

Journal awarded
of the Diploma
of the Supreme Council
of The BSSR (1974)

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

A. V. BELETSKY	V. A. MALASHKO
M. V. BUHLER (Germany)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. V. VASILEVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	T. V. MOKHORT
I. D. VOLOTOVSKIY	A. G. MROCHEK
A. V. VARABEI	E. L. NASONOV (Russia)
G. I. GERASIMOVICH	V. I. POKROVSKIY (Russia)
G. L. GUREVICH	J. PFEIFER (Austria)
I. I. DEDOV (Russia)	E. I. SLOBOZHANINA
L. DUBUSKE (USA)	V. B. SMYCHOK
V. V. EVSTIGNEEV	N. F. SOROKA
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	V. I. TERNOV
I. A. KARPOV	L. P. TITOV
M. K. KEVRA	E. D. CHERSTVY
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	A. G. CHUCHALIN (Russia)
S. A. KRASNY	A. V. SHOTT
A. I. KUBARKO	

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

I. V. BARANOV	M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. A. GERASIMENKO	A. V. SIKORSKIY
J. N. DERKACH	V. A. SNEZHITSKIY
A. D. ZHILIN	A. V. SUKALO
N. P. ZHUKOVA	O. G. SUKONKO
A. N. LYZIKOV	R. A. CHASNOYT
S. S. MALYSHKO	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY

Клиническая медицина

Янковская А. Г., Карпюк В. А. Особенности клинико-психопатологической симптоматики у женщин фертильного возраста с первым психотическим эпизодом 3

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Сурмач М. Ю., Ногтева А. В. Распространенность употребления алкоголя, наркотических веществ и табакокурения среди мужчин молодого возраста и их мнение о профилактике 9

Матусевич Е. А., Макаревич А. В. Оптимизация оказания хирургической помощи жителям сельских районов 15

Лекции и обзоры

Евсегнеев Р. А. Психиатрия: что изменилось за последние три десятилетия 21

Машкова М. А., Мохорт Т. В. Патофизиологические аспекты заживления язв при синдроме диабетической стопы 29

Рузанов Д. Ю., Давидовская Е. И., Метельский С. М., Барановская Т. В., Шебушева Т. Т., Буйневич И. В., Штанзе В. А., Алешкевич Л. В., Каразей Е. А. Дополнительные возможности контроля тяжелой бронхиальной астмы в научном обзоре и real life исследовании 38

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 48

Обмен опытом

Шолкова М. В., Доценко Э. А., Захарова А. Г. Эффективность и безопасность применения аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких 49

История медицины

Абаев Ю. К. Величие и трагедия академика С. С. Юдина 56

Сокровища медицинской мысли

Юдин С. С. О науке и медицине 65

Круглый стол

Новые стратегии лечения пациентов с артериальной гипертензией 71

Clinical Medicine

Yankouskaya A. H., Karpiuk V. A. Features of clinical psychopathological symptoms in fertile women with first-episode psychosis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Surmach M. Yu., Nogteva A. V. Prevalence of pernicious health habits among young men and their opinion about prevention

Matusevich E. A., Makarevich A. V. Optimizing surgical care to citizens of rural areas

Lectures and Reviews

Evsegneeve R. A. Psychiatry: What has been revised for three last decades

Mashkova M., Mokhort T. Pathophysiological aspects of wound healing in diabetic foot syndrome

Ruzanov D. Yu., Davidovskaya E. I., Metelskiy S. M., Baranovskaya T. V., Shebusheva T. T., Buynevich I. V., Shtanze V. A., Aleshkevitch L. V., Karazey E. A. Additional control options for severe bronchial asthma in scientific review and real life research

Business Information

Digest of medical publications

Sharing Experience

Sholkava M. V., Dotsenko E. A., Zakharova A. G. Efficacy and safety of Atorvastatin therapy in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

History of Medicine

Abayev Yu. K. Greatness and tragedy of academic S. S. Yudin

Treasury of Medical Thoughts

Yudin S. S. About science and medicine

Talking at Round Table

New strategies for managing hypertensive patients



А. Г. ЯНКОВСКАЯ, В. А. КАРПЮК

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить связь между клинико-психопатологической симптоматикой и гормональным статусом женщин с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 55 пациенток с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра и 43 здоровых женщины в возрасте 18—35 лет. Выраженность психопатологической симптоматики оценивали с помощью клинических шкал SAPS и SANS. Концентрацию пролактина, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациенток с первым психотическим эпизодом были обнаружены изменения гормонального фона в виде гиперпролактинемии, сниженного уровня прогестерона в лютеиновой фазе и малой вариабельности концентрации эстрадиола между фазами менструального цикла. В нашем исследовании не выявлено значимых ассоциативных связей между уровнем прогестерона, эстрадиола и выраженностью позитивной и негативной симптоматики. Обнаружена положительная ассоциативная связь между тяжестью позитивных симптомов и концентрацией пролактина у обследованных пациенток.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, пролактин, прогестерон, эстрадиол.

Objective. Evaluate the relationships between the psychopathological symptoms and hormonal status of women with first-episode psychosis in the schizophrenia spectrum disorders.

Materials and methods. 55 patients with the first-episode psychosis and 43 healthy women aged 18—35 years were included in the study. The psychopathological symptoms severity was evaluated using the SAPS and SANS clinical scales. The quantitative evaluation of the prolactin, estradiol, and progesterone serum concentrations was performed by the immunoassay.

Results. Certain changes in the hormonal status of patients with the first-episode psychosis such as hyperprolactinaemia, a decreased level of progesterone in the luteal phase, and the estradiol concentration low variability during the menstrual cycle various phases were identified. In our study, we had not found significant associations between the progesterone and estradiol levels and the positive and negative symptoms severity. A positive association between the severity of positive symptoms and the prolactin concentration in the examined patients was revealed.

Key words: first-episode psychosis, prolactin, progesterone, estradiol.

HEALTHCARE. 2018; 12: 3—8.

FEATURES OF CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMS IN FERTILE WOMEN WITH FIRST-EPISODE PSYCHOSIS

A. H. Yankouskaya, V. A. Karpiuk

Шизофрения и близкие к ней психические расстройства являются клиническими синдромами, которые проявляются нарушениями мышления, восприятия, внимания, исполнительских функций, эмоциональной сферы и поведения [1]. Общепринятым подходом в понимании этиологии и патогенеза расстройств шизофренического спектра является биопсихосоциальная модель, объясняющая развитие заболевания взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов [2]. Исследование биологических маркеров и их взаимосвязей с клиническими проявлениями расстройства и психосоциальными факторами важно для пони-

мания особенностей течения заболевания, подбора медикаментозной терапии и прогнозирования исходов, особенно на ранних этапах заболевания.

На сегодняшний день концепция первого психотического эпизода, или первого эпизода шизофрении, отражает наиболее эффективный подход в исследованиях расстройств шизофренического спектра [2, 3]. Первый психотический эпизод проявляется в позднем подростковом возрасте или ранней зрелости, то есть во время критической фазы нейробиологического и психосоциального созревания, когда проявляется кумулятивный эффект предрасполагающих

и триггерных факторов [4]. Биологическим фактором, тесно связанным с нейропсихологическим созреванием и психосоциальными аспектами, являются гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [5—8].

По данным научных исследований, у женщин, по сравнению с мужчинами, позже начинаются расстройства шизофренического спектра, в меньшей степени выражены негативные симптомы и лучше адаптация, что объясняется протективной нейрофизиологической ролью женских половых гормонов [7]. Второй возрастной пик заболеваемости шизофренией у женщин наблюдается после 40 лет, а также более тяжелое течение с неблагоприятным исходом в женской популяции связывают с дисфункцией половых желез, сопровождающейся снижением секреции эстрогенов [5, 9]. «Эстрогенпротективная» гипотеза и гипотеза «гипоэстрогенизма», предложенные А. Riecher-Rossler и Н. Hafner [5], находят подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [9—14]. Данные этих исследований свидетельствуют о сниженном уровне эстрогенов и прогестерона у женщин с расстройствами шизофренического спектра, что нельзя объяснить только влиянием медикаментозной терапии, поскольку гормональные нарушения наблюдаются и до манифестации заболевания [5, 9, 11, 15]. Некоторые авторы обнаруживают связь между нарушением когнитивных функций, тяжестью симптомов шизофрении и сниженным уровнем женских половых гормонов [10, 11, 16].

Наряду с изучением роли женских половых гормонов в патофизиологических механизмах при расстройствах шизофренического спектра интерес представляет также пролактин ввиду непосредственной связи с дофаминергической нейромедиаторной системой головного мозга, изменение реактивности которой наблюдается при психозах [17]. Повышенный уровень пролактина обнаруживается как у пациентов с шизофренией, получающих нейролептическую терапию, так и у пациентов с первым психотическим эпизодом до начала лечения, а также у людей с высоким риском развития психоза [18—21]. Гиперпролактинемия, необусловленную приемом нейролептиков, связывают с активацией стрессовой оси при первом психотическом эпизоде. По данным S. Akhondzadeh, выраженность негативной симптоматики у мужчин с шизофренией положительно связана с уровнем

пролактина [22], А. Riecher-Rossler и соавт. обнаружили у женщин отрицательную связь между негативными симптомами и концентрацией пролактина в крови [21]. Однако существуют исследования, не подтверждающие связь между психопатологической симптоматикой и уровнем женских половых гормонов и пролактина при шизофрении [15, 23].

Практическая значимость исследования особенностей гормонального статуса у женщин и его связи с клинико-психопатологическими проявлениями на ранних стадиях расстройств шизофренического спектра состоит в необходимости учета этих данных врачами-психиатрами при подборе и коррекции фармакологического лечения, раннего выявления и профилактики нежелательных побочных эффектов, связанных с эндокринными нарушениями у женщин. Для медицинских специалистов других профилей данные пациенты являются группой риска по изменению психического состояния при назначении или отмене гормональных препаратов.

Цель исследования — оценить связь между клинико-психопатологической симптоматикой и гормональным статусом женщин с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 98 женщин в возрасте 18—35 лет. В основную группу было включено 55 пациенток с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра. Обследуемые были впервые госпитализированы в связи с психотическим эпизодом и проходили лечение в Гродненском областном клиническом центре «Психиатрия — наркология». Выборку основной группы формировали методом направленного отбора. Критериями включения пациентов в исследование были: информированное согласие на участие; возраст от 18 до 35 лет; психическое расстройство, удовлетворяющее исследовательским диагностическим критериям шизофрении (F20) и острых психотических расстройств (F23) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (первый психотический эпизод); отсутствие эндокринных, хронических соматических, гинекологических заболеваний; отсутствие беременности, лактации, приема гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов; наличие

как минимум 2 нормальных менструальных циклов, предшествовавших исследованию.

В контрольную группу вошли 43 здоровые женщины. Критериями включения в группу были: информированное согласие на участие; возраст от 18 до 35 лет; отсутствие психических расстройств, эндокринных, хронических соматических, гинекологических заболеваний; нормальный менструальный цикл; отсутствие беременности, лактации, приема гормональных препаратов и комбинированных оральных контрацептивов.

Дизайн исследования — сравнительное, по типу «случай — контроль». Выраженность психопатологической симптоматики оценивали трехкратно: в дни забора крови и спустя 2 нед с помощью шкалы оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms — SAPS) и шкалы оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms — SANS) (N. С. Andreasen, 1982) в адаптированной русской версии (С. Н. Мосолов, 2001) [24].

Уровень пролактина, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови определяли дважды: в фолликулярной (5—7-й день) и лютеиновой (20—22-й день) фазах менструального цикла. У пациенток уровень гормонов измеряли в ближайшей фазе менструального цикла после поступления в стационар. При первом обследовании у 30 (54,55%) женщин наблюдалась фолликулярная фаза, у 25 (45,45%) — лютеиновая. Забор крови из вены проводили утром с 7 до 8 часов, натощак. Сыворотку крови хранили при температуре минус 20°С. Количественное определение содержания гормонов проводили

методом иммуноферментного анализа на фотометре Sunrise (Австрия) с использованием реактивов изготовителя «Научно-производственное объединение «Диагностические системы» (Россия). Коэффициент вариации определения гормонов в одном образце не превышал 8%. Чувствительность наборов для пролактина — 10 мМЕ/л, эстрадиола — 25 пмоль/л, прогестерона — 0,5 нмоль/л.

Использовали методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена, непараметрический U-критерий Манна — Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых измерений (различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$). Доверительные интервалы для биномиальных долей рассчитывали по методу Агрести — Коула. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Me [LQ; UQ]). Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биотетики.

Социально-демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Пациентки основной и контрольной групп не различались по возрасту, уровню образования, семейному положению и количеству детей.

Все пациентки были госпитализированы впервые по поводу психотического эпизода. Длительность заболевания оценивали ретроспективно на основании данных, представленных пациенткой, и объективного анамнеза, она составила 4 [1; 9] мес. По видам психических расстройств

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=43)	p
Возраст, лет	27 [22; 31]	26 [24; 31]	0,977
Уровень образования:			
высшее	22 (40,00%)	16 (37,21%)	0,453
среднее специальное	20 (36,36%)	12 (27,91%)	
среднее	13 (23,64%)	15 (34,88%)	
Семейное положение:			
в браке	20 (36,36%)	20 (46,51%)	0,105
не замужем	25 (45,46%)	22 (51,16%)	
разведена	10 (18,18%)	1 (2,33%)	
Наличие детей:			
отсутствуют	35 (63,64%)	31 (72,10%)	0,416
1	7 (12,73%)	6 (13,95%)	
2	10 (18,18%)	4 (9,30%)	
3	3 (5,45%)	2 (4,65%)	

обследованные из основной группы распределились следующим образом:

- F20.0 «Параноидная шизофрения» — 18 (32,73%);
- F23.0 «Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении» — 16 (29,09%);
- F23.1 «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» — 10 (18,18%);
- F23.2 «Острое шизофреноподобное психотическое расстройство» — 11 (20%).

Наследственную отягощенность по шизофрении отмечали у 6 (10,9%) пациенток, по другим психическим расстройствам — у 8 (14,55%). На момент обследования 15 (27,27%) женщин были трудоустроены, 13 (23,64%) являлись студентками, 9 (16,36%) находились в отпуске по уходу за ребенком, 18 (32,73%) не работали.

Пациентки впервые получали антипсихотические препараты. Длительность лечения нейрореплептиками до первого обследования составила от 2 до 11 сут (табл. 2).

Результаты и обсуждение

Динамику выраженности клинико-психопатологической симптоматики пациенток оценива-

ли с учетом фаз менструального цикла и представляли в виде изменения общей суммы баллов по клиническим шкалам SAPS и SANS в табл. 3.

В процессе трехкратного обследования наблюдали положительную динамику в редукции как позитивных, так и негативных симптомов. По данным некоторых авторов, ухудшение психопатологической симптоматики у женщин с расстройствами шизофренического спектра часто связано с фазами менструального цикла [5, 11]. В проведенном исследовании не обнаружено статистически значимых различий в общей сумме баллов по клиническим шкалам для оценки позитивной и негативной симптоматики у пациенток с разными фазами цикла. Достоверное различие между группами наблюдалось только по выраженности бредовой симптоматики при первичном обследовании (критерий Манна — Уитни, $p=0,029$). Большую выраженность бредовых симптомов обнаруживали у женщин в фолликулярной фазе.

Значения концентраций пролактина, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови пациенток из основной группы и здоровых женщин в соответствии с фазой менструального цикла представлены в табл. 4.

Таблица 2

Нейрореплептическая терапия, проводимая у пациенток из основной группы

Нейрореплептики	Количество пациентов	Доза, мг
Типичные:	31 (56,36%)	
В том числе		
трифлуоперазин	21 (38,18%)	4—12,5
галоперидол	6 (10,91%)	5—10
зуклопентиксол	4 (7,27%)	6—25
Атипичные:	24 (43,64%)	
В том числе		
рисперидон	16 (29,09%)	2—4
клозапин	3 (5,45%)	75
кветиапин	3 (5,45%)	200—500
оланзапин	2 (3,65%)	15—20

Таблица 3

Динамика позитивных и негативных симптомов, измеренных по клиническим шкалам SAPS и SANS у пациенток из основной группы с учетом фазы их менструального цикла

Фаза менструального цикла	Количество пациенток	SAPS, балл	p	SANS, балл	p
1-е обследование					
Фолликулярная	30	47 [34; 54]	0,782	46 [36; 63]	0,860
Лютеиновая	25	46 [35; 57]		44 [32; 66]	
2-е обследование					
Фолликулярная	25	23 [15; 35]	0,993	25 [19; 46]	0,278
Лютеиновая	30	27 [16; 33]		33 [23; 48]	
3-е обследование					
Фолликулярная	30	13 [8; 23]	0,743	20 [13; 33]	0,351
Лютеиновая	25	12 [5; 24]		16 [6; 35]	

Таблица 4

Концентрация гормонов в сыворотке крови женщин в зависимости от фазы менструального цикла в 2 обследованиях

Концентрация гормона	Основная группа	Контрольная группа	p
Фолликулярная фаза			
Пролактин, мМЕ/л	1428,30 [779,38; 2210,57]	619,06 [512,06; 823,65]	<0,05
Эстрадиол, пмоль/л	261,54 [204,64; 369,35]	257,55 [199,65; 329,17]	0,489
Прогестерон, нмоль/л	2,18 [1,68; 3,25]	2,07 [1,39; 3,49]	0,339
Лютеиновая фаза			
Пролактин, мМЕ/л	1615,7 [940,73; 2574,6]	697,77 [545,64; 940,62]	<0,05
Эстрадиол, пмоль/л	279,5 [207,63; 413,27]	333,54 [259,54; 428,62]	0,222
Прогестерон, нмоль/л	15,92 [9,29; 22,42]	34,94 [12,04; 55,75]	0,001

Как видно из табл. 4, у женщин с первым психотическим эпизодом уровень пролактина был достоверно выше при первом и втором измерении. Гиперпролактинемия с концентрацией пролактина выше 1000 мМЕ/л наблюдали у 54,55 [40,66; 67,80]% пациенток при первом обследовании и у 65,45 [52,22; 76,68]% — при втором. Клинически гиперпролактинемия проявлялась галактореей у 14 человек, что составило 25,45 [15,71; 38,41]%.

В проведенном исследовании не обнаружено значимых различий в уровне эстрадиола между пациентками из основной группы и здоровыми женщинами. Лишь у 1 (1,82%) пациентки уровень эстрадиола был ниже 50 пмоль/л в фолликулярной фазе и у 2 (3,64%) он не достиг 100 пмоль/л (нижняя граница нормы) в лютеиновой фазе. В исследовании, результаты которых подтверждают гипотезу «гипоэстрогенизма» [13, 16, 20], включали пациенток в возрасте 18—45 лет и старше, что могло обусловить обнаруженную тенденцию к снижению уровню эстрадиола, поскольку уменьшение содержания половых гормонов наблюдается уже после 35 лет в период раннего климактерия [25].

Несмотря на отсутствие различий по уровням эстрадиола у пациенток основной и контрольной групп, была выявлена низкая вариабельность концентрации эстрадиола между фазами цикла у женщин с первым психотическим эпизодом (критерий Вилкоксона, $n=55$, $p=0,19$) по сравнению со здоровыми (критерий Вилкоксона, $n=42$, $p=0,0002$).

Уровень прогестерона в лютеиновой фазе был достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной, что согласуется с данными других исследований [11, 15] и подчеркивает необходимость учитывать совместное влияние эстрадиола и прогестерона на патофизиологические механизмы расстройств

шизофренического спектра, поскольку прогестерон является прекурсором эстрогенов, а также имеет модулирующую функцию относительно дофаминергической системы головного мозга [26].

В результате оценки ассоциативных связей между показателями гормонов и выраженностью психопатологических симптомов не было выявлено значимых связей между уровнем прогестерона, эстрадиола и выраженностью позитивной и негативной симптоматики.

Положительная ассоциативная связь была обнаружена между выраженностью позитивной симптоматики, независимо от фазы менструального цикла, за счет дезорганизации поведения и мышления, и концентрацией пролактина при повторном измерении: SAPS I & пролактин II — $r_s=0,32$, $p=0,015$; SAPS II & пролактин II — $r_s=0,31$, $p=0,02$. Уровень пролактина в двух измерениях был положительно связан с приемом препаратов, обладающих высокой пролактогенной способностью (типичные нейролептики и рисперидон): пролактин I & препараты — $r_s=0,38$, $p=0,003$; пролактин II & препараты — $r_s=0,31$, $p=0,02$.

Выводы

1. У пациенток с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра обнаруживаются изменения гормонального фона в виде гиперпролактинемии, сниженного уровня прогестерона в лютеиновой фазе и малой вариабельности концентрации эстрадиола между фазами менструального цикла.

2. Значимых ассоциативных связей между уровнем прогестерона, эстрадиола и выраженностью позитивной и негативной симптоматики не выявлено. Обнаружена положительная ассоциативная связь между тяжестью

позитивных симптомов и концентрацией пролактина в сыворотке крови.

3. Представляется целесообразным продолжить изучение гормонального статуса у женщин с первым психотическим эпизодом при расстройствах шизофренического спектра для уточнения роли эстрадиола, прогестерона и пролактина в патофизиологических механизмах первого шизофренического эпизода и их влияния на эффективность проводимой антипсихотической терапии.

Контактная информация:

Янковская Александра Героимовна — ст. преподаватель кафедры психиатрии и наркологии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Обухова, 15/1, 230003, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 75-13-70.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. А. К., А. Г. Я.
Сбор и обработка материала: А. Г. Я.
Статистическая обработка данных: А. Г. Я.
Написание текста: А. Г. Я.
Редактирование: В. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington D. C.: New School Library; 2013: 947 p.
2. Van Os J., Poulton R. Environmental vulnerability and genetic-environmental interactions. In: Jackson H. J., McGorry P. D., eds. *The Recognition and Management of Early Psychosis: a Preventive Approach*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2009; XIX: 424 p.
3. Fusar-Poli P., McGorry P. D., Kane J. M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatr.* 2017; 16: 251—65.
4. Rahn R. S., Sommer I. E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol. Psychiatr.* 2015; 20: 84—97.
5. Riecher-Rössler A., Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010; 8: 155—71.
6. Crider A., Pillai A. Estrogen signaling as a therapeutic target in neurodevelopmental disorders. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 360: 48—58.
7. Kulkarni J., Hayes E., Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatr.* 2012; 25: 89—95.
8. Stevens J. R. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. *Am. J. Psychiatr.* 2002; 159: 713—9.
9. Haes E., Gavrilidis E., Kulkarni J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res. Treat.* 2012. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420457/.
10. Bergemann N., Parzer P., Jaggy S., et al. Estrogen and comprehension of metaphoric speech in women suffering from schizophrenia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Bull.* 2008; 34(6): 1172—81.
11. Bergemann N., Parzer P., Runnebaum B., et al. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol. Med.* 2007; 37: 1427—36.
12. Dubal D. B., Wise P. M. Estrogen and neuroprotection: from clinical observations to molecular mechanisms. *Dial. Clin. Neurosci.* 2002; 4(2): 149—61.
13. Riecher-Rössler A., Hafner H., Stumbaum K., et al. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr. Bull.* 1994; 20(1): 203—14.
14. Matrosova M. I., Gorobec L. N. The role of sex hormones in the pathophysiology of the first episode of schizophrenia. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhhiatriya*. 2011; 21(1): 31—3. (in Russian)
15. Thompson K., Sergejew A., Kulkarni J. Estrogen affects cognition in women with psychosis. *Psychiatr. Res.* 2000; 94: 201—9.
16. Ko Y., Joe S., Cho W., et al. Estrogen, cognitive function and negative symptoms in female schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2006; 53: 169—75.
17. Howes O. D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway. *Schizophr. Bull.* 2009; 35(3): 549—62.
18. Aston J., Rechsteiner E., Bull N., et al. Hyperprolactinaemia in early psychosis — not only due to antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2010; 34: 1342—4.
19. Bergemann N., Mundt Ch., Parzer P., et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2005; 73: 357—66.
20. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea., Oliveira C., et al. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr. Res.* 2012; 134 (1): 16—9.
21. Riecher-Rössler A., Rybakovski J. K., Pflueger M. O., et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 2013; 43: 2571—82.
22. Akhondzadeh S., Rezaei F., Larjani B., et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 84: 405—10.
23. Hoff A. L., Kremen W. S., Wieneke M. H., et al. Association of estrogen level with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am. J. Psychiatr.* 2001; 158: 1134—9.
24. Mosolov, S. N. *Psychometric scales for the assessment of schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders*. Moscow: Novyy svet; 2001: 238 s. (in Russian)
25. Vikhlyaeva E. M., eds. *Guidelines in Endocrine Gynecology*. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006: 786 s. (in Russian)
26. Sun J., Walker A. J., Dean B. et al. Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 74: 126—40.

Поступила 09.07.18.



М. Ю. СУРМАЧ, А. В. НОГТЕВА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ, НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ИХ МНЕНИЕ О ПРОФИЛАКТИКЕ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

По результатам опроса 895 мужчин в возрасте от 18 до 30 лет установлено, что мужчины относят употребление алкоголя и курение к первоочередным проблемам молодежи. Курят 42,34% респондентов, значительно чаще — жители села. Каждый пятый респондент, независимо от места проживания, указал, что в течение последнего месяца накануне опроса употреблял алкоголь 3 раза и более. Наличие знакомых, употребляющих психоактивные вещества, подтверждает каждый десятый респондент, чаще — курительные смеси типа «спайс». Около двух третей молодых мужчин, независимо от возраста, образования, семейного положения, состава родительской семьи и взаимоотношений с родителями, наличия вредных привычек, считают деятельность государства по профилактике пьянства и наркомании недостаточно эффективной. Среди тех, кто оценивает меры профилактики оптимистично, регистрируется и тенденция к высокой самооценке материального положения, возможностей самореализации, физического здоровья.

Ключевые слова: молодые мужчины, курение, алкоголь, психоактивные вещества, профилактика.

According to the questionnaire data of 895 men aged 18–30 years (a sample representative for the Republic), it was found that men attributed alcohol consumption and smoking to the young people priority problems. 42.34% of respondents, significantly more often — villagers, are used to smoke. Every fifth respondent, regardless of his residence, indicated that he had consumed alcohol 3 times or more during the last month before questioning. Having acquaintances using psychoactive substances was confirmed by every tenth respondent, more often — spice-type smoking mixtures. About two-thirds of young men, regardless of age, education, marital status, composition of the parent family and relationships with parents, bad habits, consider the state's activities to prevent drunkenness and drug addiction inadequate. Among those assessing the preventive measures more optimistic the tendency towards higher self-esteem of financial position, opportunities for self-realization, physical health was registered.

Key words: young men, smoking, alcohol, psychoactive substances, prevention.

HEALTHCARE. 2018; 12: 9–14.

PREVALENCE OF PERNICIOUS HEALTH HABITS AMONG YOUNG MEN AND THEIR OPINION ABOUT PREVENTION

M. Yu. Surmach, A. V. Nogteva

На протяжении многих лет основными причинами смертности населения Республики Беларусь остаются болезни системы кровообращения, онкологические заболевания и травмы. При этом нередко они связаны с употреблением спиртосодержащих веществ и (или) курением.

Факторы, определяющие состояние индивидуального здоровья, имеют выраженную гендерную специфику. Мужчины представляют собой уязвимую гендерную группу с позиции негативного влияния социального стресса. Так, известно, что во всем мире они страдают более тяжелыми хроническими заболеваниями и умирают раньше женщин. При этом, как правило, мужчины имеют более высокий социально-экономический статус по сравнению с женщинами [1].

Для Республики Беларусь, так же как и для большинства стран постсоветского простран-

ства, характерны негативные тенденции демографических процессов так называемой сверхсмертности мужчин в трудоспособном возрасте, приводящие к гендерному дисбалансу в значениях показателя средней продолжительности предстоящей жизни. Как указывает Т. В. Калинина, «каждая женщина Республики Беларусь обречена на вдовье одиночество в старости в среднем в течение 11,5 лет» [2].

