ психоневрологических параметров и системных показателей у пациенток с диффузным нетоксическим зобом и хроническим тиреоидитом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — Т. 58. — № 6. — С. 108–112.
58. Сарвилина И. В., Макляков Ю. С., Шин Е. Ф. Субклинический гипотиреоз в практике семейного врача: от эпидемиологии к доказательной фармакотерапии // Российский семейный врач. — 2005. — № 3. — С. 34–42.
59. Свириденко Н. Ю., Косьянова Н. А. Субклинический гипотиреоз // Лечащий врач. — 2006. — № 10. — С. 5–10.
60. Chu J. W., Crapo L. M. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4591–4599.
61. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 1715–1723.
62. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4860–4866.
63. Sawin C. T., Geller A., Wolf P., Belanger A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1249–1252.
64. Nystrom E., Bengtsson C., Lindquist O. et al. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotropin in a population sample of women // Acta Med. Scand. — 1981. — Vol. 210. — P. 39–46.
65. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 432 с.
66. Дробижев М. Ю. Психофармакотерапия депрессий. От теории к практике. — М.: Медицина, 2001. — 24 с.
67. Дубницкая Э. Б., Зеленина Е. В. Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике // Совр. психиатр. — 1998. — № 2. — С. 10–14.

#### Информация об авторах:

Синицына Юлия Владимировна — аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Тел/факс: 8 (904) 645-99-37; 8 (812) 543-01-44. E-mail: yuliasinitsina@yandex.ru

Котова Светлана Михайловна — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Точилон Владимир Антонович — д. м. н., профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Хетагурова Фатима Казбековна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: yuliasinitsina@yandex.ru

УДК 616.89:17.026.3:378.14

### ФАКТОРЫ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА И ДИНАМИКА ЭМПАТИИ У СПЕЦИАЛИСТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

М. Ю. Городнова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### THE FACTORS OF EDUCATIONAL PROCESS AND DYNAMICS OF EMPATHICITY IN PSYCHIATRY BRANCH SPECIALISTS

M. Yu. Gorodnova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© М. Ю. Городнова, 2014 г.

Рассмотрена динамика эмпатии у 270 специалистов, работающих в системе оказания психиатрической помощи взрослым и детям, в ходе последипломного обучения. Выделены ведущие факторы учебного процесса и их связь с эмпатическими способностями. Показана динамика коррекции эмпатии и ее каналов в ходе обучения.

**Ключевые слова:** эмпатия, эмпатические каналы, последипломное обучение, факторы учебного процесса.

The dynamics of empathy in 270 professionals working in the mental health care adults and children, in the course of postgraduate training is described. The major factors of the educational process and their relationship with empathic abilities were revealed. The dynamics of the correction of empathy and its channels in the course of training were shown.

**Keywords:** empathy, empathic channels, factors of the educational process, postgraduate study.

**Введение.** Эмпатические способности специалистов психиатрического профиля являются важным профессиональным качеством, обеспечивающим эффективность установления контакта с пациентом и его окружением. Рассматривая эмпатию как динамическую структуру, имеющую гендерные особенности и меняющуюся в результате воздействия среды [1, 2], мы решили выделить факторы учебного процесса, связанные с ее динамикой и коррекцией. Для нас обучающая среда представляет собой поле формирования и совершенствования профессиональных навыков, а эмпатию мы рассматриваем как совокупность профессиональных способностей, обеспечивающих действия по становлению терапевтического альянса (или, согласно К. Роджерсу, эмпатической связи) [3]. Именно рабочий альянс является доказанным определяющим фактором формирования приверженности к любому виду лечения и помощи [4–7].

С одной стороны, эмпатия является необходимым врожденным качеством для выживания младенца, определяя его способность интуитивно предугадывать намерения взрослого и доводить их до завершения [8], или, по-другому, способствуя эмоциональному созвучию, своеобразному контакту с кем-то другим (синтония по К. Обуховскому) [9]. С другой стороны, на протяжении жизни эмпатия развивается и может формироваться специальными методами в ходе обучения [10]. Развитие эмпатических способностей — неотъемлемое условие