По мнению К. М. Семутенко, И. А. Чешика и Т. М. Шаршаковой, основные факторы, влияющие на здоровье мужчин, могут быть сгруппированы в четыре категории. В первую включены рискованное поведение, физическое насилие, социальная поддержка, поведенческая реакция на стресс, обращаемость за медицинской помощью; во вторую — представления о собственном здоровье и выражение эмоций;

в третью — факторы, которые влияют на поведение мужчин и их отношение к здоровью; в четвертую — медицинское обслуживание [1].

Психическое здоровье мужчин относится к сферам гендерного риска. У них чаще встречается асоциальное поведение, паранойяльные и шизоидные расстройства, они подвержены более высокому, по сравнению с женщинами, риску развития шизофрении [3]. Мужчины чаще склонны к парасуициду [4].

Одной из острых проблем, влияющих на здоровье мужчин, является алкогольная зависимость. ВОЗ определила, что при превышении порога в 8 л алкоголя на душу населения отмечается существенное увеличение уровня заболеваемости и смертности населения. В Республике Беларусь этот показатель составляет порядка 12—13 л [5, 6], при этом больший объем потребления алкоголя приходится на мужчин трудоспособного возраста, проживающих в селе [7, 8].

Не менее актуальна для Беларуси и проблема табакокурения. По данным М. М. Сачек и соавт., в мире в целом актуальность негативных последствий табакокурения такова, что «если не принять меры, к 2030 г. число случаев смерти, связанных с табаком, превысит восемь миллионов в год. Факты свидетельствуют, что до половины нынешних потребителей табака в конечном итоге умрут от какой-либо связанной с этим болезнью» [9]. Установлена взаимосвязь не только между активным, но и пассивным табакокурением и болезнями системы кровообращения. В отношении ишемической болезни сердца данная зависимость не укладывается в линейную модель: риск развития этого заболевания у пассивного курильщика лишь в 2 раза ниже, чем у человека, выкуривающего 20 сигарет в день [10].

В Республике Беларусь реализация наркотических средств является противоправным действием. Вместе с тем, по данным Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением Гродненского государственного медицинского университета, в Беларуси до 2013 г. самыми распространенными психоактивными веществами (ПАВ) являлись опийные наркотики, каннабиноиды и ингалянты, в меньшей степени в наркологических учреждениях республики регистрировали потребителей психостимуляторов, галлюциногенов, седативных и снотворных препаратов, а случаи употребления кокаина были единичными и не оказывали существенного влияния на общую картину нарко-

логической ситуации в Беларуси [11]. Начиная с 2013 г. значительно выросла численность учетных потребителей химических аналогов известных наркотиков, в основном синтетических каннабиноидов серии JWH в составе курительных смесей. Синтетические ПАВ, разрабатываемые путем модификации структуры известных наркотиков с целью обхода законодательства или усиления наркотического действия, получили название «дизайнерских» [13]. При этом основная масса наркопотребителей таких наркотиков в Беларуси — молодые люди в возрасте до 25 лет [12].

Следует отметить, что учитываются данные зарегистрированных в наркологических учреждениях Министерства здравоохранения Республики Беларусь потребителей ПАВ. Сведения, полученные в результате опросов, существенно дополняют данные официальной статистики, позволяют определить специфику проблемы в различных социальных группах.

Цель исследования — установить особенности распространенности употребления алкоголя, ПАВ и табакокурения среди молодых мужчин, узнать их мнение о профилактике данных вредных привычек в рамках изучения репродуктивного здоровья мужчин, проживающих в Беларуси.

Материал и методы

Предварительно был разработан и апробирован опросник, который учитывал специфику изучаемого контингента в условиях Республики Беларусь. В его основу легли анкеты, разработанные специалистами Республиканского центра наркологического мониторинга и превентологии на базе РНПЦ психического здоровья (Минск) для изучения проблем, связанных с потреблением алкоголя; анкеты, разработанные в Гродненском государственном медицинском университете для изучения факторов риска репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения молодых мужчин [14, 15]; опросники для учащихся Медицинского университета имени Карла Марчинковского (г. Познань, Польша) [16], Российского общества социологов («Здоровье студентов») [17].

При составлении опросника были учтены требования, предъявляемые к стандартизованным методикам: инструментарию и организации медико-социологического мониторинга [18]. Полученный инструментарий включал 41 вопрос,

в том числе блок вопросов о социальном статусе респондента; блок, посвященный семье, в которой вырос опрашиваемый, и условиям его воспитания в детстве; блок вопросов о мнении, установках и поведении мужчин в сфере здоровья, приверженности к вредным привычкам. Особое внимание уделено аспектам психологического здоровья.

Использован случайный бесповторный отбор респондентов, являвшихся пациентами хирургических и терапевтических отделений стационаров Республики Беларусь. Критерием включения был возраст респондента — не более 30 лет, а также добровольное согласие принять участие в анонимном опросе. При конструировании выборки учитывали принцип репрезентативности по отношению к генеральной совокупности (республика) по проживанию (территориально, а также город — село).

Данные обработаны с помощью пакета программ Microsoft Office 2010, STATISTICA 10.0. При этом использовали таблицы частот, методы описательной и непараметрической статистики: сравнение несвязанных групп по качественно-му бинарному признаку и по экстенсивным показателям — критерий χ^2 ; анализ таблиц сопряженности; сравнение двух независимых групп по количественному (порядковому) признаку — критерий Манна — Уитни.

При описании результатов расчета экстенсивных показателей долю респондентов, не ответивших на вопрос, не выделяли (что объясняет отклонение значения итоговой суммы от 100%) либо объединяли с близкой по смыслу альтернативой «затрудняюсь ответить». В вопросах, в которых респондентам предлагали выбрать более чем один вариант ответа, итоговая сумма превышает 100%.

Результаты и обсуждение

После контроля первичного материала в анализ включены данные опроса 895 мужчин в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $23,36 \pm 0,09$, модальный — 26 лет), большинство (75,9%) из которых проживает в городах. Мужчины, попавшие в выборку, имели неполное среднее образование (3,01%), среднее общее (13,30%), среднее специальное (33,07%), незаконченное высшее (22,70%) и высшее (25,90%). Подавляющее большинство (91,30%) респондентов оказались по национальности белорусами. Более половины (53,18%) респондентов холосты и не были женаты, 32,96% же-

наты, 4,46% разведены, 9,05% проживают в незарегистрированном браке. Незначительная доля (менее 1%) респондентов ответили на вопрос о семейном положении «другое».

Готовность личности к злоупотреблению ПАВ определяется соответствующими социальными условиями. К так называемым первичным социальным условиям относят нарушения в системе отношений «родители — ребенок», ко вторичным — социальный опыт самого индивида. К условиям макросоциального уровня причисляют: доступность ПАВ, ухудшение социально-экономической ситуации в стране, кризис системы ценностей и культуральных норм, питательные традиции общества; к условиям микросоциального уровня — семью, учреждения образования, сверстников [19].

На вопрос «На Ваш взгляд, какие проблемы являются основными у современной молодежи?» ответили около 79,6% респондентов. Наиболее часто выбирали «вредные привычки» (каждый третий из ответивших), «алкоголь, пьянство» (каждый пятый), «курение» (каждый десятый), «наркотики» (каждый десятый-одиннадцатый). Реже либо в комплексе с иными проблемами также указывали: «компьютер, интернет», «отсутствие целей, работы», «инфантильность, безответственность, избалованность, невоспитанность, хамство, эгоизм, лень, безделье», «отсутствие жилья и денег».

Большинство (71%) опрошенных проводят свободное время, «встречаясь с друзьями». Чуть более половины (50,3%) выбрали «сиджу за компьютером», около 40,4% — «смотрю телевизор». Только около 39,3% ответили «занимаюсь спортом, хожу в бассейн, тренажерный зал». Почти каждый третий (30,8%) гуляет в парке, сквере, на улице. Каждый четвертый (26,6%) указывает, что имеет любимое увлечение; каждый пятый (20,7%) посещает кино, театры, выставки, музеи. Около 5,6% не знают, чем заняться; 4,6% указывают, что не имеют свободного времени.

Курят 42,34% респондентов, значительно чаще — жители села (56,3% против 37,94% городских мужчин, $\chi^2=8,57$, $p=0,0034$). Из числа курящих выкуривают 1—5 сигарет в день 28,76%; 6—10 сигарет в день — 32,45%; 11—15 сигарет — 22,7%; 16—20 сигарет — 16,09%. Наличие курящих друзей, знакомых подтверждают 92,6% опрошенных.

В течение последнего месяца накануне опроса 19,62% употребляли алкоголь 3 раза

и более (при отсутствии значительных различий между проживающими в городе и в селе).

На вопрос о том, как часто друзья и знакомые респондентов употребляют крепкие алкогольные напитки, 29,8% опрошенных выбрали вариант ответа «время от времени»; 56,8% — «иногда»; 9,8% отрицают употребление алкоголя. Слабоалкогольные напитки употребляют регулярно знакомые и друзья 5,81% респондентов, время от времени — 38,9% респондентов, такая же доля (38,9%) опрошенных выбрала вариант ответа «иногда». Ответили, что не употребляют алкоголь, 5,3% мужчин.

В семье родители употребляют крепкий алкоголь регулярно у 2,3% опрошенных; время от времени — у 14,07%; иногда — у 59,3%; не употребляют — у 22%. Слабоалкогольные напитки употребляют регулярно 2,68%; время от времени — 17,00%; иногда — 60,20%; не употребляют — 17,90%.

Впервые в возрасте менее 7 лет попробовали крепкие алкогольные напитки около 1,10% респондентов, слабые алкогольные напитки — 1,67%. Крепкий алкоголь в 7—10 лет попробовали 2,79%, слабоалкогольные напитки — 6,7%. Первая проба крепкого алкоголя произошла в 11—14 лет у 17,7%; слабоалкогольных напитков — у 28% мужчин. В 15—17 лет попробовали как крепкий, так и слабый алкоголь около 42,3% опрошенных. К 18 годам не пробовали крепкий алкоголь только 34,4% респондентов, слабоалкогольные напитки — 19,5%.

Злоупотребление алкоголем или употребление с вредными последствиями (неумеренное употребление алкоголя, вызывающее вред для физического или психического здоровья, когда не выполняются критерии алкогольной зависимости) ассоциировано с антиобщественной формой поведения [19]. Доказана связь между высокой степенью риска потребления алкоголя и насилием, нездоровым сексуальным поведением, травматизмом, инвалидизацией и смертностью среди молодежи [20, 21].

Признают возникновение в течение последнего предшествующего опросу года наличие проблем, связанных с употреблением алкоголя, 14,3% опрошенных молодых мужчин. У большинства из них это были конфликты с родителями (32,8%), с женой, детьми (19,5%), финансовые трудности (11,7%), ссоры, драки (10,15%), проблемы на работе, учебе, прогулы (9,4%), получение травм (3,9%), совершение

правонарушения (2,3%), реже — увольнение с работы, проблемы с милицией, судом, аварии при управлении транспортом.

На вопрос о причинах употребления алкоголя не ответили около 14,1% опрошенных. Из числа ответивших 43,8% указали «для поднятия настроения, развлечения, веселья»; 24,05% — «за компанию»; 22,2% — «чтобы отвлечься от проблем, расслабиться, снять усталость»; 8,6% — «потому что так принято, в силу традиции»; 2,8% — «чтобы чувствовать себя увереннее при общении»; 2,08% — «от скуки, безделья»; 2,08% — «потому что нравится вкус алкоголя».

По данным Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением Гродненского государственного медицинского университета, в 2014 г. суммарный показатель распространенности потребления ПАВ в Беларуси составил 179 человек на 100 000 населения, наиболее проблемными регионами Беларуси по выявленным случаям потребления наркотиков остаются Минск и Гомельская область (306,3 и 190 человек на 100 000 населения соответственно), наименьший показатель распространенности наркопотребления был получен в Могилевской области — 98,7 человек на 100 000 населения. Начиная с 2013 г. в Беларуси произошла серьезная переориентация наркотического рынка с традиционных кустарных наркотиков на новые синтетические — химические аналоги известных ПАВ. Наибольшее распространение получили курительные смеси типа «спайс» и иные неинъекционные наркотические (психотропные) вещества [2].

Согласно данным опроса, 14,85% респондентов подтверждают наличие друзей, знакомых, употребляющих те или иные ПАВ: у 9,16% ответивших друзья, знакомые употребляют курительные смеси (спайс); у 4,13% — другие наркотические (психотропные) вещества; у 1,56% — инъекционные наркотики.

Самостоятельное употребление спайса подтверждают чуть более 3% респондентов: ранее употребляли 2,9%, «редко» употребляют менее 1%. Употребление инъекционных наркотиков в прошлом отмечают 0,33%, других наркотических (психотропных) веществ — 2,23%. Менее 1% респондентов затруднились ответить на этот вопрос.

В Беларуси разрешена реализация как алкогольной, так и табакосодержащей продукции лицам от 18 лет и старше. Учитывая остроту

проблемы, Министерство здравоохранения Республики Беларусь регулярно вносит предложения по совершенствованию нормативно-правовой базы в сторону ограничения доступности данной продукции для лиц 18—20 лет (поскольку во многих странах минимальным возрастом доступности такой продукции является 21 год), формированию макросреды, свободной от табачного дыма [8]. Подчеркивается, что «снижение уровня алкогольных проблем в обществе возможно лишь при условии реализации национальной алкогольной политики, ключевым аспектом которой должно являться ограничение доступности алкоголя и его суррогатов. При разработке и реализации национальной алкогольной политики необходимо учитывать гендерные и региональные аспекты проблемного потребления алкоголя» [9].

По данным нашего исследования, немногим менее 38% респондентов оценивают эффективность деятельности государства по профилактике пьянства и наркомании среди молодежи как эффективную (рисунок).

На оценку эффективности профилактики пьянства и наркомании не оказывают существенного влияния такие факторы, как проживание, возраст, образование, семейное положение респондента, состав его родительской семьи и взаимоотношения с родителями, а также частота курения и употребления алкоголя. При этом у тех, кто оценивает эффективность деятельности государства по профилактике пьянства и наркомании среди молодежи как недостаточную, выявляется тенденция к более низкой оценке материального положения семьи



Оценка респондентами эффективности деятельности государства по профилактике пьянства и наркомании среди молодежи

родителей, возможностей реализации собственных жизненных планов (63,1% против 67,93% в целом по выборке, $\chi^2=3,59$, $p=0,058$), собственного материального положения, физического здоровья.

Искренность своих ответов при заполнении анкет по 10-балльной шкале респонденты оценили на $8,97 \pm 0,04$ балла, при этом менее 1% указали на неискренность (1—3 балла); 3,5% — низкую искренность (4—5 баллов); каждый пятый (20,6%) оценил искренность своих ответов на 6—8 баллов; подавляющее большинство (75,2%) оценили собственную искренность на высший балл — 9—10.

Таким образом, табакокурение, употребление алкоголя, пассивные формы досуга составляют риск для здоровья и репродуктивного потенциала мужчин в возрасте 18—30 лет, проживающих в Беларуси.

Молодые мужчины относят употребление алкоголя и курение к первоочередным проблемам молодежи, превышающим по актуальности материальный фактор и чрезмерное увлечение компьютером. В то же время более половины (50,3%) опрошенных проводят свободное время, «сидя за компьютером», около 40,4% — за просмотром телепередач и только 39,3% занимаются спортом, ходят в спортивный зал.

Из числа изучаемых вредных привычек наиболее распространено табакокурение: курят 42,34% респондентов, значительно чаще — жители села (56,3% против 37,94% городских мужчин, $\chi^2=8,57$, $p=0,0034$). Подавляющее большинство (92,6%) указывают на наличие курящих знакомых.

Каждый пятый респондент, независимо от места проживания, указал, что в течение последнего месяца накануне опроса употреблял алкоголь 3 раза и более. К 18 годам не пробовали крепкий алкоголь только 34,4% респондентов, слабоалкогольные напитки — 19,5% опрошенных. Большая часть (43,8%) употребляют алкоголь «для поднятия настроения, развлечения, веселья», каждый четвертый — «за компанию» или «чтобы отвлечься от проблем, расслабиться, снять усталость». Следует отметить, что определенному «алкогольному» поведению способствуют традиции в семьях, где большинство опрошенных подтверждают употребление алкоголя и где, как правило, происходит первая проба. Признают возникновение в течение последнего предшествующего опросу

года наличие проблем, связанных с употреблением алкоголя, 14,3% респондентов. У большинства из них это были конфликты с родителями, а также в их собственных семьях.

Согласно данным опроса, наличие друзей, знакомых, употребляющих те или иные ПАВ, подтверждает незначительное число респондентов (примерно каждый десятый). При этом наиболее распространенным типом наркотика являются курительные смеси типа «спайс» и иные неинъекционные наркотические (психотропные) вещества. Самостоятельное употребление наркотиков подтвердили единицы (2,9% опрошенных).

Около двух третей молодых мужчин считают деятельность государства по профилактике пьянства и наркомании недостаточно эффективной. Среди тех, кто оценивает меры профилактики более высоко, регистрируется тенденция к более высокой самооценке материального положения, возможностей самореализации, состояния физического здоровья.

Контактная информация:

Сурмач Марина Юрьевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения.

Гродненский государственный медицинский университет.

Ул. М. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Сл. тел.: +375 152 60-08-09.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. Ю. С., А. В. Н.

Сбор и обработка материала: А. В. Н.

Написание текста: М. Ю. С., А. В. Н.

Редактирование: М. Ю. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Semutenko K. M., Cheshik I. A., Sharshakova T. M. The main factors that determine the health status of men. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2014; 2: 36—46. (in Russian)
2. Kalinina T. V. Gender aspects of population mortality in the Republic of Belarus. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2012; 2: 4—8. (in Russian)
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington DC: Gomez; 2007.
4. Lasy E. V., Parovaya O. I. Gender differences in mental disorders, clinical and psychopathological characteristics, and access to medical care for persons who have taken parasuicide. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. 2011; 3(5): 4—21. (in Russian)
5. Andreeva L. A., Terekhovitch T. A. Medical preventive maintenance of syndrome of alcoholic dependence: the analysis of a current situation and discussion of available experience. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2012; 1: 51—6. (in Russian)
6. Razvodovsky Y. E. The prevalence of alcohol consumption and its surrogates among the population of Grodno region. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2014; 2: 57—61. (in Russian)
7. *Global status report on alcohol and health*. Geneva: WHO; 2011. 286 p. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsrprofiles.pdf.
8. Shchhaveleva M. V., Glebko S. Z. The prevalence of risk factors and self-assessment of rural health. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2012; 2: 44—8. (in Russian)
9. Sachek M. M., Heyfets N. E., Malakhova I. V., i dr. Legal basis for tobacco control in the Republic of Belarus: international obligations and the development of national legislation. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2013; 3: 19—36. (in Russian)
10. Zou N., Hong J., Dai Q. Y. Passive cigarette smoking induces inflammatory injury in human arterial walls. *Chin. Med. J.* 2009; 122(4): 44—8.
11. Lelevich V. V., Vinitzkaya A. G., Lelevich S. V., i dr. Report on drug use and illicit drug trafficking in the Republic of Belarus. Minsk: Belsehns; 2008: 65 s. (in Russian)
12. Golovko A. I., Binitenko E. Y., Basharin V. A., i dr. Terminological and biological paradoxes of the phenomenon of “designer drugs”. *Narkologiya*. 2015; 1: 69—83. (in Russian)
13. Vinitzkaya A. G., Lelevich V. V., Sarana Y. V. Epidemiology of the prevalence of “designer drugs” in the Republic of Belarus. *Meditsinskie novosti*. 2016; 11: 29—32. (in Russian)
14. Surmach M. Yu. Youth behavior: from demographic threats to national security. Minsk: Pravo i ehkonomika; 2009: 266 s. (in Russian)
15. Surmach M. Yu. Specificity of the sociological toolkit in studies of adolescent reproductive health. *Sociological methods in modern research practice: Sbornik statey posvyashchyonny pamyati pervogo dekana fakulteta sotsiologii NIU VSHEH A. O. Kryshtanovskogo*. Otv. red. i vst. sl. O. A. Oberemko. Moscow: NIU VSHEH; 2011: 516—23. (in Russian)
16. Tishchenko E., Marcinkowski E. T., Surmach M. Features of the alcohol initiation and the subsequent attitude to it of future doctors. *Hygeia Public Health*. 2010; 45(1): 62—6.
17. Bolkhovitina T. S., Karpenko E. V., Surmach M. Yu., i dr. Students' health: sociological analysis: Monografiya. Otv. red. I. V. Zhuravlyova. Moscow: INFRA-M; 2014: 272 s. (in Russian)
18. Tatarnikov M. A. Why do we need a standardized methodology for a sociological survey in health care? *Sotsiologiya meditsiny*. 2013; 2(23): 11—22. (in Russian)
19. Kopytov A. V., Skugarevskiy O. A. Social aspects of the risk of alcohol addiction among adolescents and young people of the Republic of Belarus. *Sotsiologiya*. 2013; 4: 85—96. (in Russian)
20. Pedersen E. R. Assessment of perceived and actual alcohol norms in varying contexts: Exploring Social Impact Theory among college students. *Add. Behav.* 2007; 33(4): 552—64.
21. Rosenberg H., Mazzola J. Relationships among self-report assessments of craving in binge-drinking university students. *Add. Behav.* 2006; 67: 1132—9.

Поступила 29.08.18.

Е. А. МАТУСЕВИЧ, А. В. МАКАРЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИТЕЛЯМ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ

Браславская центральная районная больница, Браслав, Беларусь

Цель исследования. Повысить доступность и качество оказания хирургической помощи сельскому населению северо-западного региона Витебской области.

Материал и методы. На базе центральной районной больницы г. Браслава организован межрайонный лечебно-консультативный центр по хирургии с функциями центра экстренной медицинской помощи для четырех соседних районов. Организованы выезды руководителя центра в районы обслуживания для выполнения плановых и экстренных оперативных вмешательств и консультаций пациентов. В динамике проанализированы результаты деятельности хирургической службы закрепленных районов.

Результаты. Реализация проекта позволила сократить сроки оказания высококвалифицированной экстренной хирургической помощи и реализовать правило «золотого часа» для пациентов отдаленных сельских районов, повысить хирургическую активность и снизить летальность в хирургических отделениях закрепленных районов, уменьшить количество выездов специалистов-хирургов Витебского областного центра экстренной медицинской помощи, оптимизировать расходы на здравоохранение.

Заключение. Основой реновации хирургической помощи на современном этапе должно стать создание межрайонных лечебно-консультативных центров, частично выполняющих функции областного центра экстренной медицинской помощи в отдаленных регионах Республики Беларусь.

Ключевые слова: доступность хирургической помощи, реновация, отдаленные регионы, межрайонные центры, центр экстренной медицинской помощи, оптимизация расходов.

Objective. Increasing the availability and quality of surgical care to rural population in the northwest of Vitebsk region.

Materials and methods. An inter-district medical and consulting center for surgery with functions of an emergency medical center for four neighboring districts was organized on the basis of the Braslav Central District Hospital. The head of the Center made trips to serve areas for regular and emergency surgical interventions and consulting patients. The results of the surgical service in the assigned areas activities were analyzed in dynamics.

Results. The project implementation allowed shorten the terms of providing highly qualified emergent surgical care and implement the «golden hour» rule for patients in remote rural areas, improve the surgical activities and reduce the lethality rate in the surgical departments of the designated areas, reduce the number of visits by surgeons from Vitebsk Regional Emergency Medical Care Center and optimize the expenses on health care.

Conclusion. Establishing of inter-district medical treatment and consultative centers partly taking on the functions of the regional «sanitary aviation» in Belarus remote regions should become the basis for the surgical care renovation at the current stage.

Key words: accessibility of surgical care, renovation, remote regions, inter-district centers, «sanitary aviation», cost optimization.

HEALTHCARE. 2018; 12: 15—20.

OPTIMIZING SURGICAL CARE TO CITIZENS OF RURAL AREAS

E. A. Matusевич, A. V. Makarevich

На современном этапе развития здравоохранения приоритетным направлением является не только повышение эффективности (в том числе экономической), необходимы также реновации в технологиях и организации медицинской помощи. Последние годы в системе здравоохранения происходит серьезное переоснащение высокотехнологичным дорогостоящим оборудованием лечебных учреждений республиканского и областного уровня. Сегодня перед хирургической службой стоит непростая задача — приблизить высокие технологии оказания медицинской помощи к жителям сельских районов. Президент Республики Беларусь А. Г. Лукашенко во время посещения 24 ноября

2017 г. Буда-Кошелевской ЦРБ Гомельской области обратил внимание на необходимость доступности медицинских услуг для каждого человека вне зависимости от того, где он живет — в большом городе или маленьком населенном пункте. Это означает, что пациент должен иметь возможность получить медицинскую помощь в любой точке страны на высоком уровне, в чем и заключается ее доступность. Вместе с тем наблюдающееся в последнее время сокращение численности населения в сельских районах [1], уменьшение в ряде районных больниц количества выполняемых операций ведут к потере опыта хирургами, что в определенной степени снижает качество хирургической помощи

и препятствует профессиональному росту работающих там молодых специалистов. Возможно, с этим «порочным кругом» связано имеющееся в последние годы увеличение количества обращений граждан в органы управления здравоохранения по поводу оказания медицинской помощи [2].

В связи с этим перед организаторами здравоохранения и практикующими хирургами возникает ряд вопросов. Каким образом обеспечить в каждой ЦРБ штат специалистов, владеющих основными необходимыми видами плановых и экстренных оперативных вмешательств? Достаточно ли имеющегося в сельских районах медицинского оборудования и квалификации кадров для полноценного выполнения протоколов диагностики и лечения хирургических заболеваний? Целесообразно ли в нынешних экономических условиях иметь лапароскопические стойки и другое высокотехнологичное оборудование, а также 30—40-кочные отделения в малых районах, где хирургическая активность составляет 19—28%, а непрофильная госпитализация достигает 30—35% [3, 4]? Как лучше организовать и повысить уровень экстренной хирургической помощи жителям отдаленных районов, где расстояние для вызова специалистов из областного центра составляет 220—260 км? Как при этом уложиться в правило «золотого часа», когда только время, за которое специалист может доехать до пациента для первичного осмотра, достигает 3—4 ч? Возможно ли улучшить результаты и сократить сроки перевода тяжелого пациента в областную больницу, не вызывая при этом специалистов с реанимобилем из области? Как сегодня на местах обеспечить высокое качество и доступность консультативной помощи тем категориям амбулаторных пациентов, для которых поездка в областной центр является проблемой?

Данные вопросы наиболее актуальны для отдаленных сельских районных центров, и их решение, по нашему мнению, позволит улучшить результаты оказания хирургической помощи и реально приблизить ее к жителям небольших населенных пунктов.

Материал и методы

По результатам мониторингов, проводимых в последние годы специалистами Министерства здравоохранения, отмечалась недостаточная доступность медицинской помощи на районном уровне [5, 6]. В связи с этим предписы-

валось «обеспечить доступность консультативной помощи, своевременный перевод пациентов на необходимый уровень для оказания специализированной и высокотехнологичной помощи, принять меры по созданию лабораторных, диагностических, консультативных межрайонных центров для повышения доступности медицинской помощи и рационального использования имеющегося оборудования» [5]. Отмечены также нерациональное использование коечного фонда и недостаточное внедрение стационарзамещающих технологий в районных центрах некоторых регионов. На основании изложенного было поручено повысить эффективность использования государственных расходов на здравоохранение, провести реорганизацию и дальнейшую оптимизацию системы здравоохранения, в том числе путем внедрения пилотных проектов [6].

В этой связи Главным управлением здравоохранения (ГУЗО) Витебского облисполкома принято решение о внедрении пилотного проекта на базе Браславской ЦРБ. Приказом ГУЗО Витебского облисполкома от 02.05.2016 № 208 «О совершенствовании оказания хирургической помощи» на функциональной основе Браславской ЦРБ был создан межрайонный лечебно-консультативный центр по хирургии (МЛКЦ) с функциями центра экстренной медицинской помощи (ЦЭМП). Руководителем центра назначен заместитель главного врача по медицинской части кандидат медицинских наук Е. А. Матусевич. Для оказания экстренной и плановой хирургической помощи населению, кроме Браславского, территориально за МЛКЦ закреплено четыре соседних района (Миорский, Верхнедвинский, Шарковщинский, Поставский) с общей численностью населения на 01.01.2016 121 832 человека и транспортной доступностью в 37—80 км (табл. 1, рисунок).

Таблица 1

Транспортная доступность вызова специалиста-консультанта Браславского МЛКЦ для закрепленных районов

Населенный пункт	Расстояние до г. Витебска, км	Расстояние до г. Браслава, км
г. Браслав	235	—
г. Миоры	192	37
г. Верхнедвинск	175	72
г. п. Шарковщина	207	43
г. Поставы	254	80



Зона обслуживания Браславского МЛКЦ

Как отражено на рисунке, особенностью расположения закрепленных населенных пунктов являются значительная удаленность от областного центра (г. Витебск) и хорошая транспортная доступность до г. Браслава: максимальное расстояние до закрепленных районов составило 80 км. Согласно пилотному проекту, необходимо было осуществлять ежемесячные выезды специалиста-хирурга межрайонного центра в закрепленные регионы по согласованному графику для выполнения оперативных вмешательств и оказания плановой консультативной помощи жителям региона. Кроме того, в любое время суток следовало выполнять поступающие в МЛКЦ экстренные вызовы, не задействуя областной центр экстренной медицинской помощи г. Витебска, решать в закрепленных районах вопросы постановки и уточнения диагноза, схемы лечения, перевода пациента на областной уровень либо выполнять оперативное вмешательство самостоятельно на месте.

Цель исследования — повысить доступность и качество оказания хирургической помощи сельскому населению северо-западного региона Витебской области.

Для достижения поставленной цели следовало решить следующие задачи:

- обеспечить сокращение сроков оказания высококвалифицированной экстренной хирургической помощи, приблизив выполнение пра-

вила «золотого часа» для пациентов отдаленных сельских районов;

- уменьшить количество выездов специалистов-хирургов Витебского областного центра экстренной медицинской помощи, оптимизировав таким образом расходы на здравоохранение;

- повысить хирургическую активность и снизить летальность в хирургических отделениях закрепленных районов северо-западного региона Витебской области;

- организовать научно-практические конференции с участием ведущих специалистов хирургического профиля Республики Беларусь, а также обучение хирургов на местах с проведением мастер-классов.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период работы (02.05.2016—01.05.2018) руководителем МЛКЦ (кандидат медицинских наук по специальности «хирургия», врач высшей квалификационной категории) в закрепленные районы было выполнено 64 выезда. Во время плановых выездов проводились осмотры пациентов в отделениях хирургии и реанимации, консультировались амбулаторные пациенты по предварительной записи, выполнялись плановые оперативные вмешательства совместно с хирургами районных больниц. Основные показатели работы представлены в табл. 2.

Непосредственно для консультации в Браславский МЛКЦ обратилось 38 человек из соседних районов. После проведения необходимого лабораторно-инструментального обследования на месте им выставлен диагноз, даны рекомендации по лечению. Из обратившихся 3 пациента прооперированы по экстренным показаниям, 5 — в плановом порядке.

Во время плановых выездов амбулаторно проконсультированы 114 пациентов. Преобладающей патологией являлись заболевания сосудов (варикозная болезнь нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз), опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз, травмы, посттравматические нарушения), новообразования, заболевания пищеварительной и мочеполовой систем.

В стационарах закрепленных районов осмотрено 144 пациента в плановом порядке и 25 — по экстренным показаниям. Уточнен диагноз, проведено необходимое дообследование, скорректирована схема лечения, сделаны перевязки и проведены хирургические манипуляции (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что в хирургических и реанимационных отделениях закрепленных районных больниц лидирующие позиции в последнее время занимают пациенты с острым и хроническим панкреатитом, желчнокаменной болез-

нью и ее осложнениями, 11,8% составляют пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями, перфорациями язв и стенозами язвенной этиологии. Выявлено также значительное количество пациентов с флеботромбозами, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, диабетической ангиопатией и их осложнениями — 19 (11,2%) человек.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии, в ряде случаев консультант устанавливал необходимость дообследования на более высоком уровне (КТ, МРТ, ангиография, иные исследования, не доступные на районном уровне). Так, по результатам консультации согласован перевод 11 пациентов в плановом порядке в соответствующие отделения Витебской областной клинической больницы.

Во время консультативных выездов совместно с районными хирургами выполнена 31 плановая операция (грыжесечения с аллопластикой, резекции желудка, холецистэктомии, ампутации конечностей, включая детскую хирургию, аутодермопластика, урологические и другие вмешательства).

Помимо плановой хирургической помощи за время функционирования центра обслужено 19 экстренных вызовов. Поступающие в МЛКЦ вызовы адресовывались диспетчеру СМП, после чего оперативно обеспечивался выезд

Таблица 2

Показатели работы Браславского межрайонного лечебно-консультативного центра по хирургии за анализируемый период

Показатель	По срочности		Всего
	плановые	экстренные	
Совершено выездов	45	19	64
Проконсультировано пациентов в центре	35	3	38
Проконсультировано пациентов на выездах (стационар)	144	25	169
Проконсультировано амбулаторных пациентов	103	11	114
Принято решение о переводе на 3-й областной уровень	11	9	20
Выполнено операций самостоятельно:	31	17	48
В том числе			
высокотехнологичных	3	2	
сложных	4	5	

Таблица 3

Структура консультированных пациентов в стационарах закрепленных районов

Нозология	Количество пациентов
Панкреатит	51 (30,2%)
Желчнокаменная болезнь и ее осложнения	39 (23%)
Травмы (включая нейротравму)	24 (14,2%)
Осложненная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20 (11,8%)
Заболевания сосудов	19 (11,3%)
Другие заболевания	16 (9,5%)
ВСЕГО	169 (100%)

хирурга-консультанта, который в течение 30—50 мин (в зависимости от района вызова) прибывал к пациенту. По неотложным показаниям выполнено 17 оперативных вмешательств при таких патологиях, как желудочно-кишечные кровотечения, послеоперационные осложнения, различные формы перитонита, осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость, тяжелые сочетанные травмы, включая трепанации черепа при нейротравме.

Учитывая наличие в Браславской ЦРБ собственного отделения переливания крови, при обслуживании вызовов для пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями и травмами специалист при необходимости доставлял нужное количество эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы согласно заявке из района вызова. Это позволило значительно сократить время до начала гемо- и плазмотрансфузий нуждающимся в них пациентам. Проведенные операции в зоне обслуживания Браславского МЛКЦ представлены в табл. 4.

В закрепленных районах консультантом МЛКЦ выполнено 5 высокотехнологичных и 9 сложных оперативных вмешательств (релапаротомии при послеоперационном перитоните, реконструктивные операции на желчных путях, резекции тонкой и толстой кишки, пластическое закрытие раневых дефектов при травмах). Во время выездов также проводилось практическое обучение молодых специалистов-хирургов. В 19 (39,6%) операциях участвовали районные хирурги первых двух лет работы.

При тяжелой экстренной хирургической патологии благодаря своевременной консультации специалиста Браславского МЛКЦ ряд сложных тактических вопросов был решен без привлечения сотрудников Витебского областного ЦЭМП. Так, во время выездов было осмотрено 9 пациентов и организован их перевод реанимобилем Браславского МЛКЦ в областную больницу по неотложным показаниям. Последнее позволило сократить время до начала оказания пациентам специализированной хирургической помощи, а отсутствие необходимости вызова специалиста и реанимобиля из г. Витебска обеспечило положительный экономический эффект.

Динамика основных показателей работы хирургической службы закрепленных районов за последние 3 года представлена в табл. 5.

Из приведенных в табл. 5 данных следует, что первый опыт реновации оказания хирургической помощи жителям сельских районов дал положительный результат. Внедрение нового механизма оказания медицинской помощи обеспечило снижение общей летальности в курируемых районах в 1,77 раза, снижение показателя послеоперационной летальности до 0,45%. Достижение таких результатов стало возможно в первую очередь за счет уменьшения времени, за которое специалист может доехать до пациента, и, соответственно, сокращения времени от момента поступления экстренного пациента до начала оперативного вмешательства. Благодаря реализации проекта организована работа с экстренными хирургическими пациентами во временном интервале 1 ч.

Таблица 4

Оперативное вмешательство	Количество пациентов
Грыжесечение с аллопластикой	14 (29,2%)
При остром холецистите, холедохолитиазе	12 (25%)
По поводу травм различной локализации (включая трепанации черепа)	7 (14,6%)
По поводу осложнений язвенной болезни	6 (12,5%)
При острой кишечной непроходимости	4 (8,3%)
Другие операции	5 (10,4%)
ВСЕГО	48 (100%)

Таблица 5

Основные показатели работы хирургической службы закрепленных районов за 3 года

Показатель	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Летальность общая, %	1,98	2,19	1,12
Послеоперационная летальность, %	1,07	0,89	0,45
Хирургическая активность, %	40,81	43,25	47,65
Количество вызовов по линии Витебского областного ЦЭМП специалистов хирургического профиля	41	33	21

Увеличилось количество оперативных вмешательств, выполняемых на местах без отправки пациентов в г. Витебск, в результате чего хирургическая активность в закрепленных районах повысилась до 47,65%. Кроме того, появилась возможность доставки пациентов реанимобилем Браславского МЛКЦ без вызова специалистов Витебского областного ЦЭМП, что позволяет сократить время и улучшить результаты оказания хирургической помощи. Обеспечена доставка препаратов крови для экстренных пациентов закрепленных районов, при этом не задействуется областная станция переливания крови. Уменьшение количества вызовов врачей хирургического профиля по линии Витебского областного ЦЭМП на 51,2% способствовало получению положительного экономического эффекта в здравоохранении за счет снижения транспортных расходов. Результаты реновации позволяют считать, что доступность высококвалифицированной хирургической помощи сельскому населению северо-западного региона Витебской области улучшилась.

На базе Браславского МЛКЦ проведены три научно-практические конференции с мастер-классами для районных хирургов, в которых принимали участие ведущие специалисты хирургического профиля Республики Беларусь: 30.09.2016 — межрайонная научно-практическая конференция «Современные технологии амбулаторной хирургии и хирургии краткосрочного пребывания» с мастер-классом по лазерной эндовенозной коагуляции варикозных вен (приказ УЗО от 05.09.2016 № 395); 23.06.2017 — межрайонная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии и реанимации» с мастер-классом по абдоминальной хирургии (приказ УЗО от 31.05.2017 № 261); 15.09.2017 — областная конференция — обучающий семинар по актуальным вопросам неврологии и нейрохирургии (приказ Минздрава Республики Беларусь от 28.08.2017 № 952, УЗО от 06.09.2017 № 416). Таким образом обеспечено дальнейшее обучение и повышение квалификации молодых специалистов курируемых районов.

Считаем, что основными критериями создания межрайонных лечебно-консультативных центров являются значительная отдаленность сельских районов от областного центра, транспортная доступность обслуживаемых районов в 20—70 км (1-часовая) от создаваемых центров, а также их достаточная материально-

техническая оснащенность. Необходимы специалисты, хорошо подготовленные на высоком уровне, владеющие основными навыками выполнения экстренных операций по общей хирургии и смежным специальностям (нейро- и сочетанная травма, торакальная хирургия, урология, онкопатология, хирургическая инфекция).

Таким образом, полученный за время реализации проекта опыт свидетельствует о клинико-экономической целесообразности совершенствования хирургической помощи населению сельских районов путем организации межрайонных лечебно-консультативных центров, частично берущих на себя функции областного ЦЭМП в отдаленных регионах Республики Беларусь. Основой реновации хирургической службы на современном этапе может стать создание таких центров.

Контактная информация:

Матусевич Евгений Анатольевич — к. м. н., зам. главного врача по медицинской части, руководитель межрайонного лечебно-консультативного центра по хирургии. Браславская центральная районная больница. Ул. Советская, д. 138, 211970, г. Браслав. Сл. тел.: +375 215 36-48-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. А. М., А. В. М.
Сбор и обработка материала: Е. А. М.
Статистическая обработка данных: Е. А. М.
Написание текста: Е. А. М., А. В. М.
Редактирование: Е. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/demografiya_2/g/chislennost-iestestvennyi-prirost-naseleniya/ (Accessed 22.07.2018). (in Russian)
2. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 30.03.2018 № 7.2 «On work with applications of citizens and legal entities». (in Russian)
3. Uspenskaya I. V., Pristupa E. M. Increasing the availability of health care is an indicator of the performance measure and effectiveness of modernization reforms. *Ekonomist lechebnogo uchrezhdeniya*. 2014; 7: 3—11. (in Russian)
4. Aleksandrova O. Yu., Kuznetsova Yu. E., Vinokurov E. V. Assessment of the completeness of the treatment and diagnostic process based on the care standards. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении*. 2012; 3—4: 3—8. (in Russian)
5. Resolution of the Collegium of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 20.04.2017 № 5.1 «On the demographic situation». (in Russian)
6. Resolution of the Collegium of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 25.01.2017 № 1.1 «On the results of the work of health organizations in 2016 and the main lines of activity for 2017». (in Russian)

Поступила 17.09.18.



Р. А. ЕВСЕГНЕЕВ

ПСИХИАТРИЯ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ТРИ ДЕСЯТИЛЕТИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлены и проанализированы основные изменения, произошедшие в последние десятилетия в области охраны психического здоровья, развитии психиатрической службы и определении ее места в системе здравоохранения. На примере ряда стран Евросоюза обсуждены основные результаты в этой области, накопленный международный опыт, трудности и достижения в реформировании служб психического здоровья. Показана роль первичной медицинской помощи в выявлении и лечении распространенных форм психической патологии. Рассмотрена ситуация в Республике Беларусь, направления и цели проводимых в этой сфере ответственных реформ.

Ключевые слова: психические расстройства, распространенность среди населения, социально-экономические последствия, психиатрическая помощь, охрана психического здоровья, перспективы развития, роль первичной медицинской помощи.

The main trends and amendments in the psychiatry and mental health care system as well as the psychiatry niche in the general public health service are presented and discussed in the article. By way of the EU countries example, the worldwide accumulated experience, obstacles and achievements in the psychiatry reforming are discussed. The key role of the primary care system in revealing and managing various forms of mental disorders is demonstrated. The recent situation in the Republic of Belarus, the main goals and directions of reforming the mental health care system in the country are being discussed, too.

Key words: mental disorders, incidence across the population, social and economic impacts, psychiatric support, mental health care, development future, role of primary care system.

HEALTHCARE. 2018; 12: 21—28.

PSYCHIATRY: WHAT HAS BEEN REVISED FOR THREE LAST DECADES

R. A. Evsegneev

Цель настоящей статьи — познакомить врачей различных специальностей с основными изменениями, происходящими сегодня в области охраны психического здоровья, в том числе с ситуацией в нашей стране, ближайшими задачами и перспективами, а также с влиянием реформ на другие медицинские дисциплины, работу врачей и отечественную систему здравоохранения в целом.

Психиатрия относится к числу медицинских специальностей, в которых происходят коренные изменения. Главным из них является резкое изменение ее места в иерархии медицинских дисциплин: находившаяся на протяжении многих десятилетий на задворках общей медицины, сегодня она вошла в число наиболее важных проблем медицинской науки и практики.

Основная причина этому вполне очевидна и состоит в быстром росте ценности психического здоровья в современном мире, производстве и социальной жизни, повышенных требованиях к психическому здоровью современного человека.

Если еще 30—40 лет назад к нашей специальности относились как к довольно замкнутой, экзотической, изолированной от общей медицины отрасли, то к началу XXI века психические и поведенческие расстройства по своей социально-экономической значимости во многих странах мира вошли в число основных, уступая, по существу, лишь сердечно-сосудистой патологии.

Сегодня уже нет сомнения в том, что охрана психического здоровья является важнейшим условием сохранения и приумножения человеческого капитала, причем по мере ускорения научно-технического прогресса, усложнения производства и социальных взаимодействий роль психического здоровья в обществе будет постоянно повышаться.

Происходящие в нашей области изменения касаются самых разных ее сторон: эпидемиологии и оценки экономического груза психических расстройств, классификации, форм оказания психиатрической помощи, психофармакотерапии, биологических исследований,

правового регулирования, взаимоотношений с другими лечебными специальностями, подготовки кадров, реформирования общественного мнения и т. д. Эти изменения происходят повсеместно в самых разных странах, включая и постсоветские.

За последние 20—30 лет в мире накоплен большой опыт проведения реформ, свидетелем и участником которых довелось быть и автору статьи. Необходимо отметить, что изменения в области охраны психического здоровья непосредственно затрагивают и другие области медицины, включая первичное здравоохранение, работу общесоматических стационаров, амбулаторных служб, распределение ресурсов, подготовку кадров и др.

К числу изменений, на которых хотелось бы остановиться, относятся следующие.

1. Коренным образом изменились взгляды о распространенности психических расстройств. Если еще в 1960—1970-е гг. в СССР считали ее равной примерно 1,5—2,0% [1], то сегодня этот показатель оценивается на порядок выше — в среднем 12—15% у взрослого населения Земли [3], а в ряде исследований — и того больше. Так, в странах Евросоюза показатель распространенности психических расстройств в 2013 г. составил: в Великобритании — 23%, Нидерландах — 18%, Болгарии — 19,5%, Испании — 13,8% [2].

Таким образом, если распространенность психических расстройств в нашей стране примерно соответствует уровню в других странах Европы (а оснований думать по-другому нет), то число лиц с психическими расстройствами в нашей стране составляет в настоящее время как минимум 700 000—800 000.

По данным ВОЗ за 2001 г. [3], в мире психическими расстройствами страдало 459 млн человек, то есть значительно больше, чем всеми вместе взятыми злокачественными опухолями и сахарным диабетом.

Вполне очевидно, что данные о распространенности психических расстройств, полученные при проведении сплошных эпидемиологических исследований, будут существенно выше, чем полученные при оценке обращаемости населения за психиатрической помощью, поскольку даже в экономически развитых странах за помощью обращаются далеко не все, кто в ней нуждается, например в США это менее 40% [4]. Понятно, что данный показатель существенно зависит от того, как организована система ока-

зания психиатрической помощи, а также от отношения населения к лицам с психическими расстройствами и связанного с этим страха стигматизации.

В Республике Беларусь, как и в других странах бывшего СССР, эпидемиологические исследования в этой области не проводились, поэтому заболеваемость психическими расстройствами оценивалась по обращаемости за помощью. В последние годы этот показатель колеблется в пределах 3,4—3,6%, то есть он существенно ниже средневропейского.

Отметим, что данный показатель также может служить косвенным индикатором общественного мнения в отношении психических заболеваний и существующего страха стигмы у населения, который в нашей стране, как и в постсоветских странах, все еще довольно выражен.

Другими индикаторами того, насколько действующая в стране система медицинской помощи удовлетворяет либо не удовлетворяет потребности населения в психиатрической помощи, могут служить частота использования врачами общей практики давно ушедших в прошлое таких диагнозов, как «*вегетососудистая дистония*», «*невротическое состояние*» и т. д., вместо стандартных диагнозов раздела V МКБ-10, рассчитанных на использование их именно врачами первичного звена [5].

2. Радикально изменились взгляды на тяжесть социально-экономических последствий психических расстройств в современном мире. По своим экономическим последствиям, оцениваемым по индексу DALYs (disability-adjusted life years), они занимают 2-е место среди всех групп заболеваний, опережая онкологические и уступая лишь сердечно-сосудистым.

Сегодня в странах Европы на психические расстройства приходится 19% экономических потерь от всех болезней. Они «съедают» от 30 до 44% социальных выплат и пенсий из бюджета, в частности 44% в Дании, 43% в Финляндии и Шотландии, 37% в Румынии, 25% в Молдове. Например, в Австрии с населением 8,4 млн социальные выплаты вследствие психических расстройств получают около 900 000 жителей [2]. Вполне очевидно, что социально-экономические последствия этим не ограничиваются и включают в себя также снижение производительности труда и качества человеческого капитала, сокращение продолжительности жизни (в среднем на 15—20 лет), рост числа

суицидов, парасуицидов, несчастных случаев и общественно опасных действий, совершаемых лицами с психическими расстройствами и др.

Сегодня самыми распространенными и дорогостоящими формами психической патологии являются расстройства настроения (депрессия), тревожные и невротические расстройства, зависимость от психоактивных веществ и деменция в пожилом возрасте. Так, в 2005 г. число больных и подсчитанная экономистами стоимость психических заболеваний в странах Евросоюза с общим населением примерно в 500 млн за год были следующими:

- расстройства настроения (депрессия) — 21 млн (106 млрд евро);
- тревожные и невротические расстройства — 41 млн (41 млрд евро);
- зависимость от психоактивных веществ — 9 млн (57 млрд евро);
- деменция в пожилом возрасте — 5 млн (55 млрд евро);
- шизофрения и близкие к ней расстройства — 3,7 млн (35 млрд евро) [6].

Для сравнения: самая дорогая форма неврологической патологии — инсульты — стоила этим странам 22 млрд евро в год [6], то есть почти в 5 раз дешевле депрессии.

3. Следствием пересмотра социально-экономической роли психиатрии и ее места в иерархии медицинских специальностей стал значительный рост социальной ценности врача-психиатра и финансовых вложений в сферу психиатрической помощи. Оказалось, что повышение ее качества и доступности для населения дает большие экономические выгоды и позволяет избежать тяжелых финансовых потерь. Сегодня вряд ли нуждается в доказательствах высокая степень полезности психиатра в областях, где требования к состоянию психического здоровья персонала наиболее высоки, а цена ошибки выходит далеко за пределы системы здравоохранения — это вооруженные силы и МВД, гражданская авиация, транспорт, АЭС, система МЧС и т. д.

Сегодня уже не вызывает сомнений экономическая выгода от вложений в охрану психического здоровья для государства. Это отражает даже название итогового документа 2013 года — «Системы охраны психического здоровья в странах Евросоюза, состояние психического здоровья населения и выгоды, ожидаемые от вложений в психическое здоровье» [2].

Если раньше на протяжении десятилетий психиатрическая служба финансировалась по остаточному принципу, то сегодня вложения в нее во многих странах достигли 10% и более от общего бюджета здравоохранения. Этот показатель в разных странах Европы существенно колеблется: в Норвегии (2011) — 18,0%; Швеции (2011) — 10,0%; Польше (2011) — 5,1%; Великобритании (2012) — 13,0%; Италии (2007) — 5,0%; Нидерландах (2009) и Германии (2011) — 11,0%; Латвии (2011) — 5,9%; Эстонии (2011) — 5,8% [2].

В нашей стране данный показатель пока существенно ниже и колеблется в диапазоне от 2,5 до 3,0%, вероятно, еще продолжает сказываться многолетняя отечественная традиция финансирования службы по остаточному принципу.

Число специалистов, занятых в системе психиатрической службы, увеличивается. Так, в настоящее время в республике количество занятых должностей психиатров-наркологов составляет 876 (9,15 на 100 000 населения), что примерно соответствует уровню стран Восточной Европы (в Болгарии — 6,7; Венгрии — 6,5; Чехии — 11,8; Словении — 7,1), но все же существенно ниже, чем в Австрии (19,7), Франции (22,3) или Нидерландах (18,8) [2].

Число работающих в стране врачей-психотерапевтов из года в год также увеличивается (в 2017 г. — 241) и еще есть куда расти: например, в Австрии с населением 8,4 млн работают 6908 специалистов (2011) [2]. Вполне понятно, что столь большое количество психиатров и психотерапевтов обусловлено значительным спросом на них у населения и отсутствием у людей страха обращаться за данным видом помощи.

4. У населения многих стран существенно изменилось отношение к психическим расстройствам, врачу-психиатру и психиатрической помощи. Еще в 1960—1970-е гг. в общественном сознании повсеместно доминировали страх перед психическими заболеваниями, стигма в отношении страдающих ими людей и представление об их неизлечимости, следствием чего было сокрытие людьми данной патологии и страх обращения за медицинской помощью. Ситуацию эту хорошо передает афоризм американского кинопродюсера С. Голдвина: «Каждый, кто идет на прием к психиатру, должен сначала проверить, в своем ли он уме».

В бывшем СССР образ врача-психиатра выглядел в глазах населения совсем по-другому, чем образ, например, хирурга, терапевта или педиатра. Еще в 1980—1990-е гг. психиатрия и психиатры воспринимались в общественном сознании либо как средство запугивания и репрессий, либо как герой анекдотов — не случайно в советском кинематографе (в отличие от многих других медицинских специальностей) вы не найдете положительной фигуры такого врача.

В последующие годы в ряде экономически развитых стран усилиями постмодернистской либеральной общественности и левых политических течений были предприняты попытки переформирования общественного мнения. Активное участие в них приняли и ассоциации психиатров, однако главную роль сыграли средства массовой информации, художественная литература и кинематограф. Целями этого движения стало информирование населения о психическом здоровье, борьбе со стигматизацией в обществе лиц с психическими расстройствами, с тем чтобы общество стало воспринимать их в качестве полноправных членов. В ряде стран Запада психиатрические ассоциации совместно со СМИ провели ряд пропагандистских кампаний, посвященных депрессии, деменции в пожилом возрасте, шизофрении и другим формам психических расстройств.

В 1990—2000-е гг. американские кинематографисты создали большое количество фильмов, показывающих распространенные формы психической патологии, такие как обсессивно-компульсивное расстройство, которое ежегодно выявляют у более 2 млн американцев («Авиатор» 2004 г., «Лучше не бывает» 1997 г.), различные формы расстройств личности (особенно пограничное, асоциальное и шизоидное), болезнь Альцгеймера, депрессия и биполярное аффективное расстройство, которыми в США страдают соответственно 16 млн (6,7%) и 5,7 млн (2,6%) пациентов, паническое расстройство («Клан Сопрано», 1999), шизофрению («Игры разума», 2001 г., — о Нобелевском лауреате по экономике, математике Джоне Нэше) и др. [7].

Учитывая многомиллионную аудиторию, роль этих фильмов в формировании общественного мнения и дестигматизации людей с психическими расстройствами трудно переоценить. Изображение и разбор психической патологии в них столь полны и интересны, что использу-

ются даже в процессе последипломного обучения психиатров, чему автор статьи был свидетелем.

Оказалось, что среди лиц с психическими расстройствами много людей социально полезных, талантливых, успешных и просто выдающихся, при этом многие из них рассказали о собственном опыте преодоления тех или иных психических расстройств. Появились организации, а также широко известные люди из разных сфер деятельности, которые ведут борьбу с общественными предрассудками в этой области, способствуют распространению современных сведений о психических заболеваниях и защите прав людей, которые ими страдают.

Отечественный (советский и постсоветский) кинематограф таких тем целенаправленно не поднимал и таких целей не ставил, хотя отражение различных форм психической патологии (чаще всего расстройств личности) в ряде отечественных фильмов присутствует уже потому, что они являются частью обычной человеческой жизни. К сожалению, в отечественных СМИ эта тема обсуждается главным образом в аспекте социально опасных действий, чрезвычайных происшествий и нарушений прав человека, что, конечно, позволяет повысить тираж издания, но лишь усугубляет проблему.

В целом же отношение к психическим расстройствам и их носителям в нашей стране и странах-соседах хотя и меняется к лучшему, однако процесс дестигматизации идет пока довольно медленно и затрагивает, на наш взгляд, преимущественно население больших городов, имеющее более высокий образовательный уровень. Факт обращения к психиатру большинство наших сограждан по-прежнему держат в глубокой тайне от окружающих.