формирования профессиональных компетенций специалиста психиатрического профиля, в руках которого она становится управляемым лечебным инструментом. Предполагая, что факторы учебного процесса могут быть связаны с динамикой, коррекцией и развитием эмпатических способностей специалистов, мы решили исследовать наличие данной связи.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 270 слушателей циклов общего и тематического усовершенствования кафедры детской психиатрии, психотерапии и медицинской психологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова (210 женщин и 60 мужчин). Среди специалистов врачи-психиатры составили 16,3% (44 чел.), психотерапевты — 27,4% (74 чел.), психиатры-наркологи — 4,1% (11 чел.), медицинские (клинические) психологи — 23,7% (64 чел.), психологи — 13,0% (35 чел.), категория «другие» (врачи лечебного профиля, педагоги, специалисты по социальной работе) — 10,7% (29 чел.), интерны и ординаторы — 4,8% (13 чел.). Разброс по возрасту — от 21 до 68 лет, средний возраст —  $35,8 \pm 0,61$  года. Стаж работы по специальности — от 0 до 35 лет, средний стаж —  $7,2 \pm 0,42$  года. Исследование проводили в первые три дня заезда на цикл у слушателей, у интернов и клинических ординаторов — во втором полугодии обучения, после прохождения

практики в психиатрическом отделении, а также по завершении обучения. Критерием исключения служило наличие стрессов непрофессионального характера.

Для исследования уровня эмпатии и ее каналов применялась методика В. В. Бойко «Диагностика уровня эмпатических способностей», позволяющая диагностировать 4 уровня эмпатии и представленность 6 эмпатических каналов [11]. Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS-20, с использованием параметрических и непараметрических критериев для связанных и независимых выборок: Стьюдента, Уилкоксона, Манна — Уитни. Уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выделенные В. В. Бойко эмпатические каналы, представляющие структуру эмпатии, мы условно разделяем на врожденные и приобретенные способности. Так, к врожденным мы относим *эмоциональный канал эмпатии*, отражающий способность эмпатирующего входить в эмоциональный резонанс с окружающими — сопереживать, соучаствовать, быть эмоционально созвучным, и *интуитивный канал*, обуславливающий способности респондента видеть поведение партнеров, действовать в условиях дефицита исходной информации о них, опираясь на опыт, хранящийся в подсознании, некое интуитивное предугадывание. В основе этих способностей лежат открытые итальянскими учеными на пороге XXI века нейрофизиологические механизмы, определяющие способности к подражанию, пониманию чужого сознания, эмпатии и развиту речи и языка [12].

*Установки*, способствующие эмпатии, и *проникающую способность*, обеспечивающую создание атмосферы доверия и безопасности, мы относим к приобретенным навыкам, которые формируются в течение жизни. Именно они могут активно развиваться в ходе учебного процесса.

Рано формируются и определяют эмпатические способности два других эмпатических канала. Потребность в новых впечатлениях, лежащая в основе поисковой исследовательской деятельности ребенка и определяющая любознательность и интерес к миру, лежит в основе *рационального канала эмпатии*, который обуславливает спонтанный интерес к другому, направленность внимания, восприятия и мышления эмпатирующего на другого человека в силу его бытия. Способность к *идентификации* также развивается с возрастом ребенка, который через проекции в играх идентифицирует себя с разными ролями и значимыми лицами, способность поставить себя на место другого, увидеть мир его глазами — важное эмпатическое качество.

Снижение представленности одного из каналов эмпатии может компенсироваться развитием другого. При стрессе, регрессируя, мы начинаем чаще и интенсивнее использовать «ранние» эмпатические способности, что может приводить к по-

тере собственных границ. В психоаналитической литературе это явление определяется как аффективное заражение, контрперенос или проективная идентификация, что ведет к потере себя и как следствие является причиной разрушения терапевтического альянса [13]. Работа с «трудными» пациентами, к которым, несомненно, относятся больные психиатрического профиля, нередко сопровождается стрессовыми событиями, что ведет к искажению и редукции эмпатических навыков. Как высокий, так и низкий уровень эмпатии являются негативными факторами в установлении эмпатической связи [14].

С учетом гендерных особенностей получена следующая динамика нарастания эмпатии в ходе обучения. У специалистов-женщин (140 чел.) повысился уровень эмпатии с  $21,36 \pm 0,37$  до  $21,93 \pm 0,37$ , что при округлении позволяет диагностировать средний, а не заниженный уровень эмпатии ( $p < 0,05$ ). В ходе обучения увеличились значения интуитивного канала ( $3,33 \pm 0,14$  до  $3,56 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ) и идентификации в эмпатии ( $3,79 \pm 0,13$  до  $4,04 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$ ). У мужчин (39 чел.) также произошло значимое нарастание уровня эмпатии ( $18,69 \pm 0,76$  до  $19,92 \pm 0,79$ ,  $p < 0,001$ ) за счет роста ее рационального канала ( $2,72 \pm 0,23$  до  $3,08 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Наше предположение о развитии в учебной среде приобретенных эмпатических способностей не подтвердилось, отмечена коррекция врожденных и ранних приобретенных эмпатических способностей, которые могли быть изолированы в ходе предшествующей профессиональной деятельности.