Отметим, что влияние на общественное сознание экстрасенсов, целителей, специалистов по снятию порчи и сглаза, астрологов, биоэнергетиков и других тружеников биополей, последователей Джуны и А. Чумака в постсоветских странах несравнимо сильнее, чем психиатров и психотерапевтов, что может служить индикатором того, насколько востребована населением обычная психиатрическая помощь.

К числу таких индикаторов относится также частота самолечения психических расстройств с помощью алкоголя, безрецептурных барбитуратов (валокордин, корвалол и т. п.), настойки боярышника и т. п., уровень потребления

которых в нашей стране, как и в России, остается еще очень и очень высоким. С драматическими последствиями этих методов самолечения, особенно при использовании барбитуратов, врачи общей практики сталкиваются ежедневно — это формирование тяжелой зависимости, грубые когнитивные нарушения, социальная и профессиональная дезадаптация и т. д.

Обнадеживающим симптомом является выход в 2017 г., вероятно, первой за всю историю книги о психических заболеваниях на русском языке, написанной самими пациентами [8].

5. К числу важнейших достижений нашей специальности следует отнести повышение эффективности лечения многих форм психических расстройств, рост терапевтических возможностей врача-психиатра, создание и внедрение в практику новых классов психотропных препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, противотревожные средства и др.), по своей эффективности и безопасности намного превосходящих препараты 1960—1970-х годов.

Несмотря на сохранение в общественном сознании ряда заблуждений и предрассудков («психические болезни не лечатся», «антидепрессанты не работают и вызывают зависимость», «антипсихотики отупляют», «электросудорожная терапия — форма не лечения, а наказания и издевательства» и т. д.), психотропные препараты, по данным ВОЗ, принимает сегодня около 10—20% населения экономически развитых стран (например, в Австрии — 840 000 жителей в течение года) и тенденция к росту их потребления совершенно очевидна. Это вряд ли происходило, если бы они были неэффективны. Следует отметить, что значительную часть (иногда более половины) этих препаратов назначают врачи-интернисты (не психиатры).

Расширение лечебных возможностей повлияло и на уровень притязаний врача: если еще 30—40 лет назад успехом считалось лечение, которое позволяло выписать пациента из стационара и удержать его более-менее длительное время вне обострения, то сегодня вполне достижимой целью считается состояние, при котором пациент способен вернуться к полноценной социальной, семейной и профессиональной деятельности.

Огромный прогресс, отмеченный в том числе и несколькими нобелевскими премиями, достигнут в изучении биологических механиз-

мов действия психотропных препаратов — антидепрессантов, антипсихотиков, стабилизаторов настроения и др., как и биологических основ психических заболеваний в целом.

6. Следующей важнейшей особенностью развития нашей специальности стало коренное изменение форм организации психиатрической помощи и ее максимальное приближение к населению. Основная тенденция заключается в резком сокращении размеров психиатрических стационаров и расширении за счет этого амбулаторных форм помощи. Темпы «усыхания» психиатрических стационаров во многих странах весьма значительны — за последние 5—7 лет количество коек в них сократилось в 1,5—2,0 раза. Так, с 2005 по 2011 г. этот показатель уменьшился: в Австрии — с 45,0 до 21,4; на Кипре — с 45,0 до 16,3; в Польше — с 52,0 до 39,5; Словакии — с 60,0 до 30,9; Греции — с 43,0 до 19,0; Литве с 106,1 до 86,0 коек на 100 000 населения [2]. Сходная тенденция отмечается и в нашей стране, хотя этот показатель пока еще несколько выше среднеевропейского — 65,8 (2014).

Наряду с сокращением, идет процесс все большей специализации и профилирования психиатрических коек: сегодня отделения стационара оказывают помощь не населению того или иного административного района, как это было ранее, а специализируются на определенных формах патологии: депрессий и биполярных, тревожных расстройств, первых в жизни психотических эпизодах, аутизме, деменции в пожилом возрасте и т. д.

Это же касается и амбулаторной, и полустационарной помощи, в том числе центров дневного пребывания для пожилых лиц с деменцией, детей с аутизмом, пациентов с депрессией, посттравматическим стрессом и т. д.

Вторая отчетливая тенденция — это перенесение значительной части коек, штатов и ресурсов из психиатрических в общесоматические стационары путем создания там психиатрических (психосоматические, психоневрологические и т. д.) отделений. Такие отделения выполняют очень большой объем помощи: например, в Австрии (2011) в них были госпитализированы 62% пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, то есть больше, чем в традиционные психиатрические стационары [2]. Преимущества такого пути вполне очевидны: увеличивается доступность помощи

для потребителей, повышается обращаемость, резко уменьшается страх стигмы, растет выявляемость психических расстройств среди пациентов с распространенной соматической патологией, предупреждаются суициды и т. д.

Хотя в Беларуси число таких отделений и увеличивается, их все еще очень мало: в 2014 г. их было 4 на 220 коек, а к концу 2017 г. — 6 на 305 коек, что составляет 5,3% от общего числа психиатрических коек в стране, тогда как средневропейский показатель — 20—30%.

7. Наконец, важнейшей для читателя статьи и системы здравоохранения в целом тенденцией развития нашей дисциплины является все более широкое участие врачей разных лечебных специальностей и особенно врачей первичного звена (врачи общей практики, семейные врачи) в выявлении и лечении психических расстройств у пациентов.

Причины этого ясны:

- врачи-психиатры, даже при их высокой численности, не в состоянии оказать помощь всем, кто в ней нуждается. Так, для Республики Беларусь это соотношение составляет примерно 800 врачей на 800 000 пациентов или 1:1000;

- психические расстройства широко распространены (20—30% от общего числа) среди пациентов первичного здравоохранения, что многократно проверено на примере разных стран, включая Россию [1];

- при многих распространенных соматических заболеваниях концентрация таких пациентов еще выше: например, частота только депрессии у перенесших инфаркт миокарда в первую неделю составляет 45%, через 3—4 мес — 33%, у больных ИБС — 20%, при злокачественных опухолях — 33—42%, сахарном диабете — 28% среди женщин и 18% среди мужчин [1];

- такими пациентами заполнены общесоматические стационары и кабинеты поликлиник, и врач-интернист каждый день встречает их в своей работе;

- наличие сопутствующих психических расстройств оказывает огромное, нередко решающее, влияние на течение и исход соматического заболевания, эффективность его лечения, частоту осложнений, уровень инвалидности и смертности. Например, наличие сопутствующей депрессии у больных с инфарктом миокарда увеличивает уровень смертности пациентов в течение года в 2—3 раза, что связано с изменениями в поведении, нарушением комплаенса и др. [1];

- первый врач, к которому обращается пациент с психическим расстройством, — это в значительном большинстве случаев не психиатр, а врач общей практики либо врач какой-либо иной терапевтической специальности — кардиолог, эндокринолог, акушер-гинеколог, невролог и др.;

- пациенты с нераспознанной и нелеченной психической патологией не только страдают сами, они отнимают непропорционально много сил, времени у врача и ресурсы здравоохранения — куда больше, чем обычные «стандартные» соматические пациенты.

Поэтому в большинстве экономически развитых стран основная роль по раннему выявлению и лечению многих психических расстройств принадлежит семейному врачу. В таких случаях именно он является ключевой фигурой и «диспетчером»: ставит диагноз используя специально созданную и применяемую в мире с 1997 г. версию классификации психических и поведенческих расстройств МКБ-10 для врачей первичной медицинской помощи [5], приступает к лечению, включая фармакотерапию, либо, когда это требуется, направляет пациента к психиатру, психотерапевту и т. д. К сожалению, в нашей стране данная классификация, как и содержащиеся в ней стандарты диагностики и лечения, рассчитанные на первичное здравоохранение, пока по существу не используются.

В то же время практика многих стран показала, что врач общей практики с этим успешно справляется. Общепрактикующие врачи не только распознают, но и активно лечат таких пациентов. Например, в ряде стран Евросоюза они за год выписывают 50—60% назначаемых в стране антидепрессантов. Понятно, что такому поведению семейного врача способствует наличие конкуренции за пациента, характерное для страховой медицины в целом.

В связи со всеми этими изменениями существенно увеличен объем обучения врачей-интернистов: например, в Австрии существует 3-уровневая система последипломного обучения в области психиатрии для врачей других медицинских специальностей.

Таким образом, опыт многих европейских стран наглядно показывает, что сегодня психиатрия является весьма полезной для общемедицинской практики и для системы здравоохранения в целом специальностью. Эта польза весьма ощутима и в первую очередь включает:

- выявление и лечение депрессий, в том числе при распространенных соматических заболеваниях (сердечно-сосудистые, онкологические, эндокринные и др.);

- распознавание суицидального кризиса и профилактику суицидов;

- выявление и лечение тревожных, невротических и связанных со стрессом расстройств — панического, генерализованного тревожного, соматоформного и нарушения адаптации и др.;

- помощь на ранних (до формирования зависимости) этапах злоупотребления алкоголем, барбитуратами и другими психоактивными веществами;

- расстройства сна неорганической природы;

- выявление и лечение деменции в пожилом возрасте;

- обучение врачей различных специальностей коммуникационным навыкам, знакомство с механизмами психологической защиты и другими психолого-психиатрическими аспектами работы врача-интерниста.

Поэтому в настоящее время широкое проникновение психиатрии в общую медицинскую практику является повсеместной тенденцией, что зафиксировано в основных международных документах в области охраны психического здоровья. Так, в докладе ВОЗ «О состоянии здравоохранения в мире, 2001 г.» [3] в числе основных задач по развитию системы здравоохранения названы следующие:

- улучшение распознавания и лечения психических расстройств в системе оказания первичной медицинской помощи;

- обеспечение современными психотропными средствами лечебных учреждений самого различного профиля; в странах, где это необходимо, внесение соответствующих изменений в регулирующие документы;

- приближение помощи к потребителю, нужно сделать ее доступной по месту жительства;

- просвещение населения в этой области;

- вовлечение в процесс оказания помощи членов семьи и самих пациентов;

- разработка национальной политики, программ и законодательства в этой области;

- постоянный мониторинг состояния психического здоровья населения.

В итоговом документе Европейской конференции ВОЗ на уровне министров здравоохранения в Хельсинки (2005), подписанном и представителем нашей страны, в числе первооче-

редных задач министерств здравоохранения названы:

- расширение возможностей врачей общей практики в процессе оказания лечебно-диагностической помощи лицам с психическими расстройствами;

- признание и усиление ответственности первичной помощи за охрану психического здоровья;

- достижение паритета инвестиций в охрану психического здоровья с финансированием других сфер здравоохранения.

Сегодня мы находимся лишь в начале пути, тем не менее важность изменений уже вполне осознается. Например, в ряде документов Минздрава Республики Беларусь последних лет, таких как Концепция развития психиатрической службы на 2016—2020 гг., постановления коллегии, приказы и др., в числе приоритетных задач названы улучшение выявляемости психических расстройств на уровне первичной медицинской помощи, разработка и утверждение клинического протокола диагностики и лечения данной патологии для врачей первичного звена, дальнейшее увеличение объемов психиатрической помощи в общесоматической сети, а также повышение уровня подготовки врачей различных специальностей в этой области.

В то же время необходимо отметить, что действующий в настоящее время в Республике Беларусь Закон «Об оказании психиатрической помощи» вполне допускает ее оказание врачами других специальностей. Так, в частях 2 и 3 статьи 5 этого Закона указано, что при отсутствии возможности оказания неотложной психиатрической помощи врачом-специалистом такая помощь может быть оказана врачом иной специальности. Кроме того, в случае наличия у пациента ранее установленного врачом-психиатром диагноза психического расстройства, не представляющего непосредственной опасности для жизни или здоровья его или иных лиц (а к этой категории относится значительное большинство случаев психических расстройств), психиатрическая помощь пациенту может быть оказана врачом иной специальности по рекомендации врача-специалиста [9].

Необходимый для этого клинический протокол уже разработан. Вышли в свет обширное и подробное руководство для врачей [1] и большое число методических рекомендаций. На кафедре психиатрии и наркологии

БелМАПО начиная с 2018 г. ежегодно будет проводиться 2-недельный курс повышения квалификации «Психиатрия в работе врача общей практики», рассчитанный на врачей различных терапевтических специальностей.

Таким образом, выводы из изложенного выше вполне очевидны и сводятся к следующему. Психические расстройства вошли сегодня в число важнейших и наиболее затратных в социально-экономическом плане заболеваний, поэтому медленные темпы реформирования системы психиатрической помощи чреваты серьезными экономическими потерями. Для того чтобы отечественная система помощи соответствовала сегодняшним требованиям, необходимы существенное повышение ее приоритетности в иерархии медицинских специальностей, приближение психиатрической помощи к потребностям населения, существенное увеличение числа специалистов в общей медицинской сети и широкое вовлечение врачей системы первичного здравоохранения в процесс выявления и лечения психических расстройств, а также работа по переформированию общественного мнения.

Есть все основания думать, что реформы будут успешно продолжены. Кроме того, хотелось бы надеяться, что данная статья сможет хоть в какой-то степени мотивировать читателей — врачей различных лечебных специальностей чаще распознавать и лечить психические расстройства у своих пациентов.

Контактная информация:

Евсегнеев Роман Александрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 289-80-31.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Evsegneev R. A. *Psychiatry in General Medical Practice: guidelines for medical doctors*. Moskva: MIA, 2010. 592 s. (in Russian)
2. *Mental health systems in the European Union Member States, status of mental health in population and benefits to be expected from investments into mental health. Main report. Prepared by C. Samele, S. Frew, N. Urguia*. Nottingham, 2013. 588 p.
3. *The World Health Report (2001). Mental health: new understanding, new hope*. World Health Organization. Geneva, 2001: 215 p.
4. Cohen N., Galea S. *Population Mental Health: Evidence, Policy and Public Health Practice*. Taylor & Francis, 2011: 384 p.
5. *ICD-10. Chapter V. Version for the primary health care doctors. Mental disorders in general practice: Diagnostics, treatment and preventive measures. (Short version for the primary health care doctors)*. Moskva: Phenics, 1997. 54 s. (in Russian)
6. Olsen J., Baker M., Freund T., et al. *Consensus document of European brain research*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2006; 77 (Suppl.1): i1—49.
7. Khalilov V. M. *Psychiatry in Hollywood. USA Canada J.* 2018; 1: 101—16. (in Russian)
8. Varlamova D., Zayniev A. *It's out of Mind! Guidebook on the mental disorders for city inhabitant*. Moskva: Alpina Publishers; 2017: 327 s. (in Russian)
9. *The Law of the Republic of Belarus. 7 January 2012, № 349-3, Regarding carrying out the Mental Health Service*. (in Russian)

Поступила 04.09.18.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Агеев Ф. Т. Эффект перевода пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с розувастатином: исследование «АлРОЗА» / Ф. Т. Агеев, З. Н. Бланкова, Н. С. Самсонова // *Кардиология*.— 2018.— Т. 58, № 3.— С. 46—54. Библиогр.: 17 назв.

Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска / Т. Потупчик [и др.] // *Врач*.— 2018.— Т. 29, № 1.— С. 25—28. Библиогр.: 12 назв.

Бируля А. А. Некоторые немедикаментозные методы лечения артериальной гипертензии / А. А. Бируля // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*.— 2018.— Т. 2, № 1.— С. 244—251. Библиогр.: 49 назв.

Волкова Н. И. Эндокринные артериальные гипертензии: рук. для практ. врачей / Н. И. Волкова, М. И. Поркшеян.— М.: Эксмо, 2018.— 144 с.

Губарева Е. Ю. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью / Е. Ю. Губарева, Н. Н. Крюков, И. В. Губарева // *Рос. кардиол. журн.*— 2018.— № 4.— С. 111—116. Библиогр.: 48 назв.

Заключение рабочей группы по артериальной гипертензии. Место сартанов в терапии артериальной гипертензии в XXI веке / А. О. Конради [и др.] // *Рос. кардиол. журн.*— 2018.— № 3.— С. 76—81. Библиогр.: 45 назв.

М. А. МАШКОВА, Т. В. МОХОРТ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЯЗВ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Синдром диабетической стопы — одно из наиболее грозных поздних осложнений сахарного диабета. Общепринятыми факторами длительной персистенции язв стоп являются постоянное травмирование области дефекта, нарушение кровотока в нижних конечностях, гипергликемия, присоединение инфекции. Однако на клеточном и молекулярном уровне патогенез хронических язв при синдроме диабетической стопы представляет собой намного более сложный, не до конца изученный процесс. Для длительно незаживающих ран характерна недостаточность острого воспалительного ответа, нарушение перехода воспалительной фазы в пролиферативную, неполноценность пролиферативной фазы и фазы ремоделирования. В то время как роль клеток и молекул врожденного иммунитета в нарушении репаративных процессов при синдроме диабетической стопы изучена достаточно хорошо, о роли приобретенного иммунитета известно значительно меньше. Описываются стадии и основные механизмы заживления ран в норме, а также изменения на клеточном и молекулярном уровнях, происходящие при сахарном диабете. Несмотря на большое количество представленных механизмов, на сегодняшний день остается открытым вопрос о значимости каждого из них на уровне целого организма и, соответственно, о дальнейшем направлении исследований по разработке новых профилактических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, хронические язвы стоп, хронические раны, заживление ран, сахарный диабет.

Diabetic foot syndrome is one of the most dangerous chronic diabetes complications. The well-established risk factors of impaired foot ulcers healing include continuing wound injury, impaired blood flow, hyperglycemia, infection joining. However, at the cellular and molecular levels, the pathogenesis of chronic ulcers in diabetes is much more complex and arcane process. Non-healing wounds are characterized by the acute inflammatory response deficiency, altered transition from the inflammatory to the proliferative phase, impaired proliferation and remodeling processes. Whereas the innate immunity role in the chronic foot ulcers pathogenesis has been studied well enough adaptive immunity role is known much worse. This review describes the stages and main wound healing mechanisms under normal conditions as well as their impairment on cellular and molecular levels in diabetes mellitus. To date, the question remains open about the significance of each of the mechanisms described and accordingly about the future research directions on the new preventive and therapeutic approaches development.

Key words: diabetic foot syndrome, chronic foot ulcers, chronic wounds, wound healing, diabetes mellitus.

HEALTHCARE. 2018; 12: 29—37.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF WOUND HEALING IN DIABETIC FOOT SYNDROME

M. Mashkova, T. Mokhort

По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. число пациентов с сахарным диабетом (СД) достигнет 628,6 млн человек в возрасте 20—79 лет [1]. Синдром диабетической стопы (СДС), самым частым проявлением которого являются язвы стоп, — одно из наиболее грозных хронических осложнений СД. Распространенность язв стоп колеблется от 1%, по данным некоторых европейских и североамериканских исследований, до более чем 11% в странах Африки [2]. В развитых странах диабет является наиболее частой причиной нетравматических ампутаций; приблизительно 1% пациентов с СД в будущем угрожает ампутация нижней конечности [2]. В странах с низкими доходами населения стоимость лечения осложненного СДС может быть эквивалент-

на 5,7 года ежегодного подушевого дохода, что в ряде случаев будет означать разорение пациента и его семьи [3]. Таким образом, СДС представляет собой не только медицинскую, но также социальную и экономическую проблему.

Согласно определению ВОЗ и международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС), СДС — инфекция, язва или деструкция тканей стопы (стопа определяется как анатомическая структура, расположенная ниже лодыжки), связанные с нейропатией и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей у пациентов с СД [3, 4]. Общепринятыми патогенетическими факторами СДС являются диабетическая периферическая полинейропатия, деформации стоп, микротравмы и заболевание периферических артерий

нижних конечностей. Потеря чувствительности, деформации и сниженная подвижность суставов приводят к аномальной биомеханической нагрузке на стопу, в результате на отдельные ее области оказывается высокое давление. У лиц с нейропатией язвы нередко развиваются вследствие мелких травм. Заболевание периферических артерий относится к важнейшим факторам, препятствующим заживлению ран и грозящим ампутацией нижней конечности. На сегодняшний день, согласно мнению экспертов международной рабочей группы по диабетической стопе, маловероятно, чтобы диабетическая микроангиопатия являлась первопричиной образования или медленного заживления язв [3].

Исходя из преобладающих патогенетических факторов и клинических признаков, выделяют нейропатическую (60—75%), нейроишемическую (20—30%) и «чисто» ишемическую форму СДС (5—10%). Кроме выраженности нарушений магистрального кровотока, формы СДС, имеют значение локализация, размер и глубина язвы, наличие инфекции и степень ее тяжести, наличие и выраженность нейропатии, длительность существования язвы и т. д. Разработан ряд классификационных систем, систем балльной оценки тяжести язвы и прогноза ее заживления (более 15): классификации Мергит — Вагнер, Техасского университета, PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation), WIFI (Wound Ischemia and Foot Infection), SEWSS (Saint-Ellian Wound Score System), SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, and Depth), CHS (Curative Health Services) и др. [5]. Острая рана, возникшая на стопе у пациента с СД, может перейти в хроническую в результате повторяющегося прямого механического повреждения тканей пораженной области во время ходьбы, наличия декомпенсации СД. В литературе рассматривают такие предикторы длительного заживления язв при СД, как пожилой возраст, мужской пол, наличие сердечной недостаточности, терминальной стадии хронической почечной недостаточности, неспособность передвигаться и обслуживать себя без посторонней помощи, срок существования раны до начала лечения, большие размеры и их динамика в первые 4 нед лечения [6, 7].

Согласно международным рекомендациям, основополагающими принципами лечения язв стоп являются разгрузка стопы и защита язвы от повреждений, восстановление нормальной

перфузии тканей стопы и устранение инфекции, адекватный местный уход и обработка раны, компенсация углеводного обмена, а также обучение пациента и его родственников [3]. Интересно, что в крупном исследовании, опубликованном в *Diabetes Care*, при ретроспективном анализе данных 270 пациентов и 584 язв показано, что исходный уровень гликированного гемоглобина — основного показателя долгосрочной компенсации углеводного обмена — у пациентов с СДС, а также его изменение в процессе лечения не оказывало влияния на исходы язв [8]. В целом, в большинстве исследований продемонстрировано либо отсутствие связи, либо положительное влияние более строгого контроля гликемии на процесс заживления язвенных дефектов [9—11].

По данным литературы, в специализированных европейских центрах около 77% язв заживают в течение года [12]. Однако вероятность рецидива составляет 40% в течение 1-го года, почти 60% в течение 3 лет и достигает 65% в течение 5 лет [12]. Кроме того, в реальной жизни соблюдение абсолютно всех основных терапевтических принципов (особенно длительной разгрузки стопы [3]) часто неудобно и трудновыполнимо для пациентов. Поэтому углубленное изучение патогенетических механизмов, приводящих к хронизации и длительной персистенции язвенных дефектов стоп, и разработка новых методов воздействия на эти процессы остаются актуальными.

Патофизиологические механизмы заживления ран в норме

В процессе заживления раневых дефектов в норме выделяют 4 фазы: гемостаза/коагуляции, воспаления, пролиферации и ремоделирования, которые плавно перетекают друг в друга (рис. 1) [13]. Продолжительность первой фазы составляет несколько часов. В первую очередь при нарушении целостности кожных покровов и повреждении микрососудистого русла происходит вазоконстрикция и активация каскада свертывания крови, что приводит к образованию сгустка и агрегации тромбоцитов. Кроме остановки кровотечения, защиты раны и механического препятствия проникновению бактерий, роль этой фазы заключается в формировании временного матрикса и инициации процесса воспаления. Сгусток крови, состоящий из фибрина, фибронектина, витронектина,

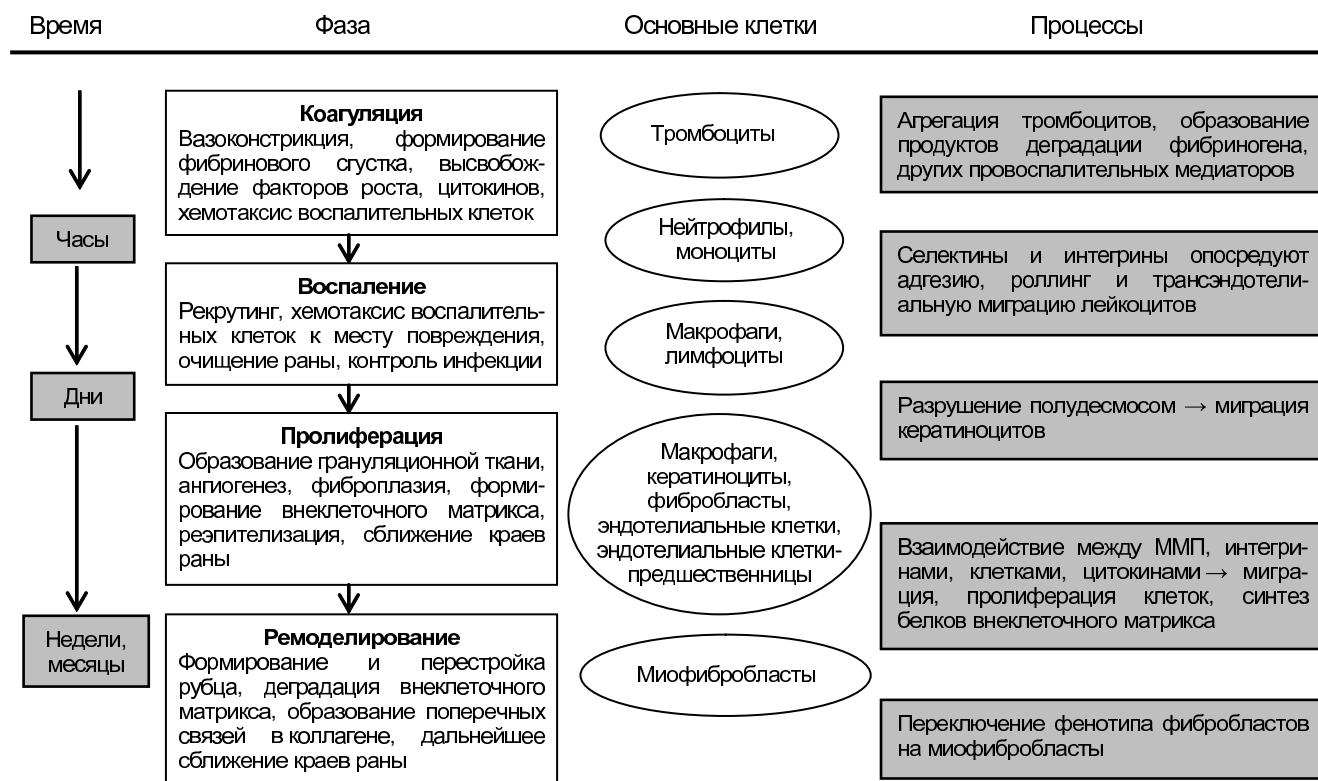


Рис. 1. Заживление ран в норме [14]

фактора Виллебранда и тромбоспондина, создает предварительную матрицу для клеточной миграции. При дегрануляции тромбоцитов высвобождаются вазоактивные вещества, такие как серотонин, и факторы роста: фактор роста тромбоцитов (ФРТ), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), фактор роста кератиноцитов (ФРК) и др. Факторы роста, активация которых также зависит от уровня pH и других параметров среды, первоначально необходимы для рекрутинга клеток (нейтрофилов, моноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток) в область повреждения [14, 15].