Для исследования связи между эмпатическими способностями и учебным процессом необходимо было выделить его факторы, к которым мы отнесли: теоретические знания, приобретенные на лекциях и семинарах, практические умения и навыки, полученные в ходе практических занятий, балинтовских групп и тренинга; опыт личной супервизии и личностного роста (участие в одноименной группе); участие в групповой супервизии; стиль преподавания; межличностное взаимодействие и продолжительность обучения. При сравнении групп слушателей, указавших значимые для себя факторы, по уровню эмпатии и выраженности ее каналов с помощью критерия Манна — Уитни получены следующие достоверные различия:

1. Специалисты, приобретшие опыт личной супервизии ( $n = 54$ ), имеют более высокие значения интуитивного канала ( $3,94 \pm 0,22$  против  $3,23 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ), проникающей способности ( $4,22 \pm 0,71$  против  $3,85 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$ ) и общего значения эмпатии ( $21,49 \pm 0,31$  против  $20,9 \pm 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), чем их коллеги ( $n = 154$ ), не получившие такого опыта.

2. Специалисты, указавшие на опыт личностного роста ( $n = 129$ ), имели достоверно более вы-

сокие значения установок, способствующих эмпатии ( $3,83 \pm 0,1$  против  $3,49 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ), способности к идентификации ( $4,13 \pm 0,13$  против  $3,63 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) и общего уровня эмпатии ( $22,2 \pm 0,36$  против  $20,3 \pm 0,54$ ;  $p < 0,01$ ), чем их коллеги, не приобретшие подобный опыт ( $n = 79$ ).

3. Специалисты, указавшие на недостаток личностного роста ( $n = 42$ ), имели значимо более низкие значения проникающей способности ( $3,57 \pm 0,22$  против  $4,06 \pm 0,08$ ;  $p < 0,05$ ), чем их коллеги, удовлетворенные таким опытом ( $n = 166$ ).

4. Специалисты, указавшие на недостаток приобретения теоретических знаний ( $n = 26$ ), имели более низкие значения эмоционального канала эмпатии, чем их коллеги ( $n = 182$ ), не указавшие данный параметр ( $2,38 \pm 0,24$  против  $3,44 \pm 0,12$ ;  $p < 0,001$ ).

5. Специалисты, отметившие важность стиля преподавания ( $n = 173$ ), имели более высокие значения рационального канала эмпатии ( $3,68 \pm 0,24$  против  $3,08 \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ ), чем не отметившие этот параметр ( $n = 25$ ).

Таким образом, можно сказать, что опыт личной супервизии и участие в группах личностного роста способствуют росту эмпатии, при этом супервизия содействует развитию способности действовать в ситуации с недостатком информации и создавать доверительную среду, а личностный рост — способности идентифицироваться с пациентом и росту установок, способствующих действию всех эмпатических каналов. Происходит параллельная коррекция и нарастание врожденных и приобретенных (ранних и поздних) эмпатических навыков.

Слушатели, испытывающие недостаток теоретических знаний, обладают меньшей способностью к эмоциональному созвучию и соучастию и, возможно, рассматривают теорию как ресурс, позволяющий лучше понимать другого, находя опору в когнитивных построениях в создании терапевтического альянса. Слушатели с дефицитом личностного роста обладают меньшими способностями

создавать безопасную атмосферу доверия, располагающую к возможности раскрыться в общении с другим. Указавшие на важность стиля преподавания имеют больший спонтанный интерес к другому, что побуждает последнего к самоисследованию.

**Заключение.** Изначальный средний уровень эмпатии специалистов психиатрического профиля относится к заниженному уровню, что отражает их дистанцирование от пациента и лежит в основе нарушения терапевтического альянса.

В ходе учебного процесса происходит нарастание общего показателя эмпатии за счет врожденных и ранних эмпатических способностей: у мужчин — за счет усиления спонтанного интереса к другому, у женщин — за счет усиления интуиции и способности идентифицироваться с пациентом.

Участие в группах личностного роста и опыт личной супервизии позволяет корректировать уровень эмпатии, развивая способность к идентификации и эмпатические установки в первом случае, а проникающую способность и интуицию — во втором.