Следующим этапом является воспалительная фаза, которая обычно длится 2—5 сут [16]. Она начинается с активации системы комплемента и инфильтрации раны гранулоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами) [15]. Воспалительную фазу можно условно разделить на раннюю, связанную с миграцией нейтрофилов, и позднюю, связанную с появлением в ране моноцитов и их трансформацией. Нейтрофилы играют ведущую роль в течение первых 48—72 ч после ранения, так

как их способность к фагоцитозу и секреции протеаз необходима для элиминации бактерий и удаления некротических тканей. Они выполняют свои функции, секретировав антимикробные вещества (катионные пептиды и эйкозаноиды) и протеазы (эластаза, катепсин G, протеаза-3 и урокиназоподобный активатор плазминогена) [17]. В исследовании *in vitro* показано, что нейтрофилы могут изменять фенотип и профиль секреции цитокинов макрофагами, что необходимо для реализации врожденного иммунного ответа в процессе заживления [18]. В позднюю фазу воспаления число нейтрофилов постепенно уменьшается (если рана не инфицируется), в рану активно мигрируют моноциты, которые приобретают макрофагальный фенотип. Макрофаги — наиболее важные клетки воспалительной фазы, поскольку помимо своей антигенпрезентирующей роли и осуществления фагоцитоза, они способны секретировать цитокины и факторы роста (ТФР- β , ТФР- α , основной фактор роста фибробластов (оФРФ), ФРТ и ФРЭС), необходимые для пролиферативной фазы [19]. Ключевым моментом в нормальном течении раневого процесса является своевременное «переключение» провоспалительного фенотипа

макрофагов М1 на противовоспалительный М2 [20]. В процессе заживления адаптивный иммунный ответ подключается несколько позже. В отличие от компонентов врожденной иммунной системы, роль В- и Т-клеточного иммунитета в процессе заживления изучена значительно меньше [21].

Пролиферативная фаза включает 3 основных компонента: фиброплазию, ангиогенез и реэпителизацию. Грануляционная ткань, которая состоит из фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток, лимфоцитов и внеклеточного матрикса, начинает заполнять рану через 48 ч после повреждения [22]. Активированные макрофаги стимулируют пролиферацию, миграцию фибробластов в область повреждения, а также синтез гликозаминогликанов, протеогликанов и коллагена нового внеклеточного матрикса. Вскоре фибробласты становятся доминирующим типом клеток и начинают продуцировать ФРФ, ФРТ, ФРК и ИФР-1 [23]. Важным компонентом пролиферативной фазы является ангиогенез. Основные стимулы для пролиферации эндотелиальных клеток — ФРФ, выделяемый макрофагами и поврежденными эндотелиальными клетками, и ФРЭС, продуцируемый кератиноцитами и макрофагами [24]. ФРФ также стимулирует выработку эндотелиоцитами матриксных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают базальные мембраны сосудов, позволяя мигрировать эндотелиальным клеткам к месту повреждения [24]. Кроме проангиогенных, важную роль в процессе ангиогенеза играют и антиангиогенные факторы, такие как фактор пигментного эпителия (ФПЭ), ангиопоэтин-1, ФРТ, необходимые для формирования функциональной полноценной сосудистой сети [25].

Через несколько часов после повреждения кератиноциты из интактного эпидермиса начинают мигрировать по промежуточному матриксу к области повреждения. Подвижность кератиноцитов обеспечивается экспрессией поверхностных интегриновых рецепторов, которые взаимодействуют с компонентами внеклеточного матрикса — фибронектином, витронектином, фибрином и коллагеном 1-го типа. Клетки грануляционной ткани и сами кератиноциты, продуцируя ТФР- β 1, ЭФР, ТФР- α , ФРК, обуславливают миграцию и пролиферацию эпителия [23].

Конечной целью фазы ремоделирования является достижение максимальной прочности поврежденной ткани за счет реорганизации,

деградации и ресинтеза внеклеточного матрикса. Ремоделирование представляет собой тонкое равновесие между формированием и деградацией тканей, контролируемое активностью протеолитических ферментов, главным образом ММП и их природными тканевыми ингибиторами [12]. Фибробласты, дифференцируются в миофибробласты и, сокращаясь, приводят к сближению краев раны и уменьшению ее объема. На взаимодействие миофибробластов и внеклеточного матрикса предположительно оказывает влияние ряд ростовых факторов, включая ТФР- β , ФРТ и ФРФ [7]. Сначала коллаген откладывается неструктурированно, но последующее стягивание раны обеспечивает организованный порядок фибрилл и прочность ткани. Со временем численность макрофагов и фибробластов в области раны снижается путем апоптоза [12].

Нарушение репаративных процессов при СДС

У пациентов с СД изменяется течение репаративных процессов на всех стадиях заживления. Характерна пролонгация воспалительной фазы, нарушение ангиогенеза, формирования внеклеточного матрикса и грануляционной ткани, процессов реэпителизации и ремоделирования (рис. 2) [13].

Некоторые исследователи считают, что центральную роль в заживлении раневого дефекта играет именно воспалительная фаза [23]. В острых язвах она достаточно короткая и ориентирована на удаление бактерий и некротических тканей. Как уже упоминалось выше, основную роль в этом процессе играют нейтрофилы и макрофаги. В хронических язвах при СД содержится значительно больше нейтрофилов и макрофагов, а уменьшение содержания полиморфноядерных лейкоцитов ускоряет процесс заживления [26]. У пациентов с СД, независимо от риска развития СДС, повышено содержание воспалительных клеток (лимфоидных клеток, дермальных дендроцитов) в дерме и вокруг сосудов по сравнению с пациентами без диабета. Однако это не сопровождается улучшением иммунного ответа [27]. При СД отмечается выраженный дисбаланс в секреции различных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Увеличение экспрессии моноцитарного хемотаксического белка-1 (МХБ-1, monocyte chemoattractant protein-1) и снижение секреции



Рис. 2. Нарушение заживления ран при СД [13]

ТФР- β приводят к усилению миграции моноцитов к месту повреждения и их активации [28]. Однако этот процесс сочетается с нарушением нормальной фагоцитарной активности макрофагов, их способности к эффероцитозу [29]. Отмечаются длительная персистенция провоспалительного фенотипа М1 макрофагов в месте повреждения и нарушение переключения на противовоспалительный фенотип М2 в позднюю воспалительную фазу [29, 30]. Например, α -ФНО, концентрация которого значительно выше при СД, чем в норме, блокирует фагоцитозопосредованное переключение фенотипа М1 макрофагов на репаративный фенотип М2 [31]. Предполагается, что важную роль в персистенции провоспалительного фенотипа М1 играет ИЛ-1 β , а его ингибирование приводит к изменению фенотипа макрофагов, увеличению продукции ростовых факторов и улучшению течения репаративных процессов [32]. У мышей местное использование антагониста рецептора ИЛ-1 β увеличивало скорость заживления ран, а также снижало инфильтрацию раны нейтрофилами и макрофагами [33]. Еще одной группой молекул, влияющих на фенотип макрофагов и профиль синтезируемых ими цитокинов, являются сиртуины (SIRT) — один из классов гистоновых деацетилаз [20]. Характерным признаком хронических язв является увеличение экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-8 [34]. Однако повышенная базальная концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 и рецепторов к ним при

СД сопровождается недостаточным приростом уровня данных цитокинов и экспрессии их рецепторов в ответ на повреждение [34]. Таким образом, хроническое воспаление подавляет острый воспалительный ответ, ингибируя процесс заживления. По сравнению с острыми ранами в хронических язвах содержится больше CD20+ В-лимфоцитов, CD79+ плазматических клеток, большее количество Т-клеток с низким отношением CD4+/CD8+ [35]. Впоследствии на фоне всех этих изменений воспалительной фазы переход к следующей фазе, пролиферативной, не происходит, что считается одной из основных причин нарушения репаративных процессов при СД [36].

Фаза пролиферации при длительно незаживающих язвах стоп характеризуется эндотелиальной дисфункцией, нарушением ангиогенеза и формирования внеклеточного матрикса, нарушением процессов реэпителизации. Одним из факторов, оказывающих многоплановое негативное влияние на регенеративные возможности кожных покровов при СД, является гипергликемия [37—39]. Показано, что образование конечных продуктов гликирования (КПГ), в частности гликирование коллагена, приводит к снижению пролиферативной способности и нарушению миграции фибробластов за счет увеличения адгезии к гликированному матриксу [37, 39]. В условиях нагрузки глюкозой отмечается резистентность фибробластов к действию ИФР-1 и ЭФР [38]. Интересно, что в эксперименте

на животных изолированная гипергликемия в области раны не влияла на скорость ее заживления, а при СД раневые дефекты заживали значительно дольше (наблюдалось нарушение процессов эпителизации, снижение содержания ИФР-1, ФРТ, ТФР). Это подтверждает тот факт, что нарушение репаративных процессов при СД связано в большей степени с системными эффектами гипергликемии [40]. Образование КПГ, индукция окислительного стресса на фоне гипергликемии приводят к усилению апоптоза фибробластов. Характерной особенностью фибробластов при диабете является их «продеградативный» фенотип — повышение секреции ММП, снижение экспрессии гена коллагена, образования оксида азота [41, 42]. Как известно, ММП играют важную роль в заживлении ран. Нарушение баланса между процессами формирования и деградации внеклеточного матрикса приводит к развитию хронических язв. Многие факторы роста участвуют в регуляции активности ММП и/или их тканевых ингибиторов (тканевые ингибиторы ММП, ТИММП) — ТФР- β 1, ИФР-1, ФРТ, ИЛ-10, ЭФР, МСР-1 [43]. К. Singh и соавт. выявили, что увеличение экспрессии ММП9 у пациентов с длительно незаживающими язвами по сравнению с контролем обусловлено снижением степени метилирования промотора ее гена [44]. ММП9 осуществляет расщепление фибронектина на фрагменты, что приводит к активации других типов металлопротеиназ, усилению миграции и пролиферации воспалительных клеток и пролонгации воспаления [45]. В целом, повышение активности ряда ММП (ММП1, ММП2, ММП8, ММП9), а также относительное снижение содержания ТИММП характерно для медленно заживающих ран, в том числе при СД [45, 46]. Повышение экспрессии ММП в эндотелиальных клетках и макрофагах связано с быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса, в том числе в периферических артериях нижних конечностей [47]. Постоянное травмирование области раны, что характерно для язв стоп, у мышей в эксперименте приводит к нарушению продукции коллагена за счет изменения активности генов коллагена, регуляторных молекул (ТФР- β 1, SMAD3) и повышения содержания ингибиторных микроРНК 25 и 29a [48]. Снижение ТФР- β 1, ИФР-1, ФРТ является причиной подавления синтеза компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген и гликозаминогликаны, фибробласта-

ми [49]. В норме ТФР- β 1 блокирует экспрессию большинства генов, кодирующих разные типы ММП, чего не происходит при СДС [50]. В свою очередь, ММП разрушают ростовые факторы и приводят к их низкой концентрации в хронических ранах [45, 46]. Свободные радикалы, образующиеся в результате активации окислительного стресса при СД, оказывают прямое повреждающее действие на молекулы внеклеточного матрикса [51].

Нарушение ангиогенеза при СДС обусловлено снижением концентрации и резистентностью к действию ангиогенных факторов, включая ФРЭС, ЭФР, ФРТ, ИФР-1 [52]. Важные патогенетические факторы хронической персистенции язв при СДС — гипоксия в области повреждения и нарушение клеточного ответа на гипоксию [53]. Гипоксиеиндуцируемый фактор-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) — гетеродимер HIF-1 α и HIF-1 β — является основным регулятором гомеостаза кислорода. Он опосредует адаптивные реакции клеток на гипоксию, регулируя экспрессию генов множества факторов, участвующих в ангиогенезе (в том числе синтез ФРЭС), процессах пролиферации, миграции и обеспечивающих выживаемость клеток. Однако передача сигнала HIF-1 ингибируется при СД в результате индуцированного гипергликемией снижения экспрессии HIF-1 α [43, 53]. Важную роль в регуляции синтеза HIF-1 α играет ИФР-1 [54]. Нарушение ангиогенеза в хронических ранах при СД связано с изменением соотношения между ангиопоэтином-1 и ангиопоэтином-2, дефицитом ФРТ, что приводит к нарушению «созревания» вновь сформированной сосудистой сети [55, 56]. Кроме снижения секреции про- и антиангиогенных факторов, у пациентов с СД уменьшается количество эндотелиальных клеток-предшественниц (ЭКП), что также связано с нарушением процессов васкуляризации и образования грануляционной ткани [57]. Гипергликемия и индуцируемые ею окислительный стресс и хроническое воспаление считаются основными причинами дисфункции ЭКП и нарушения их рекрутинга из костного мозга [58]. Неферментативное гликирование базальных мембран сосудов приводит к нарушению миграции ЭКП [59]. Активированные макрофаги, секретировавшие ММП, инактивируют CXCL12 — основной хемокин ЭКП, также нарушая нормальный хемотаксис и миграцию данных клеток в область повреждения [60].

Гиперпролиферация с одновременным снижением процессов дифференцировки и миграции кератиноцитов является характерной чертой длительно незаживающих язв при СД [61]. Гликирование коллагена 1-го типа и других белков внеклеточного матрикса в условиях гипергликемии приводит к нарушению адгезии кератиноцитов к базальной мембране и их миграции [62]. При СД наблюдается снижение экспрессии маркеров дифференцировки кератиноцитов (кератинов 2 и 10) и экспрессии LM-3A32 (маркер миграции). Процесс дифференцировки — необходимое условие для нормальной миграции эпителиальных клеток в процессе заживления [63].

Заключение

Таким образом, заживление язв представляет собой сложный биологический процесс, в который вовлечено большое количество клеток, факторов роста, цитокинов и других молекул. При СД нарушается физиологическое течение репаративных процессов в коже: отмечается недостаточность острого воспалительного ответа, задержка перехода воспалительной фазы в пролиферативную, неполноценность пролиферативной фазы. В то время как роль клеток и молекул врожденного иммунитета в нарушении репаративных процессов при СДС изучена достаточно хорошо, о значении приобретенного иммунитета известно значительно меньше. Описано большое количество механизмов, которые вносят вклад в развитие хронических язв стоп при СД. Однако какой (или какие) из этих механизмов наиболее значим, воздействие на какие из них будет наиболее эффективным, остается неизвестным.

Даже при соблюдении всех современных стандартов оказания помощи пациентам с СДС, часть язв остается резистентной к стандартной терапии. Поэтому как в эксперименте, так и в реальной клинической практике при лечении диабетических язв используют факторы роста, стволовые клетки, нейропептиды, генную терапию [64, 65]. Дальнейшее углубленное изучение и выделение патогенетически наиболее значимых механизмов нарушения репаративных процессов при СД позволят разработать новые терапевтические подходы, улучшить прогноз у пациентов с СДС, сократить сроки заживления язвенных дефектов и подобрать наиболее оптимальный вариант лечения для конкретного пациента.

Контактная информация:

Машкова Мария Александровна — аспирант кафедры эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 331-29-66.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. А. М., Т. В. М. Сбор информации и обработка материала: М. А. М., Т. В. М. Написание текста: М. А. М., Т. В. М. Редактирование текста: Т. В. М., М. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*. 2017. Available at: http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN.
2. International Diabetes Federation. *IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot — 2017. A guide for healthcare professionals*; 2017. 70 p.
3. The International Working Group on the Diabetic Foot. *The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes*. 2015. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15207560/2016/32/S>.
4. Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. *Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes*. *World J. Orthop.* 2015; 6(1): 62—76.
5. Game F. *Classification of diabetic foot ulcers*. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2016; 32(Suppl. 1): 186—94.
6. Maksimova N. V., Lyundup A. V., Lyubimov O. R., et al. *Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot*. *Vestnik RAMN.* 2014; 11—12: 110—17. (in Russian)
7. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J., et al. *Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: the EURODIAB Study*. *Diabetologia.* 2008; 51: 747—55.
8. Fesseha B. K., Abularrage C. J., Hines K. F., et al. *Association of hemoglobin A1c and wound healing in diabetic foot ulcers*. *Diabet. Care.* 2018; 41(7): 1478—85.
9. Markuson M., Hanson D., Anderson J., et al. *The relationship between hemoglobin A(1c) values and healing time for lower extremity ulcers in individuals with diabetes*. *Advanc. Skin Wound Care.* 2009; 22(8): 365—72.
10. Christman A. L., Selvin E., Margolis D. J., et al. *Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds*. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(10): 2121—7.
11. Moffat A. D., Worth E. R., Weaver L. K. *Glycosylated hemoglobin and hyperbaric oxygen coverage denials*. *Undersea Hyperb. Med.* 2015; 42(3): 197—204.
12. Armstrong D. G., Boulton A. J. M., Bus S. A. *Diabetic foot ulcers and their recurrence*. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 2367—75.
13. Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A. *Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: New insights*. *Adv. Ther.* 2014; 31: 817—36.
14. Falanga V. *Wound healing and its impairment in the diabetic foot*. *Lancet.* 2005; 366: 1736—43.
15. Enoch S., Price P. E. *Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged*. *World Wide Wounds*. 2004. Available at: <http://>

www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html.

16. Landen N. X., Li D., Stahle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol. Life Sci.* 2016; 73: 3861—85.
17. Eming S. A., Krieg T., Davidson J. M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127: 514—25.
18. Daley J. M., Reichner J. S., Mahoney E. J., et al. Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils. *J. Immunol.* 2005; 174: 2265—72.
19. Reinke J. M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012; 49(1): 35—43.
20. Boniakowski A. E., Kimball A. S., Jacobs B. N., et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J. Immunol.* 2017; 1; 199(1): 17—24.
21. Strbo N., Yin N., Stojadinovic O. Innate and adaptive immune responses in wound epithelialization. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 1; 3(7): 492—501.
22. Gonzalez A. C., Costa T. F., Andrade Z., Peixoto Medrado A. R. A. Wound healing — a literature review. *Ann. Bras. Dermatol.* 2016; 91(5): 614—20.
23. Tsirogiani A. K., Moutsopoulos N. M., Moutsopoulos H. M. Wound healing: immunological aspects. *Injury*. 2006; 37 (Suppl. 1): 5—12.
24. Tonnesen M. G., Feng X., Clark R. A. Angiogenesis in wound healing. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2000; 5(1): 40—6.
25. Okonkwo U. A., DiPietro L. A. Diabetes and wound angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): 1419.
26. Dovi J. V., He L. K., DiPietro L. A. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73(4): 448—55.
27. Tellechea A., Kafanas A., Leal E. C., et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes. *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2013; 12(1): 4—11.
28. Dinh T., Tecilazich F., Kafanas A., et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes*. 2012; 61(11): 2937—47.
29. Khanna S., Biswas S., Shang Y., et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*. 2010; 5(3): e9539.
30. Mirza R. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine*. 2011; 56: 256—64.
31. Kroner A. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*. 2014; 83(5): 1098—116.
32. Mirza R. E., Koh T. J. Blocking interleukin-1 β induces a healing-associated wound macrophage phenotype and improves healing in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62(7): 2579—87.
33. Perrault D. P., Bramos A., Xu X., et al. Local administration of interleukin-1 receptor antagonist improves diabetic wound healing. *Ann. Plast. Surg.* 2018; 80 (Suppl. 5): 317—21.
34. Pradhan L., Cai X., Wu S., Andersen N. D. Gene expression of pro-inflammatory cytokines and neuropeptides in diabetic wound healing. *J. Surg. Res.* 2011; 167(2): 336—42.
35. Loots M. A., Lamme E. N., Zeegelaar J., et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111(5): 850—7.
36. MacLeod A. S., Mansbridge J. N. The innate immune system in acute and chronic wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2016; 5(2): 65—78.
37. Loughlin D. T., Artlett C. M. Modification of collagen by 3-deoxyglucosone alters wound healing through differential regulation of p38 MAP kinase. *PLoS One*. 2011; 6(5): e18676.
38. Hehenberger K., Hansson A. High glucose-induced growth factor resistance in human fibroblasts can be reversed by antioxidants and protein kinase C-inhibitors. *Cell Biochem. Funct.* 1997; 15(3): 197—201.
39. Xue S. N., Lei J., Yang C., et al. The biological behaviors of rat dermal fibroblasts can be inhibited by high levels of MMP9. *Exp. Diabet. Res.* 2012: 494579.
40. Velandar P., Leopold C., Hirsch T., et al. Impaired wound healing in an acute diabetic pig model and the effects of local hyperglycemia. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(2): 288—93.
41. Wall S. J., Sampson M. J., Levell N., Murphy G. Elevated matrix metalloproteinase-2 and -3 production from human diabetic dermal fibroblasts. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(1): 13—6.
42. Burrow J. W., Koch J. A., Chuang H. H., et al. Nitric oxide donors selectively reduce the expression of matrix metalloproteinases-8 and -9 by human diabetic skin fibroblasts. *J. Surg. Res.* 2007; 140(1): 90—8.
43. Hong W. X., Hu M. S., Esquivel M., et al. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv. Wound Care*. 2014; 3(5): 390—9.
44. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-9 gene in wounds of type 2 diabetes mellitus cases with susceptible -1562c>t genotypes and wound severity. *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2014; 13(2): 94—102.
45. Ayuk S. M., Abrahamse H., Houeild N. N. The role of matrix metalloproteinases in diabetic wound healing in relation to photobiomodulation. *J. Diabet. Res.* 2016; 2016: 2897656.
46. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G., et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*. 2002; 45(7): 1011—6.
47. Wang X., Khalil R. A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018; 81: 241—330.
48. Caskey R. C., Zgheib C., Morris M., et al. Dysregulation of collagen production in diabetes following recurrent skin injury: contribution to the development of a chronic wound. *Wound Repair. Regen.* 2014; 22(4): 515—20.
49. Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Ciminska M., et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim. Pol.* 2012; 59(4): 507—13.
50. Finsson K. W., McLean S., Di Guglielmo G. M., Philip A. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring. *Adv. Wound Care*. 2013; 2(5): 195—214.
51. Voziyan P., Brown K. L., Chetyrkin S., Hudson B. Site-specific AGE modifications in the ECM: a role for glyoxal in protein damage in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52(1): 39—45.

52. Kota S. K., Meher L. K., Jammula S., et al. Aberrant angiogenesis: The gateway to diabetic complications. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(6): 918—30.

53. Cheng R., Ma J.X. Angiogenesis in diabetes and obesity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015; 16(1): 67—75.

54. Yu D. H., Mace K. A., Hansen S. L., et al. Effects of decreased insulin-like growth factor-1 stimulation on hypoxia inducible factor 1-alpha protein synthesis and function during cutaneous repair in diabetic mice. *Wound Repair. Regen.* 2007; 15(5): 628—35.

55. Isidori A. M., Venneri M. A., Fiore D. Angiotensin-1 and angiotensin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 39(11): 1235—46.

56. Beer H. D., Longaker M. T., Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J. Investig. Dermatol.* 1997; 109: 132—8.

57. Drela E., Stankowska K., Kulwas A., Rosc D. Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2012; 21(2): 249—54.

58. Kolluru G. K., Bir S. C., Kevil C. G. Endothelial dysfunction and diabetes: Effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 2012: 918267.

59. Xie J., Li R., Wu H., et al. Advanced glycation endproducts impair endothelial progenitor cell migration and homing via syndecan 4 shedding. *Stem Cells.* 2017; 35(2): 522—31.

60. Feng G., Hao D., Chai J. Processing of CXCL12 impedes the recruitment of endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. *FEBS J.* 2014; 281(22): 5054—62.

61. Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv. Wound Care.* 2014; 3(7): 445—64.

62. Stojadinovic O., Brem H., Vouthounis C., et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am. J. Pathol.* 2005; 167(1): 59—69.

63. Usui M. L., Mansbridge J. N., Carter W. G., et al. Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J. Histochem. Cytochem.* 2008; 56(7): 687—96.

64. Barrientos S., Brem H., Stojadinovic O., Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair. Regen.* 2014; 22(5): 569—78.

65. Jhamb S., Vangaveti V. N., Malabu U. H., et al. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: clinical review. *J. Tiss. Viabil.* 2016; 25(4): 229—36.

Поступила 15.10.18.

Читайте в следующем номере:

Лекции

- ✓ *О. М. Жерко* Комплексная ультразвуковая оценка процессов реканализации венозных тромбов

Круглый стол

- ✓ Актуальные вопросы вакцинопрофилактики

Медицинское право

- ✓ *Ю. Г. Дегтярев* Основы правового регулирования здравоохранения в Республике Беларусь

Школа молодого ученого

- ✓ *Ж. К. Диренцо, Л. Л. Стажадзе, В. В. Одинцова* Основные правила написания статьи в международный журнал

¹Д. Ю. РУЗАНОВ, ²Е. И. ДАВИДОВСКАЯ, ³С. М. МЕТЕЛЬСКИЙ, ⁴Т. В. БАРАНОВСКАЯ,
⁵Т. Т. ШЕБУШЕВА, ¹И. В. БУЙНЕВИЧ, ⁵В. А. ШТАНЗЕ, ⁶Л. В. АЛЕШКЕВИЧ, ⁴Е. А. КАРАЗЕЙ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В НАУЧНОМ ОБЗОРЕ И REAL LIFE ИССЛЕДОВАНИИ

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь,

²РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь,

³432-й Главный военный медицинский клинический центр Вооруженных Сил Республики Беларусь,
Минск, Беларусь,

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

⁵Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь,

⁶Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Несмотря на очевидный прогресс в терапии, пациенты с тяжелой и неконтролируемой бронхиальной астмой по-прежнему составляют значительную часть от общего количества пациентов с астмой. Потребность в новых подходах к лечению астмы привела к пересмотру роли антихолинергических препаратов. В исследовании представлены научный обзор эволюции менеджмента астмы, современного представления о роли и месте антихолинергических препаратов в терапии астмы в соответствии с изменившейся парадигмой базисной терапии, а также результаты собственного real life исследования по использованию тиотропия в лечении тяжелой астмы. Использование раствора тиотропия бромид в ингаляторе «Респимат» совместно с ингаляционными кортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами является безопасным, эффективным и экономически обоснованным выбором для базисной терапии неконтролируемой тяжелой астмы. Полученные в реальной клинической практике собственные данные подтверждают высокую эффективность тиотропия при бронхиальной астме вне ограничений рандомизированного клинического испытания. Быстрая положительная динамика АСQ, сокращение числа суточных доз короткодействующих β_2 -агонистов и рост ОФВ1 демонстрируют выраженный бронхолитический эффект тиотропия у пациентов с тяжелой астмой; сохранение положительной динамики в течение всего периода наблюдения и медленная отрицательная динамика при прекращении использования тиотропия подтверждают наличие небронхолитических эффектов препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антихолинергические препараты, неконтролируемое тяжелое течение, тиотропия бромид, real life исследование.

Despite the obvious progress in therapy, severe and non-controlled bronchial asthma forms still constitute a significant proportion of the number of patients with asthma. The need for new approaches to treatment led to a review of the anticholinergic drugs role in the asthma treatment. The publication presents a scientific overview of the asthma management evolution, a modern understanding of the anticholinergic drugs role and place in the asthma therapy in accordance with the changed paradigm of the basic therapy as well as the results of the own real-life research on the tiotropium appliance for treating severe asthma. Administration of the tiotropium bromide solution in an inhaler together with inhaled corticosteroids and long-acting beta-2 agonists is safe, effective, and economically justified for the uncontrolled severe asthma basic therapy. The own data obtained in the real clinical practice confirm the high efficacy of tiotropium in bronchial asthma treatment beyond the limitations of a randomized clinical trial. The rapid positive dynamics of ACQ, a decreased the number of the short-acting beta-2 agonists daily doses and the FEV1 increase demonstrate a pronounced tiotropium broncholytic effect in patients with severe asthma; the positive dynamics maintenance throughout the observation period and the slow negative dynamics after the tiotropium administration discontinuation confirm the non-broncholytic drug effects presence.

Key words: bronchial asthma, anticholinergic drugs, uncontrolled severe course, tiotropium bromide, real life study.

HEALTHCARE. 2018; 12: 38—47.

ADDITIONAL CONTROL OPTIONS FOR SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN SCIENTIFIC REVIEW AND REAL LIFE RESEARCH

D. Yu. Ruzanov, E. I. Davidovskaya, S. M. Metelskiy, T. V. Baranovskaya, T. T. Shebusheva, I. V. Buynevich, V. A. Shtanze, L. V. Aleshkevich, E. A. Karazey

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся разнообразными патофизиологическими признаками и вызванное различными этиологическими факторами, которые обуславливают гетерогенность клиниче-

ского проявления и тяжести заболевания [1]. Необходимо признать, что за последние 30—40 лет достигнуты существенные успехи в стратегии управления БА, создании новых препаратов. Так, открытие воспалительного характера БА, появление в 1970-х гг. ингаляционных

кортикостероидов (ИКС) и внедрение принципов базисной терапии было революционным и вселяло надежду, что БА перестанет быть инвалидизирующим заболеванием и причиной существенного снижения качества жизни пациентов. Впоследствии в 1990-х гг. были внедрены длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), а также антилейкотриеновые препараты, открыты механизмы их синергизма с ИКС [2]. Не менее важным стало появление в современных международных согласительных документах понятия «достижение и поддержание контроля над БА».