Специалисты с более низкими способностями к сопереживанию рассматривают теоретические знания как ресурс в установлении контакта, а специалисты с более высоким спонтанным интересом к другому подчеркивают важность стиля в преподавании, который может быть привнесен в их повседневную профессиональную коммуникацию.

С учетом теории параллельных процессов стиль взаимодействия в обучающей среде преподаватель—слушатель является фактором развития рационального канала эмпатии, обеспечивающего важный профессиональный навык — спонтанный интерес к другому человеку как субъекту диадных отношений.

Эмпатические способности являются динамической структурой и меняются в результате действия факторов обучающей среды, что необходимо учитывать в разработке обучающих программ в системе последипломного образования.

## Литература

1. Городнова М. Ю. Эмпатические способности специалиста как важный элемент лечебной среды // XI Мнухинские чтения. «Актуальные проблемы психиатрии, психотерапии, клинической психологии семьи и детства: организация, диагностика, лечение, реабилитация, подготовка специалистов и работа в мультидисциплинарной команде». Международная научная конференция, посвященная памяти профессора С. С. Мнухина. — СПб., 2013. — С. 128–132.
2. Городнова М. Ю. Эмпатические способности специалистов психиатрического профиля и их динамика в ходе обучения в системе последипломного образования // Российский семейный врач. — 2014. — Т. 18. — № 2. — С. 20–23.
3. Роджерс К. Искусство консультирования и терапии. — М.: АпрельПресс; Эксмо, 2002. — 976 с.
4. Агибалова Т. В., Тучин П. В. Оценка эффективности применения альянс-центрированной психотерапии в процессе стационарного лечения больных опиоидной наркоманией // Вопросы наркологии. — 2013. — № 6. — С. 161–174.
5. Столорой Р., Брандшафт Б., Атвуд Дж. Клинический психоанализ. Интерсубъективный подход. — 2-е изд., испр. / Пер. с англ. — М.: Когито-Центр, 2011. — 256 с.

6. *Horvath A. O., Greenberg L. S.* The Working Alliance: Theory, Research, and Practice. — NY: John Wiley & Sons, 1994. — 304 p.
7. *Meier P. S., Barrowclough C., Donmall M. C.* The role of the therapeutic alliance in the treatment of substance misuse: a critical review of the literature // *Addiction*. — 2005. — Vol. 100. — № 3. — P. 304–316.
8. *Stern D. N., Bruschiweiller-Stern N., Harrison A., Lyons-Ruth K., Morgan F., Nahum J., Sander L., Tronick E.* Lo sviluppo come metafora della relazione // *Quaderni di Gestalt / anno XVII*. — 2000. — № 30/31. — P. 6–21.
9. *Обуховский К.* Галактика потребностей. Психология влечений человека. — СПб.: Речь, 2003. — 296 с.
10. *Ахмедзянова А. Э.* Актуализация эмпатии личности средствами кинотренинга (на примере студентов гуманитарного профиля): Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — Казань, 2011. — 26 с.
11. *Диагностика* уровня эмпатических способностей В. В. Бойко / *Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учебное пособие; ред. и сост. Д. Я. Райгородский*. — Самара, 2001. — С. 486–490.
12. *Косоногов В.* Зеркальные нейроны: краткий научный обзор / В. Косоногов. — Ростов-на-Дону, 2009. — 24 с.
13. *Этчегоен Г.* Контрперенос / *Эра контрпереноса: Антология психоаналитических исследований*. — М.: Академический Проект, 2005. — 576 с.
14. *Гринсон Р. Р.* Техника и практика психоанализа / Пер. с англ. — М.: Когито-Центр, 2003. — 478 с.

**Информация об авторе**

**Городнова Марина Юрьевна** — к. м. н., доцент кафедры детской психиатрии, психотерапии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Адрес для контактов: [mgorodnova@yandex.ru](mailto:mgorodnova@yandex.ru)

УДК 616.2(063)(04)

### ХРОНИКА МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА 2014 ГОДА

М. А. Похазникова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### THE CHRONICLE OF ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS OF EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY 2014

M. A. Pokhaznikova

North-Western State University named after Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© М. А. Похазникова, 2014 г.

В статье представлена информация о ежегодном международном конгрессе Европейского респираторного общества, проходившем 6–10 сентября 2014 г. в Мюнхене. Представлен краткий обзор некоторых симпозиумов.

**Ключевые слова:** Европейское респираторное общество, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), электронные сигареты, клинические рекомендации, проект RESPECT.