Контроль астмы складывается из двух составляющих: текущего или ежедневного контроля над астмой (отсутствие симптомов, минимальное употребление препаратов, нормальные уровни физической активности и функции легких), а также контроля над будущим риском (отсутствие обострений и осложнений, предотвращение снижения функции легких, отсутствие побочных эффектов от используемых препаратов) [1]. Однако имеющиеся многочисленные работы свидетельствуют о том, что в реальной практике удельный вес пациентов с контролируемой астмой остается невысоким и не превышает 50% от общего количества пациентов с БА. Несмотря на достижения фармакотерапии сохраняется значительная доля пациентов с тяжелой астмой [3, 4]. Структура этой группы пациентов неоднородна, и в 2011 г. Инициатива по инновационной медицине предложила, что пациенты с тяжелой неконтролируемой астмой должны быть разделены на группы с «трудноконтролируемой астмой» и с «тяжелой рефрактерной астмой» [5].

Причинами недостижения контроля над БА могут быть: неадекватная терапия или плохая техника выполнения ингаляции, продолжающееся курение, неконтролируемый ринит и преднамеренное или непреднамеренное несоблюдение предписаний врача [6]. В то же время у пациентов с тяжелой рефрактерной астмой отмечается плохо контролируемое состояние или возникают частые тяжелые обострения, несмотря на назначение максимально интенсивного лечения, комплаентность пациента, исключение альтернативных диагнозов, достигнутый контроль над сопутствующими заболеваниями и триггерами. Часто такие пациенты могут поддерживать адекватный контроль только при приеме системных кортикостероидов и, как результат, подвергаются риску возникновения

серьезных побочных эффектов [7, 8]. Все это существенно увеличивает затраты на лечение астмы [9].

Таким образом, очевидно, что для лечения тяжелой БА необходимо продолжить поиск альтернативных препаратов с иным механизмом действия. Революционным можно считать пересмотр роли антихолинергических препаратов в лечении астмы [1]. В настоящее время рассматривается ряд антагонистов мускариновых рецепторов [10], однако международными согласительными документами рекомендован единственный антихолинергический препарат в терапии астмы — тиотропий.

В последние годы многочисленные клинические испытания доказали высокую эффективность тиотропия как у взрослых, так и у детей [11]. Благодаря разнообразным эффектам, связанным не только с бронходилатацией, тиотропий уверенно занял место в базисной терапии астмы. Его эффективность основана не только на стойком снижении холинергического тонуса дыхательных путей, но и связывается с противовоспалительным и модулирующим действием на структуры, участвующие в патофизиологии астмы [12].

Цель данного исследования — провести научный обзор эволюции менеджмента астмы, современного представления о роли и месте антихолинергических препаратов в терапии астмы в соответствии с изменившейся парадигмой базисной терапии, а также в представлении собственного real life наблюдения по использованию тиотропия в течение 12 мес в терапии тяжелой неконтролируемой астмы.

Холинергическая система в дыхательных путях человека

В отличие от устоявшегося мнения о ведущей роли адренергических агентов иннервация дыхательных путей человека в основном представлена парасимпатической системой [13]. Ацетилхолин (АХ) является основным нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы и действует как при ганглионарной передаче, так и в нейроэффektorных соединениях. АХ действует на два типа рецепторов: никотиновые и мускариновые. Первыми являются ионно-ионные каналы с лигандом, в основном присутствующие на перибронхиальном ганглии. Мускариновые рецепторы осуществляют передачу сигнала через гетеротримерные

G-белки и широко представлены в легких [14]. Бронхоконстрикция в основном регулируется мускариновыми рецепторами. Три (M_1 , M_2 и M_3) из пяти подтипов рецептора расположены в легких и в бронхиальном дереве. Рецепторы M_1 в основном распределены в периферической легочной ткани, в парасимпатических ганглиях альвеол. M_2 обнаруживаются в постганглионарных нервных окончаниях, где служат ауторецепторами на гладких мышечных клетках и связаны с ингибирующими G-белками [12] и фибробластами [10]. M_3 опосредуют АХ-индуцированное сокращение [7] и находятся в кровеносных сосудах дыхательных путей и слизистых железах, где они ответственны за секрецию слизи [13].

Несмотря на то что в норме активны и адренергические симпатические рецепторы, именно холинергические и нехолинергические парасимпатические нервы считаются основным определяющим фактором тонуса дыхательных путей и рассматриваются как основной обратимый патофизиологический механизм при БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15]. При БА увеличение уровня АХ вызывает повышенный бронхиальный тонус, бронхиальную реакцию и рефлексорный бронхоспазм, что, в свою очередь, способствует сужению дыхательных путей и в конечном итоге обострению астмы. До сих пор точно не известны механизмы увеличения активности АХ в патологии. Предполагается, что она обусловлена повышенной восприимчивостью холинергической системы, повышением внутриклеточной активности мускариновых рецепторов, возможно, высокой активностью холин-ацетилтрансферазы или снижением активности холинэстеразы [16].

АХ отвечает и за многочисленные клеточные функции: клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку, миграцию и хемотаксис. Так, повышенная активация ацетилхолином рецепторов M_3 оказывает влияние на ремоделирование мышечных волокон, производство слизи и стимулирование воспалительного ответа [15]. Предполагается прямая связь увеличения парасимпатического тонуса и уровня воспаления при астме [17].

Таким образом, современное представление о роли парасимпатической нервной системы и АХ было серьезно недооценено при БА и ХОБЛ, а использование антихолинергических препара-

тов представляется мощным ресурсом в лечении тяжелой БА и терапией выбора при ХОБЛ.

Возможен ли контроль над астмой: сегодня и завтра

Современные исследования демонстрируют заниженные ожидания пациентов от возможностей фармакотерапии в контроле над астмой и, как следствие, низкую комплаентность ингаляционной терапии [18, 19]. В многоцентровом европейском исследовании, в котором участвовало более 8000 пациентов, контроль над астмой был зафиксирован только у 56,2% пациентов [20], однако и в когорте пациентов, неукоснительно соблюдавших рекомендуемый объем терапии ДДБА/ИКС, у 29% пациентов астма оставалась трудноконтролируемой. Тяжелые обострения астмы, часто вызванные инфекциями, могут возникать и у пациентов с хорошо контролируемой легкой астмой. Все это потенцирует к поиску альтернативных схем лечения, учитывающих все механизмы патогенеза астмы.

В международных согласительных документах до 2015 г. ДДБА представляли собой единственный вариант базисной бронходилатационной терапии [21]. ДДБА рекомендованы в комбинации с ИКС в низких дозах, начиная со среднетяжелой астмы, с увеличением дозы при утяжелении течения. В последнее десятилетие парадигма контроля над астмой развивается и стала учитывать управление будущим риском пациентов [22]. Основные факторы риска, связанные с обострениями в будущем, представлены частотой обострений, более интенсивным использованием пероральных кортикостероидов и короткодействующих бронхолитических препаратов, ожирением, снижением функции легких, недостаточной приверженностью к ингаляционной терапии и низкой оценкой астмы по данным опросника контроля астмы (ACQ), развитием или обострением коморбидных заболеваний.

В исследовании Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) хроническое использование ДДБА было связано с небольшим, но значительным увеличением риска смертей от астмы [23]. Администрация FDA неоднократно указывала на необходимость поиска новых подходов, уменьшающих использование ДДБА у пациентов, получавших комбинацию фиксированной дозы ДДБА/ИКС, особенно у детей

с астмой [24]. Было высказано предположение, что при астме длительное использование ДДБА, не связанное с ИКС, сопровождается снижением активности β_2 -адренорецепторов, их тахифилаксией и, как следствие, снижением уровня контроля с увеличением числа обострений. Чувствительность β_2 -агонистов постепенно снижается в присутствии возрастающих концентраций сократительных стимулов, включая агонисты мускарина и гистамин как *in vitro* [25], так и *in vivo* [26]. Потеря активности и снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов при длительной стимуляции ДДБА может увеличить холинергическую передачу в рецепторах M_3 [27].

Таким образом, введение антагонистов действия мускариновых кислот может как противодействовать усиленной холинергической передаче, так и предотвращать потерю чувствительности к ДДБА.

Антихолинергические препараты

Короткодействующий антихолинергический препарат (КАХП) — ипратропия бромид — используется с 1970-х гг. как бронхолитическое средство. Можно было бы ожидать широкого применения антимускариновых препаратов при астме, но в начале в значительной степени они были недооценены и даже дискредитированы [28]. Это может быть связано с результатами применения атропина и ипратропиума, которые оказались менее эффективными с точки зрения скорости наступления эффекта бронходилатации по сравнению с сальбутамолом [28] и низко селективными по отношению к мускариновым рецепторам. Так, неизбирательная блокада рецептора M_2 , который в норме блокирует дальнейшее высвобождение АХ из синапсов на M_3 в мышечные клетки, преодолевает антагонизм между M_2 и M_3 и, таким образом, может способствовать обратному эффекту — бронхоспазму. Однако был доказан потенцирующий эффект КАХП при их совместном назначении с короткодействующими β -агонистами (КДБА). В ряде исследований продемонстрировано повышение активности рецепторов M_3 при использовании фенотерола [29]. В результате на рынке появились комбинированные препараты, первым из которых был беродуал. Кроме того, была отмечена высокая эффективность применения ипратропия бромида у курильщиков [30].

Поиск молекулы длительного действия мускаринового агониста (ДДМА) привел к созданию

в 1990-е гг. тиотропия бромида (ТБ) [31]. Он продемонстрировал высокую функциональную селективность для специфических M -рецепторов с продолжительностью действия примерно в 10 раз более высокой, чем у ипратропия *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования показали, что тиотропий обладает высокой селективностью для рецепторов M_1 и M_3 и диссоциирует из связи с M_3 -рецептором в 100 раз медленнее, чем ипратропий. Более быстрое время диссоциации из связи с рецептором M_2 (10 раз быстрее, чем из M_3) делает его функционально селективным антагонистом M -холинорецепторов [31].

Эффективность и безопасность применения тиотропия у больных ХОБЛ подтверждена в ряде клинических исследований, включая 4-летнее наблюдение UPLIFT. В многочисленных рандомизированных клинических испытаниях тиотропий показал также эффективность в уменьшении статических и динамических легочных объемов, в снижении частоты тяжелых обострений, в улучшении качества жизни и снижении симптомов ХОБЛ [32]. Взаимодействие между адренергическими и холинергическими рецепторами также может оправдывать синергическое действие ДДМА и ДДБА/ИКС при комбинированном применении, в котором тиотропий может защищать от неблагоприятных молекулярных эффектов длительного воздействия ДДБА [33]. Помимо длительной бронходилатации, выявлены эффекты ТБ, замедляющие прогрессирование необратимых изменений — снижение скорости метаплазии эпителия и ремоделирования бронхов [10], а также достоверное уменьшение бронхиальной гиперреактивности у пациентов с ХОБЛ [34].

Первоначально ТБ имел форму доставки в виде порошка в капсулах в дозе 18 мкг 1 раз в день с помощью порошкового ингалятора и имел одно показание — ХОБЛ [33]. С 2014 г. тиотропий доставляется также с помощью технологии Respimat® в значительно меньших дозах (эквивалентных 18 мкг порошка в капсуле, доза в растворе 5 мкг 1 раз в день). После получения положительных результатов испытаний на эффективность и безопасность применения при астме в 2014 г. Европейское агентство по лекарственным средствам распространило показания тиотропия Respimat® в дозе 5 мкг 1 раз в день (2 ингаляции по 2,5 мкг) пациентам с астмой, что сейчас используется в более чем 50 странах, включая Японию [35].

В феврале 2017 г. FDA расширило возрастные рамки использования препарата на детей 6—11 лет в дозе 2,5 мкг тиотропия в сутки, в марте 2018 г. такое же решение приняло Европейское агентство. В Российской Федерации в августе 2017 г. зарегистрировано показание «астма» у детей с 6 лет [36]. Ожидается, что в ближайшее время аналогичные меры будут приняты и в Республике Беларусь.

Применение ТБ в качестве элемента базисной терапии БА первоначально не рассматривалось, однако в настоящее время имеются результаты исследований, где подтверждается высокая эффективность его использования у пациентов с легким течением БА [37].

Небронхолитические эффекты тиотропия. Иммунопатологический ответ при астме включает различные воспалительные пути и клетки, главным образом эозинофилы, Т-лимфоциты и макрофаги, которые играют разную роль в атопической и неатопической БА. Воспалительный ответ не ограничивается миграцией воспалительных клеток в эпителий дыхательных путей, но также характеризуется модуляцией и активностью эпителиального барьера как такового, с участием фибробластов и гладкомышечных клеток [38]. Поскольку большинство вовлеченных клеток экспрессируют мускариновые рецепторы, роль нейрональной и ненейрональной холинергической системы и, следовательно, ДДМА может выходить далеко за рамки модуляции бронхоторного тонуса, усиливая противовоспалительное и бронхолитическое действие ТБ [39].

Воспаление в дыхательных путях. В настоящее время хорошо изучена прямая и опосредованная противовоспалительная активность тиотропия, которая заключается в снижении уровня эозинофилов за счет ингибирования рецепторов M_2 в легких [10], лейкотриена-В₄ (LTB₄) и, таким образом, уменьшении инфильтрации нейтрофилами. Подробно описана супрессивная активность тиотропия по отношению к производству хемотаксических медиаторов, полученных из макрофагов, воспалительных белков TNF- α , IL-6 [40]. В модели риновирусной инфекции отмечена способность ТБ снижать уровни вирусной РНК и провоспалительных цитокинов [41].

Мукоцилиарный клиренс и кашель. Увеличение производства мокроты связано с более низким качеством жизни, меньшим контро-

лем и более частыми обострениями, особенно у курящих пациентов с астмой. В здоровых дыхательных путях MUC5AC является наиболее распространенным муцином, но его количество заметно увеличивается при астме. Рецепторы M_3 регулируют продукцию слизи в бокаловидных клетках, при их стимуляции количество продуцируемой слизи увеличивается. Селективный эффект тиотропия потенцирует ингибирование нейтрофильной эластазы и снижает метаплазию кубического эпителия. Комбинация тиотропия и ингаляционных стероидов [42] продемонстрировала снижение индуцированной аллергеном гипертрофии слизистой оболочки и гиперсекреции слизи в моделях аллергической астмы. Несмотря на то что ТБ оказывает влияние на продукцию слизи, не показано, что он изменяет реологические свойства слизи [43].

Количество исследований, изучающих влияние антиму斯卡риновых соединений на кашлевой рефлекс, достаточно велико, но большинство из них было проведено еще в 1990-е гг., и все они показали снижение уровня кашля на фоне приема ипратропия. Влияние ТБ на кашель хорошо изучено у животных [44]. У пациентов с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей без бронхообструкции ТБ уже после первой дозы существенно снижал интенсивность кашля [45]. М. А. Birrell и соавт. [46] показали, что тиотропий способен модулировать рефлекс кашля через ванилоидный рецептор 1-го типа (TRPV1), что не связано с его антихолинергической активностью. Последующие исследования [47] позволяют предполагать, что противокашлевой эффект тиотропия связан с влиянием на кислоточувствительные ионные каналы и механорецепторы.

Экономическая эффективность тиотропия. Увеличение стоимости терапии БА за счет дополнительной терапии тиотропием требует изучения конечной экономической эффективности эскалации терапии. Была разработана экономическая модель для изучения экономической эффективности дополнительной терапии тиотропием с позиции Национальной службы здравоохранения Великобритании [48]. Используя данные парных тестов, модель продемонстрировала, что у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, несмотря на лечение высокими дозами ИКС и ДДБА, дополнительная терапия тиотропием сгенерировала сроки

жизни, равные 0,24 года QALY (качество скорректированного года жизни), и 5238 фунтов стерлингов ежегодно с увеличением коэффициента рентабельности в размере 21 906 фунтов стерлингов за каждый полученный QALY. В Российской Федерации в 2015 г. опубликованы данные фармакоэкономического анализа применения тиотропия (Спирива Респимат) в качестве дополнительной терапии у пациентов с БА [49].

По результатам проведенного анализа чувствительности и анализа влияния на бюджет, использование стратегии «тиотропия бромид + стандартная терапия» снижало вероятность тяжелого обострения по сравнению со стандартной терапией. Опираясь на данные российских фармакоэпидемиологических исследований, прежде всего на высокую частоту госпитализаций пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, авторы делают вывод об «абсолютной целесообразности использования тиотропия в качестве дополнительной терапии БА с позиции клинико-экономического анализа». В Республике Беларусь фармакоэкономические исследования применения тиотропия у пациентов с тяжелой астмой не проводились.

Многоцентровое исследование РАПИРА ПЛЮС

Говоря о реальной клинической практике, все чаще признают необходимость выходить за рамки традиционных рандомизированных контролируемых исследований для понимания результатов лечения вне клинических испытаний, как это и было отмечено в пересмотренных еще в 2014 г. рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с астмой [50]. Данные рекомендации GINA были основаны на «новом» определении астмы, которое признает его гетерогенность и изменчивость, а также необходимость адаптировать лечение пациентов к индивидуальным характеристикам, персонифицированным факторам риска, предпочтениям пациентов и практическим вопросам систем здравоохранения, чтобы увеличить эффективность доступных и используемых лекарственных средств. Известно, что пациенты с «реальными» сопутствующими заболеваниями и образом жизни, получающие различную терапию, часто имеют разные ответы на лекарства, которые не отражены в результатах клинических испытаний, так как исключены по строгим критериям отбора. При этом реальные результаты могут демонстрировать как более

низкую, так и существенно более высокую эффективность изучаемых препаратов (сочетаний препаратов) [4, 37]. Актуальность проводимых исследований послужила мотивацией в изучении эффективности тиотропия в лечении тяжелой БА.

В Республике Беларусь ТБ в дозированном ингаляторе «Респимат» (SPIRIVA® RESPIMAT®) был зарегистрирован в мае 2015 г. Возможность назначать тиотропий появилась в феврале 2016 г. Цель исследования состоит в изучении возможности достижения контроля тяжелой БА при эскалации различных режимов базисной терапии тиотропием в соответствии с рекомендациями GINA 2015. Исследование проведено в рамках проекта ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», подпрограмма 2 «Диагностика и терапия заболеваний» в 2016—2020 г. Открытое наблюдательное проспективное многоцентровое исследование проводилось на базе: Гомельской областной туберкулезной клинической больницы (клиническая база кафедры фтизиопульмонологии ГГМУ), Минской областной клинической больницы (клиническая база кафедры клинической фармакологии БелМАПО), 432-го Главного военного медицинского клинического центра Вооруженных Сил Республики Беларусь, 10-й городской клинической больницы г. Минска (клиническая база кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО). Исследование получило название РАПИРА ПЛЮС — «Технология Респимат в терапии Бронхиальной Астмы — старая формула ПЛЮС новая форма» и явилось концептуальным продолжением проводимого ранее исследования РАПИРА [4].

В исследование вошли пациенты с установленным диагнозом БА старше 18 лет с сохраняющимися симптомами заболевания (неконтролируемая астма) на фоне приема ИКС в сочетании с ДДБА (в фиксированных комбинациях или раздельно), которым в соответствии с рекомендациями GINA-2015 был назначен ТБ в дозированном ингаляторе «Респимат» (SPIRIVA® RESPIMAT®) для эскалации базисной терапии. Набор пациентов проводился с мая 2016 по сентябрь 2017 г., за пациентами наблюдали в течение 12 мес. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании и последующую обработку своих персональных данных. Полученные данные были обработаны с применением методов описательной статистики.

Всего в исследовании участвовало 104 пациента, из них 65 (62,5%) женщин. Средний возраст на момент окончания наблюдения $51,5 \pm 8,2$ года. Длительность заболевания БА (после установления диагноза) — $16,5 \pm 5,7$ года. Исходно все пациенты имели неконтролируемую астму (25,0% частично контролируемую). В исследование вошли пациенты, которые традиционно исключаются из клинических испытаний и большинства рандомизированных исследований. Так, курение в анамнезе имеется у 53 пациентов, в настоящее время 22 активно курят. Средний индекс курящего пациента составил 22 пачко-лет. Воздействие профессиональных вредностей в анамнезе отмечают 15 пациентов. У 37 диагностирована сопутствующая тяжелая хроническая патология, в том числе декомпенсированная на момент включения в исследование. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем 26,4, при этом избыточный вес ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$) и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$) имелось у 29 и 22 пациентов соответственно. Ретроспективно обострения, потребовавшие госпитализации 2 раза и более в год, переносили 46 пациентов. Стойкая утрата трудоспособности в связи с БА признана у 40 пациентов. Сочетание тяжелой астмы с ХОБЛ отмечалось в 25,9% случаев. Онкологические заболевания были у троих пациентов. Аллергическая астма отмечена у 31,3% больных. Таким образом, состав пациентов максимально отражает структуру группы пациентов с тяжелой астмой в реальной практике и, соответственно, потенциально снижает эффективность терапевтических вмешательств.

Исходно до начала базисной терапии раствором ТБ в суточной дозе 5 мкг в дозированном ингаляторе «Респимат» и в ходе наблюдения в динамике оценивали: показатели опросника контроля над астмой (Asthma Control Questionnaire — ACQ) [51], ОФВ1, количество КДБА в день (среднее), изменения базисной терапии, число обострений и госпитализаций. Контрольные точки исследования: 2-я, 4-я неделя наблюдения, затем ежемесячно до 12 мес.

В реальной практике встречаются пациенты, которые отказываются вписываться в аккуратные рамки исследований или вести себя логично и рационально, исполнять все ожидания клинициста. Так, в ходе исследования часть пациентов, несмотря на достигнутый контроль над симптомами на фоне приема ти-

отропия бромида в ингаляторе «Респимат», прекратили дальнейший прием препарата. Попытки исследователей добиться приверженности проводимой терапии в ряде случаев были безрезультативны. Итого в исследовании участвовало 86 пациентов, у которых наблюдали динамику контроля астмы на фоне эскалации терапии тиотропием и 18 пациентов на фоне деэскалации терапии. Мы допускаем, что на результаты исследования могли повлиять и другие факторы, связанные в реальной практике с назначением нового препарата, например: дополнительное обучение технике использования дозированного ингалятора, повышение приверженности терапии, консультирование специалистом пульмонологом и др.

Результаты исследования РАПИРА ПЛЮС. ACQ в среднем составил исходно $3,17 \pm 1,32$. Увеличение уровня контроля по ACQ в течение периода наблюдения отмечено у 94,2% пациентов. У 4 с помощью опросника не зафиксировано изменений в состоянии, у 2 показатель ACQ снизился (рис. 1).

Балл ACQ снизился в среднем на $2,19 \pm 0,93$ (95% ДИ (1,88—2,31), $p < 0,0001$). Как видно, наиболее интенсивное снижение отмечается в первые 4 мес, при снижении за первые 4 нед на $0,45 \pm 0,18$. Однако динамика продолжилась и в последующие месяцы наблюдения, с замедлением темпов снижения. Отсутствие динамики на 5—6-й месяц наблюдения с последующим снижением ACQ, по-видимому, связан с сезонном острых респираторных инфекций, который явился триггерным для большинства наблюдаемых в этот период.

Снижение количества доз КДБА также отражает увеличение уровня контроля астмы. Этот показатель уменьшился с $3,7 \pm 1,4$ дозы в

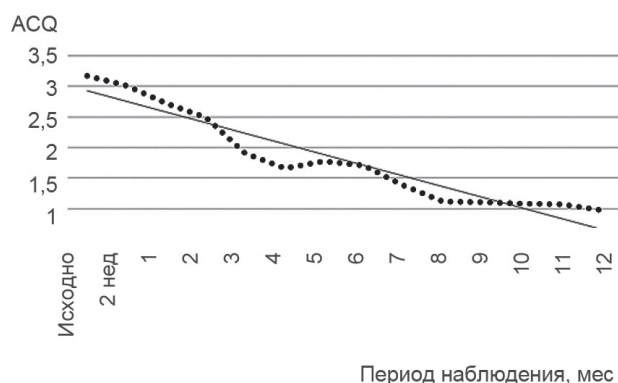


Рис. 1. Динамика данных опросника ACQ и количества средних доз КДБА в течение 12 мес

сутки до $0,7 \pm 0,3$ через 12 мес наблюдения. При этом наблюдались некоторые различия в динамике с данными АСQ. Так, наиболее резкое сокращение использования пациентами КДБА произошло в первые 2 нед использования тиотропия — на $56,8 \pm 7,7\%$ ($p < 0,001$), с последующим постепенным снижением и статичными показателями в последние 5 мес наблюдения (рис. 2).

Частота госпитализаций, связанных с обострением астмы, снизилась на $1,2 \pm 0,3$ (95% ДИ (1,0—1,4), $p < 0,01$) по сравнению с исходной $2,1 \pm 0,6$. Интересным фактом явилось сокращение числа госпитализаций, связанных с сопутствующей патологией у наблюдаемых пациентов, на $0,6 \pm 0,3$ (исходно $1,8 \pm 0,6$).

Увеличение ОФВ1 в течение наблюдаемого периода демонстрирует относительно АСQ более медленную динамику в первые 2 мес наблюдения и постепенный рост к 8-му месяцу эскалации терапии ТБ в среднем на $26,2 \pm 12,7\%$ при исходном показателе $62,0 \pm 10,5\%$ от должных величин со стабилизацией в последующие месяцы (рис. 2).

В течение 12 мес использования тиотропия не обнаружено значимых нежелательных реакций. Эффективность ТБ в исследовании не зависела от фенотипа БА.

С учетом характера исследования представляют интерес и результаты деэскалации терапии. Ведь нередко у пациентов и лечащего врача появляется вопрос: «Что произойдет с контролем астмы после отмены препарата/препаратов?». В связи с этим продолжено наблюдение за 18 пациентами в течение 3 мес

(при условии приема тиотропия не менее 12 нед). Наиболее частыми причинами отказа были готовность мириться с симптомами, финансовые трудности с приобретением препарата, страх перед эскалацией терапии. Пятеро прекратили прием тиотропия в сроки от 3 до 6 мес после начала исследования, остальные пациенты «отпали» в более поздние сроки (рис. 3). По результатам исследования отмечается ожидаемый рост АСQ (на 6,7% при исходном — 1,78%) и падение ОФВ1 (на 5,1% при исходных 78% от должных величин).

Обращает внимание существенная разница в динамике показателей при эскалации и деэскалации терапии за 3 мес наблюдения. Как видно из рис. 5, инволюция изменений происходит более медленно, чем рост ОФВ1 и АСQ после назначения тиотропия.

Таким образом, в ходе проведенного исследования динамика основных показателей (АСQ, количество используемых доз КДБА в

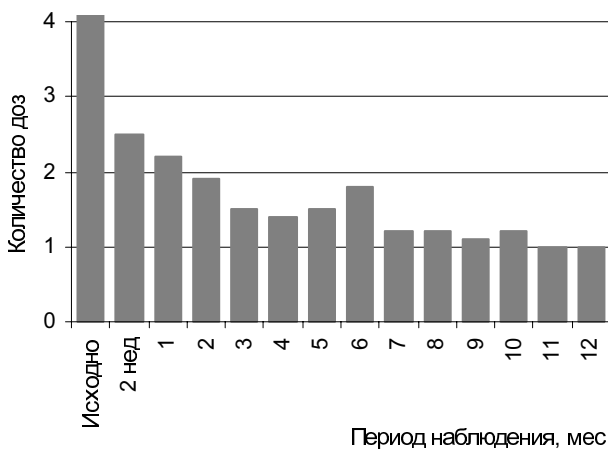


Рис. 2. Изменение количества средних доз КДБА в течение 12 мес



Рис. 3. Динамика ОФВ1 в течение 12 мес эскалации базисной терапии тяжелой неконтролируемой астмы тиотропием

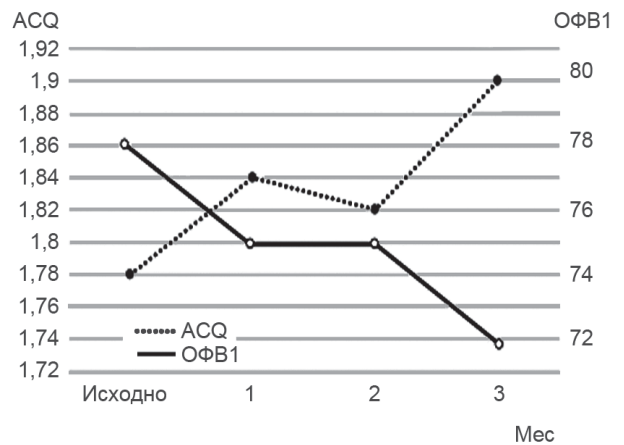


Рис. 4. Изменение показателей АСQ и ОФВ1 в течение 3 мес после прекращения приема тиотропия

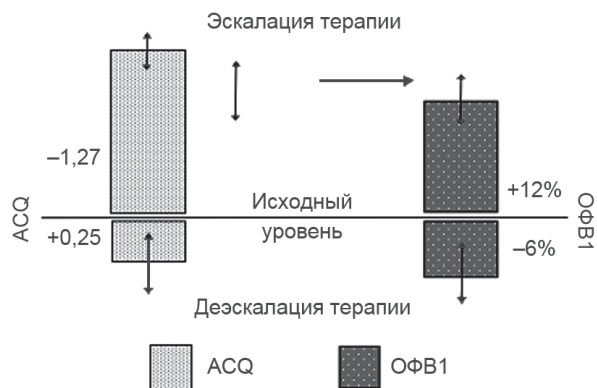


Рис. 5. Динамика показателей ОФВ1 и ACQ за первые 3 мес эскалации и деэскалации терапии тиотропиум

сутки) демонстрирует повышение уровня контроля с быстрым ростом в первые недели наблюдения и последующей сохраняющейся положительной, более медленной динамикой в течение всего периода наблюдения, что наглядно демонстрирует как непосредственно бронхолитический эффект тиотропия, так и его небронхолитическую активность, о которой мы упоминали выше. Тиотропий является безопасным, эффективным и экономически целесообразным препаратом для лечения пациентов с неконтролируемой тяжелой астмой при добавлении к высоким дозам ИКС и ДДБА. Полученные в реальной клинической практике данные подтверждают высокую эффективность тиотропия при БА вне ограничений рандомизированного клинического испытания. Быстрая положительная динамика ACQ, сокращение числа суточных доз КДБА и рост ОФВ1 демонстрируют выраженный бронхолитический эффект тиотропия у пациентов с тяжелой астмой. Сохранение положительной динамики в течение всего периода наблюдения и медленная отрицательная динамика при прекращении использования ТБ подтверждают наличие небронхолитических эффектов у тиотропия.

Контактная информация:

Рузанов Дмитрий Юрьевич — проректор по лечебной работе, к. м. н., доцент.

Гомельский государственный медицинский университет.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 232 35-98-18.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Ю. Р., Е. И. Д., Т. В. Б.
Сбор и обработка материала: Д. Ю. Р., Е. И. Д., С. М. М., Т. В. Б., Т. Т. Ш., И. В. Б., В. А. Ш., Л. В. А., Е. А. К.

Статистическая обработка данных: Д. Ю. Р., С. М. М., Т. В. Б., Т. Т. Ш., И. В. Б., В. А. Ш., Л. В. А., Е. А. К.

Написание текста: Д. Ю. Р., Е. И. Д., С. М. М., Т. В. Б., Т. Т. Ш., И. В. Б., В. А. Ш., Л. В. А., Е. А. К.

Редактирование: Т. В. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Global strategy for asthma management and prevention in: Global Initiative for Asthma (GINA). 2017. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 20 Jan 2017).
2. World Health Organization (WHO). Facts on asthma. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthmafacts/en/2013> (accessed 23 Apr 2017).
3. Litonjua A. A., Apter A. J., Weiss S. T. Asthma: epidemiology. In: Grippi M. A., Elias J. A., Fishman J. A., et al. eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th Ed. New York: McGraw Hill Education; 2015: 687—700.
4. Ruzanov D. Yu., Davidovskaya E. I., Baranovskaya T. V., et al. Opportunities to achieve control of bronchial asthma: results of a multicenter study of RAPIRA. *Zdravookhranenie*. 2015; 9: 32—7. (in Russian)
5. Bel E. H., Sousa A., Fleming L., et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011; 66: 910—7.
6. Chung K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 343—73.
7. Ruzanov D. Ju., Davidovskaya E. I., Lapteva I. M., et al. Complex dynamic assessment of quality of life of patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya panorama*. 2014; 7: 151: 84—6. (in Russian)
8. Demko I. V., Sobko E. A., Kraposhina A. J., et al. The level of control in patients with bronchial asthma in real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2011; 4: 76—9. (in Russian)
9. Sullivan P. W., Ghushchyan V. H., Campbell J. D., et al. Measuring the cost of poor asthma control and exacerbations. *J. Asthma*. 2017; 54(1): 24—31.
10. Cazzola M., Ora J., Rogliani P., Matera M. G. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11(3): 239—53.
11. Agusta F., Battaglia S., Benfante A., et al. Challenges in the pharmacological treatment of geriatric asthma. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 9(7): 917—26.
12. Bateman E. D., Rennard S., Barnes P. J., et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22(6): 533—42.
13. Belmonte K. E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2(4): 297—304.
14. Racke K., Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17(4): 181—98.
15. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A. J. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: 73.
16. Pieper M. P. The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways. *Life Sci.* 2012; 91(21—22): 1113—8.
17. Price D., Fromer L., Kaplan A., et al. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14023.
18. Huang S., Vasquez M., Halonen M., et al. Asthma, airflow limitation, and mortality risk in the general population. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(2): 338—46.

19. Kaur B. P., Lahewala S., Arora S., et al. Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015; 168(2): 71–8.
20. Braido F., Brusselle G., Guastalla D., et al. LIAISON Study Group Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir. Res.* 2016; 17(1): 51.
21. Bateman E. D., Bousquet J., Busse W. W., et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the gaining optimal asthma control (GOAL) study. *Allergy.* 2008; 63: 932–8.
22. Blasi F., Bettoncelli G., Canonica G. W., et al. The management of asthma in the phenotype and biomarker era: the proposal of a new diagnostic-therapeutic model. *J. Asthma.* 2016; 53(7): 665–7.
23. Nelson H. S., Weiss S. T., Bleecker E. R., et al. SMART Study Group The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129(1): 15–26.
24. Chowdhury B. A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(13): 1169–71.
25. Raffestin B., Cerrina J., Boulet C., et al. Response and sensitivity of isolated human pulmonary muscle preparations to pharmacological agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; 233(1): 186–94.
26. Van Amsterdam R. G., Meurs H., Ten Berge R. E., et al. Role of phosphoinositide metabolism in human bronchial smooth muscle contraction and in functional antagonism by beta-adrenoceptor agonists. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142(5): 1124–8.
27. Kang J. Y., Rhee C. K., Kim J. S., et al. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(1): 29–35.
28. Rodrigo G. J., Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest.* 2002; 121(6): 1977–87.
29. Pera T., Penn R. B. Crosstalk between beta-2-adrenoceptor and muscarinic acetylcholine receptors in the airway. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014; 16: 72–81.
30. Westby M., Benson M., Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD003269.
31. Disse B., Reichl R., Speck G., et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52(5–6): 537–44.
32. Santus P., Di Marco F., Radovanovic D., Centanni S. Tiotropium: what came after the UPLIFT study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13(4): 613–18.
33. Lipworth B. J. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 77(1): 55–62.
34. Matera G., Cazzola M. Muscarinic receptor antagonists in pharmacology and therapeutics of asthma and COPD. *Hand. Exp. Pharmacol.* 2016; 237: 41–62.
35. Ohta K., Ichinose M., Tohda Y., et al. Long term once daily tiotropium respimat is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: A randomized, placebo-controlled study. *PlosOne.* 2015; 10(4).
36. National program «Bronchial Asthma in Children. Strategy of Treatment and Prevention». 5-e izd., pererab. i dop. Moscow, 2017: 45–6. (in Russian)
37. Price D., Kaplan A., Jones R., et al. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J. Asthma Allergy.* 2015; 8: 1–13.
38. Holgate S. T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 205–19.
39. Santus P., Radovanovic D., Paggiaro P., et al. Why use long acting bronchodilators in chronic obstructive lung diseases? An extensive review on formoterol and salmeterol. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26(6): 379–84.
40. Wollin L., Pieper M. P. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23(4): 345–54.
41. Yamaya M., Nishimura H., Hatachi Y., et al. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(1): 123–31.
42. Molassiotis A., Bryan G., Caress A., et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: a systematic review of the literature. *Respir. Med.* 2010; 104: 934–44.
43. Thomson N. C., Chaudhuri R., Messow C. M., et al. Chronic cough and sputum production are associated with worse clinical outcomes in stable asthma. *Respir. Med.* 2013; 107(10): 1501–8.
44. Bolser D. C., DeGennaro F. C., O'Reilly S., et al. Pharmacological studies of allergic cough in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 277: 159–64.
45. Dicipinigitis P. V., Spinner L., Santhyadka G., Negassa A. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung.* 2008; 186: 369–74.
46. Birrell M. A., Bonvini S. J., Dubuis E., et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: a beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3): 679–87.
47. Mutolo D., Cinelli E., Iovino L., et al. Downregulation of the cough reflex by aclidinium and tiotropium in awake and anesthetized rabbits. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 38: 1–9.
48. Willson J., Bateman E. D., Pavord I., et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2014; 12(4): 447–59.
49. Kolbin A. S., Galankin T. L., Proskurin M. A., et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of tiotropium bromide (Spiriva® Respimat®) as an adjunctive therapy in patients with bronchial asthma in the Russian Federation. *Russkiy Allergologicheskiy Zhurnal.* 2015; 5: 49–58. (in Russian)
50. Global strategy for asthma management and prevention. In: *Global Initiative for Asthma (GINA).* 2014. Available at: www.ginasthma.org.
51. Avdeyev S. N. ACQ questionnaire — a new tool for assessing asthma control. *Pulmonologiya.* 2011; 2: 93–9. (in Russian)



ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1142. Politics and Pandemics. Политика и пандемии. В 1918 г. в США в результате эпидемии гриппа «испанки» погибло больше американцев, чем в Первой мировой войне. Прошло 100 лет, но несмотря на современные достижения медицины, на открытие новых вакцин, совершенствование методов терапии, диагностики и внедрение новых форм борьбы с продолжающимися эпидемиями, остается опасность пандемии: по прогнозам, эпидемия гриппоподобного вируса может унести жизни 15 млн американцев за один год. Существующие социальные тенденции только увеличивают этот риск. Политика изолирования стран с высокими доходами, особенно Соединенных Штатов и некоторых европейских стран, от всего мира; подъем антивакцинационного движения; уничтожение естественной среды обитания создают новые риски передачи инфекций. В развивающихся странах скептицизм в отношении вакцинации является постоянной тенденцией, но растущий отказ родителей в странах с высоким доходом (особенно в США и Италии) от вакцинации своих детей является очень опасным и может привести к пандемии. Авторы рассуждают о том, насколько важно участие медицинских работников в разработке программ вакцинации, которые позволят сделать мир более безопасным.



1143. Getting Rid of Stupid Stuff. Избавление от «бумажной» работы. Многие организации здравоохранения ищут способы защиты своих сотрудников от выгорания. В первую очередь работника психологически сильно травмирует выполнение бессмысленных задач, к которым относится и ведение большого объема рутинной документации, поскольку заставляет медика жертвовать временем, которое он мог бы уделить взаимодействию с пациентами. Авторы рассказывают о программе «Избавление от глупостей», которую осуществили несколько учреждений здравоохранения в Соединенных Штатах. Начиная с октября 2017 г. врачам предлагалось оценить свою работу с документацией и определить документы, которые по их мнению не нужны или плохо составлены. Рекомендации сотрудников были учтены и позволили улучшить повседневную работу врача.



1144. The Physical Activity Guidelines for Americans. Руководство по физической активности для американцев. Представлены рекомендации по видам и объемам физической активности для различных групп населения, которые могут значительно улучшить здоровье и качество жизни. В частности, дети дошкольного возраста (3—5 лет) должны быть активны в течение дня не менее 3 часов. Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет должны ежедневно заниматься умеренной или сильной физической нагрузкой не менее 60 мин в неделю. Взрослым рекомендуют заниматься физическими упражнениями умеренной интенсивности 150—300 мин в неделю, или интенсивной аэробной нагрузкой 75—150 мин в неделю, или комбинировать аэробную нагрузку умеренной и сильной интенсивности. Беременным и женщинам в послеродовом периоде — 150 мин аэробной нагрузки средней интенсивности в неделю. Авторы также считают, что медицинские работники должны приобщать население к физической активности, а политики — поддерживать инициативы, содействующие улучшению здоровья населения США.



1145. Prevalence of Distress Associated With Difficulty Controlling Sexual Urges, Feelings, and Behaviors in the United States. Распространенность сексуальных расстройств на примере Соединенных Штатов. Неконтролируемое сексуальное поведение, гиперсексуальное и импульсивное или компульсивное расстройство сексуального поведения широко распространены в обществе. Несмотря на вариации, все эти модели согласуются с известной особенностью: неспособностью контролировать свои сексуальные чувства и поведение. Это приводит к заметному снижению качества жизни и проблемам в социальной, профессиональной, правовой и даже финансовой сферах. Результаты оценки распространенности этой проблемы в США показали, что 8,6% взрослого населения (10,3% мужчин и 7,0% женщин) имело указанные проблемы. По мнению авторов, специалисты должны тщательно оценивать характер проблемы в ее социокультурном контексте и найти подходящие методы лечения как для мужчин, так и для женщин.



1146. Role of obesity in smoking behaviour: Mendelian randomization study in UK. Роль ожирения в курении: рандомизированное исследование в Великобритании. В среднем курильщики имеют меньшую массу тела, чем некурящие, но склонны набирать вес после отказа от курения. Однако проведенное в Великобритании исследование генетических прокси-факторов ожирения у 372 791 участника показало, что заядлые курильщики весят больше, чем те, кто курит время от времени. Полученные достоверные статистические данные свидетельствуют о том, что увеличение индекса массы тела, процента жировых отложений и окружности талии увеличивает риск стать курильщиком. Кроме того, с увеличением веса увеличивается и интенсивность курения. Изучение связи между ожирением и курением может помочь в разработке стратегии контроля веса и курения, а также предотвратить множество неинфекционных заболеваний.



1147. Disclosing Prescription-Drug Prices in Advertisements — Legal and Public Health Issues. Раскрытие цен на рецептурные лекарства в рекламе: вопросы правового и общественного здравоохранения. С 15 октября 2018 г. в США введено требование указывать в телевизионной рекламе цену отпускаемых по рецепту лекарств и биологически активных добавок. Это решение поддержало 76% американцев. Однако авторы считают, что данное правило порождает определенную проблему: такая реклама будет стимулировать спрос на дорогие лекарственные средства, а о существовании дешевых аналогов пациенты не будут знать, что значительно увеличит их затраты на лечение. Например, активно рекламируемый препарат для сахарного диабета 2-го типа обойдется пациенту в 730 долл. США в месяц. В то же время существует другой препарат, который при покупке наличными обойдется в 4 долл. США. Авторы предлагают альтернативное решение, которое позволит уменьшить расходы пациента и сохранить за ним его право на выбор, а именно: информировать пациента о стоимости лекарственного средства при его назначении.





¹М. В. ШОЛКОВА, ^{1,2}А. А. ДОЦЕНКО, ^{1,2}А. Г. ЗАХАРОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности аторвастатина при применении у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и гиперлипидемией.

Материал и методы. Обследованы 73 пациента с хроническими обструктивными заболеваниями легких: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или бронхиальной астмой (БА) в сочетании с гиперлипидемией, которые случайным образом разделены на 2 группы. В 1-й группе (основная, n=46) в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ и/или БА назначали аторвастатин в дозе 20 мг/сут (производство РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). В 2-й группе (контрольной, n=27) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ и/или БА. Наблюдение над пациентами осуществляли на протяжении 24 нед.

Результаты. Аторвастатин при применении у пациентов с ХОБЛ обеспечивает снижение общего холестерина на 26% (p=0,005), холестерина липопротеинов низкой плотности — на 17% (p=0,26), триглицеридов — на 14% (p=0,047). Частота развития нежелательных явлений составила 11%, отказ от дальнейшего приема — 6,5%. Препарат демонстрирует профиль эффективности и безопасности, сходный с зарубежными аналогами.

Ключевые слова: аторвастатин, гиперлипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Objective. The efficacy and safety of generic Atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and/or asthma combined with hyperlipidemia were evaluated.

Materials and methods. 73 participants receiving standard COPD/asthma treatment were enrolled. The patients were randomly assigned to receive Atorvastatin (produced by “Belmedpreparaty”, Belarus) 20 mg per day for 24 weeks in addition (n=46) or the standard treatment only (n=27).

Results. Generic Atorvastatin in COPD patients was determined to reduce the total cholesterol (TC) by 26% (p=0.005), the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 17% (p=0.26), the triglycerides (TG) by 14% (p=0.047). The adverse events incidence was 11%, the frequency of Atorvastatin discontinuation was 6.5%. The generic Atorvastatin was found to be safe and effective in COPD patients the safety and efficacy profile being similar to the foreign analogues.

Key words: Atorvastatin, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma.

HEALTHCARE. 2018; 12: 49—55.

EFFICACY AND SAFETY OF ATORVASTATIN THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

M. V. Sholkava, E. A. Dotsenko, A. G. Zakharova

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) сегодня являются одними из самых широко назначаемых лекарственных средств в мире. В Европе с 1995 по 2010 г. число назначений статинов увеличилось в 10 раз (с 1 до 11% у лиц старше 40 лет) [1]. Такая тенденция определяется, с одной стороны, распространенностью сердечно-сосудистой патологии, с другой — высокой клинической эффективностью статинов за счет прямых (гиполипидемических) и непрямых (плейотропных) эффектов. Снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 1 ммоль/л при приеме статинов приводит к уменьшению

риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации примерно на 1/5 [2, 3].

Вместе с тем до сих пор продолжают споры о целесообразности широкого применения статинов. Одной из проблем является их назначение у пациентов с полиморбидной патологией. Пациенты с сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, цереброваскулярными заболеваниями, хронической болезнью почек, синдромом обструктивного апноэ сна, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями в ряде клинических ситуаций имеют строгие доказательства более высокого сердечно-сосудистого риска

и высокой эффективности раннего назначения статинов; доказано также, что частота нежелательных явлений у них сопоставима с таковой у лиц без коморбидности [4—6].

Существует ряд коморбидных состояний, при которых вопросы безопасности и эффективности статинов изучены недостаточно. Примером такой патологии является сочетание obstructивных заболеваний легких и сердечно-сосудистой патологии. Хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ) имеет высокую коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями: более 45% пациентов с ХОБЛ страдают гиперлипидемией и около 30% — ишемической болезнью сердца [7]. ХОБЛ и бронхиальная астма (БА) повышают риск развития инфаркта миокарда в 1,5—2,0 раза [8, 9].

Сегодня имеются противоречивые данные, не позволяющие однозначно рекомендовать или не рекомендовать назначение статинов у этой категории пациентов. С одной стороны, снижение уровня общего холестерина (ОХС) должно приводить к снижению сердечно-сосудистого риска, с другой — противовоспалительные, иммуномодулирующие, плейотропные эффекты статинов могут благоприятно влиять на течение легочной патологии [10].

Вышесказанному противоречат представления, развиваемые M. Afshar [11] и M. B. Fessler [12] о взаимосвязи низкого уровня ОХС, высокого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), что является одним из эффектов статинов, и повышенного риска развития ХОБЛ. Кроме того, статин-ассоциированная миопатия может обуславливать мышечную слабость диафрагмы и ухудшать механику дыхания [13].

Другой важной проблемой, обсуждаемой при назначении статинов, являются нежелательные (побочные) явления. Статины конкурентно ингибируют фермент, превращающий 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту — предшественницу стеролов. Именно снижение уровня холестерина в скелетной мускулатуре, наряду с митохондриальными нарушениями и снижением уровня коэнзима Q10, служит основой развития наиболее частого побочного эффекта статинов — миопатии [14]. Мышечные симптомы (боли, спазмы, слабость или скованность мышц) встречаются у 7—29% пациентов, принимающих статины, миопатия с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) разви-

вается у 3—5%, частота рабдомиолиза не превышает 0,01% [15, 16].

Второй по частоте побочный эффект статинов — гепатотоксичность — может проявляться в виде бессимптомного увеличения уровня трансаминаз, гепатита или острой печеночной недостаточности. Изменения со стороны печени развиваются у 3% пациентов. В России частота гепатотоксичности статинов в 2 раза выше, чем в других странах, что связывают с генетическими особенностями и употреблением алкоголя [16, 17].

Терапия статинами ассоциируется с увеличением уровня гликемии натощак и риска развития сахарного диабета 2-го типа, однако польза от предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний превышает риск в 2 раза [18]. Более редкие побочные эффекты статинов включают увеличение риска возникновения геморрагического инсульта, расстройства сна, нарушения зрения, гастроэнтерологические симптомы, кожные высыпания, эректильную дисфункцию, артралгии и другие, которые встречаются гораздо реже — у менее 1% пациентов [16].

Целью работы является оценка эффективности и безопасности аторвастатина при применении у пациентов с ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе 6-й городской клинической больницы Минска в 2015—2017 гг. Протокол исследования одобрен этическим комитетом клиники, все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 40—65 лет; ХОБЛ (код J44 по МКБ-10) и/или БА (код J45 по МКБ-10) в сочетании с дислипидемией [19, 20]; сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE более 1% [21]; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: непереносимость препаратов группы статинов; прием статинов на протяжении последнего месяца перед исследованием; декомпенсация хронических заболеваний; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения на протяжении последних 6 мес до исследования; иммуносупрессивная терапия (включая лечение системными кортикостероидами в течение более 3 нед перед рандомизацией).

В исследование включены 73 пациента с ХОБЛ и/или БА в сочетании с гиперлипидемией, в том числе с ХОБЛ — 44 пациента, с БА — 19, сочетание ХОБЛ и БА встречалось у 10 человек.

Лечение пациентов с ХОБЛ и БА проводили в соответствии с протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь [22], оно включало ингаляционные β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы, глюкокортикостероиды или их комбинации. В зависимости от назначения аторвастатина пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. В 1-й группе (основная, n=46) в дополнение к стандартной терапии назначали аторвастатин в дозе 20 мг/сут (производство РУП «Белмед-препараты», Беларусь). Пациенты 2-й группы (контрольная, n=27) получали только стандартное лечение ХОБЛ и/или БА. Наблюдение над пациентами вели на протяжении 6 мес с визитами в 1, 4, 12 и 24-ю недели (визит 1, 2, 3 и 4-й соответственно).

На каждом визите у пациентов натошак измеряли уровень ОХС, ХС-ЛПВП, триглицеридов (ТГ). Уровень ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда [3]. При оценке показателей липидного спектра использовали критерии Европейского кардиологического общества [5].

Кроме того, оценивали активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК). Биохимические исследования проводили на полуав-

томатическом анализаторе Clima MC-15 (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ-Х» (Беларусь). Фиксировали сообщения пациентов о нежелательных явлениях.

Статистическую обработку проводили при помощи программы STATISTICA 10. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента, средние значения представлены в виде $M \pm m$. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали непараметрические статистические методы, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна — Уитни. Анализ количественных данных при повторных измерениях проводили при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$ [23].

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая и клиническая характеристики пациентов исследуемых групп не различались (табл. 1).

Исходные показатели (1-й визит) ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ в обеих группах также не различались (табл. 2).

На протяжении 6 мес наблюдения у пациентов 2-й группы отмечена тенденция к снижению ОХС — с 6,8 ммоль/л при 1-м визите до 5,9 ммоль/л при 4-м визите ($p > 0,05$), что связано,

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель*	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	59,5±4,8	54,6±8,0
Пол:		
мужской	33 (72%)	17 (63%)
женский	13 (28%)	10 (37%)
Курение:		
не курят	31 (67%)	17 (63%)
курят	15 (33%)	10 (37%)
пачко-лет	30 [15; 40]	20 [12,5; 40]
Диагноз:		
ХОБЛ	26 (57%)	18 (67%)
БА	13 (28%)	6 (22%)
сочетание ХОБЛ и БА	7 (15%)	3 (11%)
Сопутствующие заболевания:		
ИБС	18 (39%)	6 (22%)
артериальная гипертензия	36 (78%)	21 (78%)
сахарный диабет	8 (17%)	2 (7%)
злокачественные новообразования в анамнезе	2	0
SCORE, %	5,0 [3,0; 9,0]	3,0 [1,0; 8,0]

* $p > 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей липидтранспортной системы у пациентов исследуемых групп

Группа	Визит			
	1-й (1-я неделя)	2-й (4-я неделя)	3-й (12-я неделя)	4-й (24-я неделя)
ОХС, ммоль/л				
1-я	6,6 [5,5; 7,5]	6,1 [4,7; 6,8]*	5,5 [4,3; 7,2]*	4,9 [4,2; 6,7]*
2-я	6,8 [6,0; 7,4]	6,5 [4,9; 7,1]	6,0 [4,8; 7,2]	5,9 [5,0; 7,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л				
1-я	2,0 [1,3; 2,7]	1,7 [1,1; 2,6]	1,6 [1,2; 2,2]*	1,4 [1,1; 2,2]*
2-я	2,3 [1,7; 2,9]	1,6 [1,3; 2,5]*	1,4 [1,1; 2,1]*	1,3 [1,0; 1,8]*
ХС-ЛПНП, ммоль/л				
1-я	3,6 [2,9; 4,9]	3,4 [2,5; 4,4]	3,3 [2,5; 4,2]	3,0 [2,0; 4,6]
2-я	3,8 [2,9; 4,5]	3,9 [2,4; 4,5]	3,6 [2,9; 4,4]	3,7 [2,8; 4,3]
ТГ, ммоль/л				
1-я	1,4 [1,0; 2,2]	1,1 [0,7; 1,8] *	1,2 [0,6; 2,2]	1,2 [0,6; 1,4]*
2-я	1,6 [1,0; 2,2]	1,4 [0,7; 2,0]	1,1 [0,5; 1,9]	1,5 [0,9; 2,3]

*Достоверность различий показателей между 1-м и последующим визитами ($p < 0,05$).

вероятно, со снижением фракции ХС-ЛПВП, в то время как атерогенная фракция (ХС-ЛПНП) существенно не изменилась; уровень ТГ на протяжении 6 мес также не менялся.

У пациентов, принимавших аторвастатин, уровень ОХС снизился уже через 4 нед (с 6,6 до 6,1 ммоль/л, $p_{1-2} = 0,006$), достигая минимума к 4-му визиту — 4,9 ммоль/л ($p_{1-4} = 0,005$). За период наблюдения уровень ОХС при приеме аторвастатина уменьшился на 26% по сравнению с исходным. Аналогичным образом имело место снижение к 4-му визиту уровня ХС-ЛПНП (на 17%, $p = 0,26$) и ТГ (на 14%, $p = 0,047$).