The article presents information on the annual International Congress of the European Respiratory Society held from the 6th to the 10<sup>th</sup> of September 2014 in Munich. The brief overview of some workshops is presented.

**Keywords:** European Respiratory Society, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), electronic cigarettes, clinical guidelines, the project RESPECT.

С 6 по 10 сентября 2014 г. в Мюнхене проходил ежегодный конгресс Европейского респираторного общества (ERS). ERS является крупнейшей международной профессиональной организацией специалистов в области респираторной медицины. Согласно уставу общества, термин «респираторная медицина» охватывает все аспекты респираторной науки и клинической респираторной медицины, включая торакальную хирургию, респираторную педиатрию, интенсивную терапию и респираторный уход за больными, физиотерапию и респираторные технологии. Однако в разных странах помощь пациентам с респираторными заболеваниями могут оказывать разные специалисты. В последнее время экспертами отмечается рост специализации в этой области.

Конгресс в Мюнхене проводился дважды, в 2006 и 2014 гг. Мюнхенский конгресс-центр (Congress Center München) предоставляет широкие возможности для проведения такого рода крупных мероприятий. 21 958 делегатов из разных стран приняли участие в работе конгресса. Программа мероприятий включала в себя сотни научных и образовательных докладов и лекций, посвященных последним научным достижениям, методам лечения респираторных заболеваний. Среди множества симпозиумов пришлось выбирать наиболее интересные для автора, работающего в области первичной медико-санитарной помощи.

Факты из «Белой книги», издаваемой ERS, свидетельствуют, что каждый восьмой европеец в на-

стоящее время умирает от заболеваний легких. Болезни легких за последние два десятилетия приобрели мировое значение в структуре причин смерти и инвалидности вне зависимости от уровня развития экономики стран. Однако структура заболеваний легких различается: в странах с низким уровнем экономики, где ведущей причиной смерти являются инфекции легких (в основном туберкулез и пневмония), в странах с высоким экономическим развитием люди живут дольше и причиной смерти являются обструктивные заболевания легких, прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Это приносит с собой ряд проблемных вопросов для общества, государства и больных — как выявлять, лечить, наблюдать и решать проблемы пациентов, которым предстоит жить с заболеванием следующие 20–30 лет. На симпозиуме, посвященном эволюции взглядов на хроническую обструктивную болезнь легких, отмечалось, что основной стратегией выявления пациентов ХОБЛ является «case finding»-стратегия (активное выявление случаев). Это означает активное направление на спирометрию пациентов с факторами риска заболевания, прежде всего курильщиков со стажем курения более 10 пачко-лет, и/или с респираторными жалобами (кашель, мокрота, одышка), обратившихся к врачу по любому поводу. Основную роль в эффективном выявлении пациентов с ранними стадиями болезни выполняет врач первичного звена здравоохранения любой страны. Ведущими

экспертами в области респираторной медицины были приведены доказательства целесообразности раннего выявления и лечения пациентов с ХОБЛ, причем получены данные не только эффективности отказа от курения, но и ранней бронхолитической терапии. Наиболее предпочтительны бронхолитики длительного действия, которые снижают количество обострений, случаев госпитализации, смертности и повышают качество жизни.

Курение является одной из основных причин болезней легких, которую возможно и необходимо предотвратить. На симпозиуме «Конец табачной эпидемии: от индивидуальной до социальной стратегии» обсуждалась стратегия ERS, направленная на создание среды, свободной от табака. Предлагается запретить производство сигарет, упаковка которых может быть привлекательной и напоминает, например, коробку от конфет или помаду. В последние годы электронные сигареты стали предметом особого внимания, так как их использование возросло по всей Европе. Подробно обсуждался вопрос о доказательствах потенциальной пользы или вреда, которые эти устройства могут причинить. Например, с одной стороны, авторами из Эстонии (Тарту) выявлены аналогичные изменения в легких при воздействии электронных сигарет и обычных, с другой — французскими исследователями описаны случаи успешного отказа от курения при использовании этих устройств. Вследствие этого британские авторы отметили двойственное отношение врачей к использованию электронных сигарет при консультировании пациентов. Позиция ERS, озвученная на симпозиуме, совпадает с позицией Всемирной организации здравоохранения. Эти организации выступают против использования электронных сигарет, так как долгосрочные эффекты электронных сигарет неизвестны. Представленные в настоящее время научные доказательства пользы электронных сигарет неубедительны и недостаточны.

ERS ведет большую работу по созданию международных клинических рекомендаций. В этом году были представлены новые клинические рекомендации по ведению пациентов с тяжелой астмой, с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), с синдромом Черджа — Стросс, Европейская инициатива по ведению пациентов с раком легкого. Некоторые из этих рекомендаций можно найти на сайте <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>.

Большое внимание было уделено проблеме выявления и лечения синдрома ночного апноэ (obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS), длитель-

ное существование которого приводит к клинически выраженным заболеваниям, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Представленные доклады на симпозиуме, посвященном лечению синдрома ночного апноэ, свидетельствуют о высокой эффективности терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure, CPAP).

В двух городах Северо-Западного региона России проводится крупное эпидемиологическое исследование RESPECT, направленное на выявление ХОБЛ. Исследование проводится с участием читателей журнала, врачей общей практики Санкт-Петербурга и Архангельска. Комиссия по медицинскому образованию с использованием интернет-ресурсов приняла постерный доклад «Quality of spirometry tests performed by 3119 adults in two Russian regions: the RESPECT study (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology)», посвященный оценке качества спирометрии, проводимой врачами общей практики в ходе исследования. Анализ спирограмм показал, что качество спирометрии, проведенной обученными врачами общей практики на дистанционном курсе по спирометрии, было высоким и соответствовало международным данным. 84,1% спирограмм отвечали критериям Американского торакального общества (АТО)/Европейского респираторного общества (ЕРО). Кроме этого, было показано, что качество спирограмм оставалось высоким на протяжении всего исследования. М. А. Похазникова из Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Е. А. Андреева из Северного государственного медицинского университета представили доклад от имени коллектива авторов. Экспертами комиссии постерной сессии было отмечено, что создание курса по обучению спирометрии позволит более активно вовлечь врачей первичного звена в процесс диагностики ХОБЛ.

Во время конгресса проводилась выставка крупнейших производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования, которые представили современные разработки для диагностики и лечения легочных заболеваний.

Конгресс ERS является значимым событием для любого города, повсеместно можно было увидеть многочисленные баннеры с указанием проходящего мероприятия. В центре города была размещена палатка, где желающим проводили спирометрию. Затем они получали результаты и рекомендации, которые позволят в будущем сохранить свое здоровье.

#### Информация об авторе

Похазникова Марина Александровна — доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: [rokmar@mail.ru](mailto:rokmar@mail.ru)

## **ВНИМАНИЮ ЗАКАЗЧИКОВ РЕКЛАМЫ!**

Журнал помещает на коммерческой основе информационные и рекламные материалы отечественных и зарубежных фирм.

### **Стоимость размещения рекламы в одном номере:**

|   |            |
|---|------------|
| Рекламный модуль, черно-белый, размером 6×9 (1/8 полосы)    | — 20 у. е. |
| Рекламный модуль, черно-белый, размером 6×18 (1/4 полосы)   | — 30 у. е. |
| Рекламный модуль, черно-белый, размером 12×18 (1/2 полосы)  | — 40 у. е. |
| Рекламный модуль, черно-белый, размером 24×18 (одна полоса) | — 70 у. е. |

### **Рекламный модуль на обложке, цветной:**

|                  |                     |              |
|------------------|---------------------|--------------|
| 2-я, 3-я стороны | 6×9 (1/8 полосы)    | — 70 у. е.,  |
|                  | 6×18 (1/4 полосы)   | — 140 у. е., |
|                  | 12×18 (1/2 полосы)  | — 280 у. е., |
|                  | 24×18 (одна полоса) | — 560 у. е., |
| 4-я сторона      | 6×9 (1/8 полосы)    | — 80 у. е.,  |
|                  | 6×18 (1/4 полосы)   | — 160 у. е., |
|                  | 12×18 (1/2 полосы)  | — 320 у. е., |
|                  | 24×18 (одна полоса) | — 640 у. е.  |

При размещении рекламы в двух номерах предоставляются скидки 10%, в трех номерах — 15%, в четырех номерах — 20%.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по телефонам:  
8 (812) 598-93-20, 598-52-22 (ответственный секретарь И. Е. Моисеева).**

**«Российский семейный врач»  
Свидетельство о регистрации № 017794 от 22.06.98**

**Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950  
По вопросам приобретения журнала обращаться по тел. (812) 598-52-22**

Редактор В. П. Медведев

Санкт-Петербург, издательство Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова.

Подписано в печать 19.12.2014 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Journal. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. . Тираж 1000 экз. Заказ № . Цена договорная.  
193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Отпечатано в типографии