Не вполне понятны причины снижения ХС-ЛПВП как в основной (с 2,0 ммоль/л при 1-м визите до 1,4 ммоль/л при 4-м визите, $p = 0,047$), так и в контрольной группе (с 2,3 ммоль/л при 1-м визите до 1,3 ммоль/л при 4-м визите, $p = 0,003$). Полагаем, что данный феномен может быть связан с гетерогенностью (в зависимости от размера частиц) фракций ЛПВП. Возможно, именно за счет проатерогенной фракции и происходит снижение уровня ХС-ЛПВП [10]. Кроме того, динамика ХС-ЛПВП может отражать особенности липидного обмена при ХОБЛ [11, 12].

В целом полученные результаты близки к известным из литературы: аторвастатин в дозе 10—20 мг/сут снижает ОХС и ХС-ЛПНП на 25—45%, ТГ на 10—20% и повышает уровень ХС-ЛПВП на 5—10% [24—26].

Таким образом, можно полагать, что прием аторвастатина у пациентов с obstructивными заболеваниями легких приводит к улучшению показателей липидтранспортной системы.

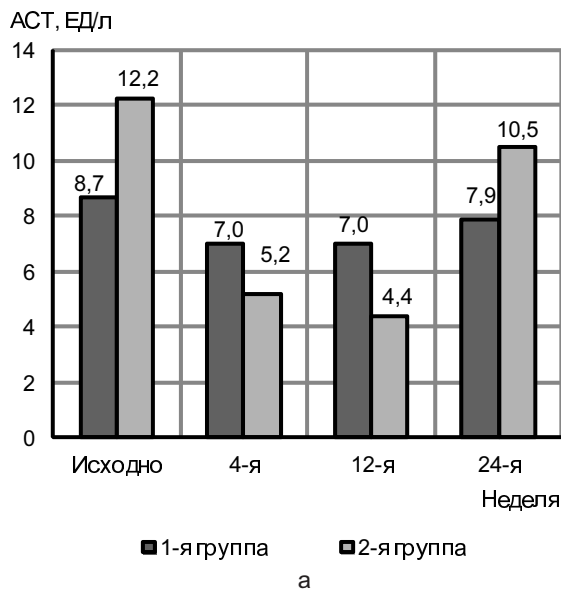
Следующий аспект настоящей работы — оценка нежелательных (побочных) явлений на фоне приема аторвастатина. Из 46 пациентов, принимавших аторвастатин, только 5 (11%) сообщили о нежелательных явлениях, 3 из них прекратили дальнейший прием. Миалгии отмечались у 2 пациентов, 1 из них отказался от приема препарата. Второй пациент продолжил прием, так как выраженность симптомов была незначительной: имело место однократное повышение КФК при 3-м визите до 260 ЕД/л. Частота развития миалгии составила 4,3%.

У 2 пациентов развились нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в правом подреберье в одном случае и запор во втором), оба пациента отказались от дальнейшего приема препарата. Одна пациентка, страдавшая сахарным диабетом 2-го типа, отметила повышение уровня глюкозы после начала приема аторвастатина, в дальнейшем гликемия нормализовалась без отмены препарата. Частота субъективных проявлений нежелательных явлений составила 8,7%, лабораторных проявлений — 28,3%, отказ от дальнейшего приема — 6,5% (табл. 3), что соответствует результатам широкомасштабных мировых исследований. Средняя доля пациентов, у которых фиксируются нежелательные реакции при приеме статинов, составляет 5—20%, около трети этих явлений приходится на миопатии [27, 28].

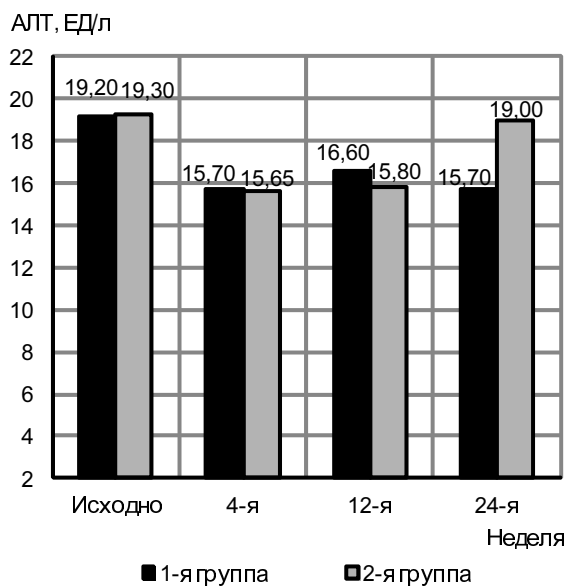
Согласно российским и европейским рекомендациям [4, 5], критериями отмены или коррекции дозы статинов является 3-кратное повышение уровня трансаминаз. При анализе значений АСТ и АЛТ нормальным считали уро-

вень менее 45 ЕД/л. В 1-й группе было выявлено однократное повышение АСТ до 55 ЕД/л у одного пациента при 3-м визите и однократное повышение АЛТ у другого до 55,9 Ед/л при 4-м визите. Ни одного случая 3-кратного превышения уровня трансаминаз не отмечено (рис. 1).

Диапазон нормальных значений КФК находился в пределах 200 ЕД/л. На фоне приема аторвастатина у пациентов 1-й группы КФК повысилась с 25,0 [10,0; 99,0] ЕД/л исходно до 61,0 [28,5; 113,0] ЕД/л через 24 нед ($p>0,05$). Уровень КФК не превышал нормальные значения более чем в 1,5 раза: максимальное значение составило 260 ЕД/л (рис. 2).



а



б

Рис. 1. Динамика уровня АСТ (а) и АЛТ (б) у обследованных пациентов

Зарегистрированные нежелательные явления при приеме аторвастатина представлены в табл. 3.

При сравнении побочных эффектов аторвастатина отечественного производства с данными литературы можно сделать вывод о том, что препарат обладает профилем безопасности, сходным с зарубежными аналогами. По результатам различных исследований, до 30% пациентов, принимающих статины, сообщают о побочных эффектах [15, 18, 24].

Интересно, что частота побочных эффектов статинов при проведении двойных слепых испытаний оказывалась в 1,5 раза ниже, чем в открытых исследованиях. Таким образом про-

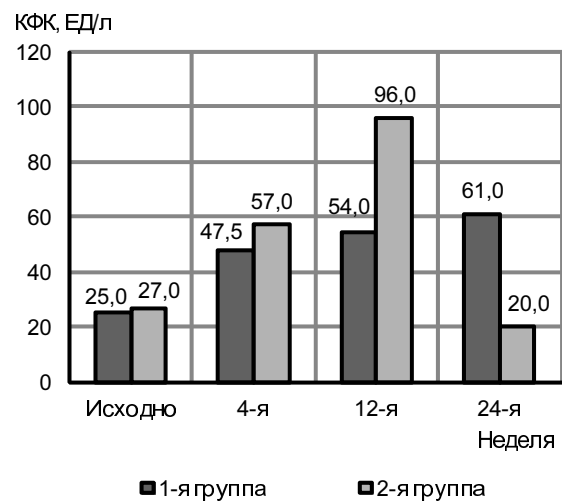


Рис. 2. Динамика уровня КФК у обследованных пациентов

Таблица 3

Нежелательные явления при приеме аторвастатина

Проявления	Нежелательные явления	Отказ от приема
Жалобы		
Миалгии	2	1
Боли в правом подреберье	1	1
Запор	1	1
Лабораторные показатели		
Гипергликемия (на фоне сахарного диабета)	1	—
Повышение уровня КФК:		
4-я неделя	2	—
12-я неделя	5	—
24-я неделя	3	—
Повышение уровня трансаминаз:		
АСТ (12-я неделя)	1	—
АЛТ (24-я неделя)	1	—
ВСЕГО	17	3

является «эффект плацебо», то есть осведомленность врача и пациента о возможных побочных эффектах провоцирует или усиливает неблагоприятные явления [29]. При анализе ряда плацебоконтролируемых исследований частота прекращения приема статинов была идентична частоте прекращения приема плацебо [30].

Исследование, проведенное в Дании в 2016 г., доказало наличие связи между передававшимися масс-медиа в 1995—2010 гг. сообщениями о негативных эффектах статинов и частотой отказов пациентов от дальнейшего приема препаратов, что влекло за собой увеличение числа фатальных сердечно-сосудистых событий [1].

В большом исследовании, проводившемся в двух медицинских центрах Бостона (США) на протяжении 8 лет, оценивали эффективность и безопасность приема статинов пациентами. Более половины из примерно 100 000 пациентов прекращали прием статинов хотя бы временно. Документально зафиксированы нежелательные явления у 17% пациентов. После отмены статина из-за побочного эффекта более 90% пациентов в дальнейшем смогли возобновить прием того же или другого препарата данной группы на протяжении года и более. Было сделано заключение о том, что часть симптомов, вероятно, не имели реальной связи со статинами, часть имели специфичность по отношению к препарату или дозозависимый эффект [28].

Следует отметить, что частота нежелательных явлений при применении аторвастатина в нашем исследовании ниже, чем известно из литературы, что, видимо, связано с небольшой выборкой пациентов и сравнительно невысокой дозой аторвастатина.

Таким образом, применение аторвастатина отечественного производства (РУП «Белмед-препараты») в дозе 20 мг/сут на протяжении 24 нед у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких имеет сходные с зарубежными аналогами профиль эффективности (обеспечивает снижение ОХС на 26%, ХС-ЛПНП на 17%, ТГ на 14%) и профиль безопасности (частота субъективных проявлений нежелательных явлений составила 8,7%, лабораторных проявлений — 28,3%, отказ от дальнейшего приема — 6,5%).

Работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Новые

методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Внутренние болезни», 2016—2020 годы, задание «Разработать алгоритм диагностики и лечения дислипидемий у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких с учетом коморбидной сердечно-сосудистой патологии» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» 20164448 от 05.12.2016).

Контактная информация:

Шолкова Мария Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел.: +375 17 245-28-99.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э. А. Д., М. В. Ш.

Сбор и обработка материала: М. В. Ш., А. Г. З.

Статистическая обработка данных: М. В. Ш.

Написание текста: М. В. Ш., Э. А. Д., А. Г. З.

Редактирование: Э. А. Д., М. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Nielsen S. F., Nordestgaard B. G. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur. Heart J.* 2016; 37(11): 908—16.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581—90.
3. Chirkin A. A., Dotsenko E. A., Yumatov G. I. *Lipid Metabolism.* Moskva: Meditsinskaya literatura, 2003: 122 s. (in Russian)
4. National recommendations «Cardiovascular Therapy and Prevention 2017». Recommendations of the Russian Cardiological Society, the Russian National Society of Preventive Cardiology and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Available at: <http://www.cardioprevent.ru/> (accessed 15 May 2018).
5. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999—3058.
6. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315—81.
7. Smith M. C., Wrobel J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 871—88.
8. Rothnie K. J., Yan R., Smeeth L., Quint J. K. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a

systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660> (accessed 11 March 2018).

9. Appleton S., Ruffin S., Wilson D., et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2008; 2: 91—9.

10. Dotsenko E. A., Sholkova M. V., Salivonchik D. P. Changing the paradigm of lipid-lowering therapy: from hypercholesterolemia to high cardiovascular risk. *Meditsinskie novosti*. 2015; 5: 9—13. (in Russian)

11. Afshar M., Wu D., Durazo-Arvizu R., et al. Association of Serum Lipids and Obstructive Lung Disease in Hispanic/Latino Adults of Diverse Backgrounds. *J. Pulm. Respir. Med.* 2017; 7(4). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966879> (accessed 12 February 2018).

12. Fessler M. B., Massing M. W., Spruell B., et al. Novel relationship of serum cholesterol with asthma and wheeze in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(5): 967—74.

13. Simsek Ozek N., Bal I. B., Sara Y., et al. Structural and functional characterization of simvastatin-induced myotoxicity in different skeletal muscles. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840(1): 406—15.

14. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diab. Care*. 2013; 36. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S325.long (accessed 09 March 2018).

15. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A., et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 2015; 36(17): 1012—22.

16. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 2015; 16(11): 1—23.

17. Rosenson R. S., Gandra S. R., McKendrick J., et al. Identification and Management of Statin-Associated Symptoms in Clinical Practice: Extension of a Clinician Survey to 12 Further Countries. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017; 2: 187—95.

18. Ridker P. M., Pradhan A., MacFadyen J. G., et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380(9841): 565—71.

19. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <http://goldcopd.org> (accessed 12 April 2015).

20. GINA, the Global Initiative for Asthma. Available at: <http://ginasthma.org> (accessed 10 April 2015).

21. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24(11): 987—1003.

22. Clinical Protocols for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Diseases: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 05/07/2012. Minsk, 2012: 18 s. (in Russian)

23. Glants S. Biomedical Statistics. Moskva: Praktika, 1999: 461 s. (in Russian)

24. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol. Sin.* 2016; 32(6): 631—39.

25. Saku K., Zhang B., Noda K. PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ. J.* 2011; 75(6): 1493—505.

26. Weng T. C., Yang Y. H., Lin S. J., Tai S. H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010; 2: 139—51.

27. Brinton E. A. Understanding patient adherence and concerns with statins and medication discussions with physicians (ACTION): A survey on the patient perspective of dialogue with healthcare providers regarding statin therapy. *Clin. Cardiol.* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29749101> (accessed 16 May 2018).

28. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158(7): 526—34.

29. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A., et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017; 389(10088): 2473—81.

30. Tobert J. A., Newman C. B. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23(8): 891—96.

Поступила 21.06.18.



Ю. К. АБАЕВ

ВЕЛИЧИЕ И ТРАГЕДИЯ АКАДЕМИКА С. С. ЮДИНА

Статья посвящена выдающемуся российскому хирургу С. С. Юдину, блестящему практику и теоретику, одному из основоположников трансфузиологии и клинической трансплантологии, разносторонне одаренному человеку, последние годы жизни которого омрачены несправедливыми преследованиями, лишением возможности работать и тяжелыми заболеваниями, приведшими к преждевременной смерти.

Ключевые слова: С. С. Юдин, хирургия, врачебная, научная деятельность.

The article is devoted to the outstanding Russian surgeon S. S. Yudin, a brilliant practitioner and theorist, one of the founders of transfusiology and clinical transplantology, a diversified talented person whose last years were marred by unfair persecution, deprivation of work opportunities and serious diseases that led to the premature death.

Key words: S. S. Yudin, surgery, medical, scientific activities.

HEALTHCARE. 2018; 12: 56—64.

GREATNESS AND TRAGEDY OF ACADEMIC S. S. YUDIN

Yu. K. Abayev

Каждый венец славы

есть вместе с тем и терновый венец.

Т. Карлейль

Трудно сказать, представляет ли современная медицинская общественность ту роль в хирургии, которую сыграл Сергей Сергеевич Юдин (1891—1954). Его имя знакомо многим, даже далеким от медицины людям, благодаря портрету кисти М. В. Нестерова, на котором изображен худощавый мужчина в белом халате с картинно приподнятой рукой. В артистизме его «живых рук» художник попытался отобразить характер оригинального, ни на кого не похожего хирурга-виртуоза.

Говорят, в хирургии было два гения — Н. И. Пирогов и С. С. Юдин. Если Пирогов на всю жизнь сохранил юношеский характер, то Юдину были присущи черты гениального ребенка. Его порывистость и прямота, жадный интерес к миру, всесторонняя одаренность, чувство азарта и вместе с тем доброта, пренебрежение к формальностям и бесстрашие — что это как не печать детства? Он никогда не берег свои силы и тратил их с щедростью богача, иногда совершал поступки, изумлявшие своей нерациональностью. Все, что ему нужно было для счастья — это держать скальпель в руках и предпринять попытку отсечь страдание. Неоперабельных пациентов у него не было. Духовное богатство он стяжал самоотверженной жизнью и, разделив мученичество лучших людей страны, трагически рано окончил свой блистательный путь [1].

Родом Сергей Сергеевич из богатой купеческой семьи. Родился в Москве в 1891 г., был вторым ребенком среди семерых детей. Отец владел фабрикой и многими магазинами. Мать — из замоскворецкого купечества, получила хорошее образование, отличалась оригинальностью и глубиной мышления. Любила повторять: «Мы не из богатых, но всю жизнь, стоя на рожке, умели говорить с ковра». Сергей с детства отличался любознательностью, хорошо рисовал и вышивал, играл на скрипке и гитаре, свободно владел французским и немецким языками (английский выучил позже), неплохо разбирался в живописи. В чулане оборудовал химическую лабораторию, собирал коллекцию насекомых, ухаживал за животными в домашнем зоопарке на даче.

Во время учебы в гимназии обращал на себя внимание великолепной памятью, разносторонними интересами и удивительной работоспособностью. Блестяще знал литературу — читал наизусть стихи Горация, Вергилия, речи Цезаря. В 1911 г. поступил на медицинский факультет Московского университета, однако Первая мировая война прервала учебу, студента Юдина призвали на военную службу. Служил в госпитале зауряд-врачом, оперировал раненых, участвовал в боевых операциях, трижды был ранен, за храбрость награжден Георгиевским крестом. В 1919 г. сдал экзамены и получил



Портрет С. С. Юдина. М. В. Нестеров (1935).
Государственная Третьяковская галерея

диплом врача. Последующие 35 лет жизни посвятил любимому делу — хирургии [2].

Самостоятельная хирургическая деятельность началась в небольших плохо оборудованных лечебницах Подмосковья (1919—1922). Первая из них — санаторий «Захарьино», где лечились больные с костно-суставным туберкулезом, а также пациенты с гнойными осложнениями после огнестрельных ранений костно-суставной системы и грудной полости. Начинаящий хирург не сетовал на плохие условия, доставал инструменты для хирургического лечения, часть оборудования делал своими руками.

Следующий «университет» — больница подмосковного Серпухова (1922—1928). Здесь Сергей Сергеевич развил бурную хирургическую деятельность, выполнил одним из первых в России резекцию желудка при хронической язве, провел 34 операции при эмпиемах грудной полости, сделал доклад о торакопластике на XVI Всероссийском съезде хирургов. Читая об этом периоде жизни С. С. Юдина, удивляешься широте интересов пытливого хирурга, объему сделанного и понимаешь, как много может настойчивость и целеустремленность. Он выполнил более 500 операций на желудке, из них 340 резекций при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Провел больше тысячи различных вмешательств под спинномозговой анестезией, о которых доложено на съездах и конференциях: вычленение половины таза, обширные торакопластики, удаление опухолей мозгового придатка, создание искусст-

венного влагалища, операции на почках. В эти годы ему удалось побывать в передовых клиниках Германии у корифеев мировой хирургии — Ф. Зауэрбруха и А. Бира [3—5].

В условиях серпуховской больницы Сергей Сергеевич пользовался большой свободой и мог испытать возможности спинномозговой анестезии, мало применяемой в то время из-за боязни осложнений. Он усовершенствовал этот метод обезболивания и расширил возможности его применения для операций на органах грудной и брюшной полостей. Итогом интенсивной работы стала монография «Спинномозговая анестезия», удостоенная премии Ф. А. Рейна «как лучшее сочинение по хирургии в СССР за 1924—1925 гг.». Премию С. С. Юдин использовал для поездки в США для ознакомления с лучшими хирургическими клиниками [6].

Американская хирургия произвела на него неизгладимое впечатление своей организацией, техническим оснащением и блестящей оперативной техникой. Неизгладимый след оставило знакомство с известными хирургами, среди которых были мировые знаменитости: Р. Фарр, братья Уильям и Чарльз Мейо, Дж. Крайль, Х. Кушинг, У. Бебкокк, Г. Келли. «Самое замечательное, что я видел в американских госпиталях, — писал Сергей Сергеевич, — это общая организация в каждом из таких учреждений и совершенно неслыханные для Европы масштаб и темпы работы. И вот, оказывается, что большинство наиболее поражающих европейцев сторон американской хирургии является до такой степени точным и неизбежным отображением и следствием всей американской жизни в целом, что сами американцы не могут усмотреть в них ничего особенно удивительного, ибо не мыслят себе иных условий для жизни и работы». Дружелюбие, товарищеские отношения, осведомленность о достижениях коллег выгодно отличали иностранцев от ожесточившихся и бедствующих соотечественников С. С. Юдина. Публичная библиотека в Нью-Йорке и библиотека Конгресса США в Вашингтоне произвели самое благоприятное впечатление. Ни один из заказов на медицинские издания не остался не удовлетворенным, кроме литературы на русском языке, с грустью отмечал российский хирург [7, 8].

В США С. С. Юдину предложили сделать несколько операций. Американские врачи были поражены мастерством и виртуозной техникой.

Ему заплатили немалые по тем временам деньги и предложили остаться на постоянную работу. Однако патриотизм был такой же неотъемлемой чертой многогранной натуры С. С. Юдина, как и разнообразие его талантов. Он вернулся в Россию, а на выплаченные ему деньги приобрел медицинские инструменты и оборудование для своей больницы, однако на таможне оборудование и инструменты конфисковали [9].

Впечатление от поездки, яркое описание встреч с известными хирургами, интересные детали, доступные только внимательному глазу специалиста, Сергей Сергеевич со свойственной ему обстоятельностью и блеском изложил в восьми номерах журнала «Новый хирургический архив» (1927—1928), которые с интересом читаются и в наше время. Полугодовая стажировка сыграла большую роль в эффективной перестройке учреждений, в которых С. С. Юдину пришлось работать. В последующем его приглашали в США передать свой опыт, но больше за границей побывать ему не удалось [9].

Очень скоро хирургическое отделение серпуховской больницы стало знаменитым. К молодому хирургу, не обремененному научными степенями и званиями, приезжали посмотреть на операции корифеи отечественной хирургии — С. И. Спасокукоцкий, В. И. Разумовский, П. А. Герцен, А. П. Губарев, Э. Г. Салищев и многие другие известные и неизвестные хирурги. А. П. Губарев, один из университетских учителей С. С. Юдина, писал: «Не скрою от Вас, что я до сих пор нахожусь под обаянием впечатлений, которые вынес из пребывания в Серпухове, и той хорошей и бодрой хирургической работы, которую я у Вас видел. Дорогой мой... Вас действительно надо одернуть: нельзя же чечу с обеих сторон» [10].

Достижения талантливого хирурга из Серпухова не могли остаться незамеченными. Н. Н. Бурденко пригласил его на должность приват-доцента в факультетскую хирургическую клинику 1-го МГУ, где С. С. Юдин читал студентам цикл «покаянных» лекций — своеобразную исповедь о собственных диагностических и хирургических ошибках. В 1928 г. по рекомендации наркома здравоохранения Сергею Сергеевичу предложили стать главным хирургом столичного Института неотложной помощи им. Н. В. Склифосовского. Для него в 37 лет

открылись колоссальные возможности для приложения своих неумных сил. За короткий период институт превратился во Всесоюзный центр по оказанию неотложной хирургической помощи и стал настоящей «хирургической Меккой» [9].

С. С. Юдин боготворил свою специальность, понимал значение для мастерства хирурга сочетания разнообразных талантов и навыков. «Чтобы достичь наибольшего успеха в любом деле, — писал он, — человеку необходимы многие качества, кои все вместе редко кому даются в достаточной степени. Одни умеют тонко наблюдать, другие способны трезво рассуждать, третьи — успешно действовать... Лишь очень редко все три качества встречаются в гармоническом сочетании в одном лице... Все виды ремесел требуют особых навыков, но ни в одной отрасли человеческой деятельности не соединяется столько различных специальных свойств, как в хирургии. Тут нужны четкость и быстрота пальцев скрипача и пианиста, верность глазомера и зоркость охотника, способность различать малейшие нюансы цвета и оттенков, как у луч-



С. С. Юдин выполняет спинномозговую анестезию. М. В. Нестеров (1933). Государственный Русский музей

ших художников, чувство формы и гармонии тела, как у лучших скульпторов, тщательность кружевниц и вышивальщиц шелком и бисером, мастерство кройки, присущее опытным и закройщикам, и модельным башмачникам, а главное — умение шить и завязывать узлы — двумя-тремя пальцами вслепую, на большой глубине, то есть проявляя свойства профессиональных фокусников и жонглеров» [11].

Практическая и научная деятельность под руководством С. С. Юдина отличалась высокой интенсивностью. В 8 часов утра он осматривал тяжелых больных, затем оперировал, читал лекции. После обеда спал один час, потом занимался научной работой до трех часов ночи. Вечером прерывался для осмотра больных. Сергей Сергеевич был прирожденным клиницистом, его мысли непрерывно возвращались к пациентам, пока состояние их не становилось удовлетворительным. Работа на износ не могла не сказаться на здоровье. Первый инфаркт перенес в 51 год, но праздности не терпел, даже в постели продолжал работать. У него постоянно рождались оригинальные идеи. В бурный водоворот деятельности активно вовлекал окружающих. Современники удивлялись, как в одном человеке умещалось столько сил и энергии [12].

Непродолжительный отдых посвящал искусству, прекрасно знал историю и литературу, обладал тонким чувством художника, был страстным охотником. В свободную минуту заводил патефон, слушал классическую музыку. Раскрыв партитуру, следил за особенностями инструментовки оперных партий или симфонии, часто напевал. Особенно любил шестую симфонию П. И. Чайковского. Музыкальные образы, навевающие думы о смерти и смысле жизни, позволяли сосредоточиться, собраться с силами [9].

Операции — его стихия. Оперировал практически каждый день, часто ночью. Операция проходила как отлично отрепетированный спектакль, в котором каждому помощнику отведена особая роль. Все этапы были предельно четкими, бригада хирургов напоминала единый многорукий организм. Сергей Сергеевич обладал особой филигранностью оперативной техники, имел свой ни на кого не похожий стиль. Работал не торопясь, каждая манипуляция отработана до автоматизма, поэтому даже большие по объему операции длились недолго.

В течение рабочего дня выполнял 4—5 сложных вмешательств. Любопытная деталь, он оперировал свою маму по поводу рака — был убежден, что лучше любящего сына никто с этой задачей не справится. Мать прожила еще много лет [2].

Нельзя не сказать о руках Юдина. Они были не только ловкими, сильными и красивыми, пальцы и вся кисть обладали нехарактерными для обычного человека особенностями — сгибались в ладонную и тыльную сторону. Это позволяло делать то, что невозможно выполнить самыми совершенными инструментами. Оперировал он практически одинаково хорошо обеими руками, не делая ни одного лишнего движения. Демонстрировал виртуозное умение шить вслепую и завязывать узлы в ране на большой глубине. Чтобы лишний раз не брать ножницы для срезания нитей при зашивании раны, постоянно держал их 4-м и 5-м пальцами левой кисти. О руках С. С. Юдина ходили легенды. Недаром известные художники и скульпторы: М. В. Нестеров, П. Д. Корин, А. М. Герасимов, А. И. Лактионов, В. И. Мухина, Кукрыниксы, очарованные магическим действием его рук, акцентировали на них внимание [9].

Количество сложнейших операций, выполненных С. С. Юдиным, исчислялось тысячами, и почти каждая по виртуозной технике и творческому совершенству являлась шедевром. Гости клиники выражали восторг, оставляя в журнале посетителей свои записи. Профессор Ю. Ю. Джанелидзе писал: «Когда я приезжаю в Москву, считаю своим долгом сходить в Художественный театр и художественную мастерскую Сергея Сергеевича, куда приходят любоваться работой этого художника даже те, кто на очередных съездах хирургов не упускает случая его лягнуть». Запись профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого: «Хирургу в прошлом, блестящему хирургу настоящего и будущего. Свидетельствую свое восхищение его блестящей техникой и неисчерпаемой энергией в строительстве новой хирургии нашей великой Родины». И таких записей сотни. С. С. Юдин поддерживал контакты со многими известными хирургами, в том числе из Европы и США. В его кабинете располагалась целая картинная галерея из портретов выдающихся хирургов, на многих стоял автограф или дарственная надпись. Особо почитаемыми среди них были В. Ф. Снегирев, А. П. Губарев,

С. П. Федоров, А. Черни, Ц. Ру, И. И. Греков, братья Мэйо [1, 13, 14].

Сергей Сергеевич не мыслил хирургическую деятельность без постоянной научной работы. «Хирургическое творчество, — писал он, — непременно складывается из двух различных элементов: рукодействия и научного мышления. Одно без другого окажется бесплодным». Каждому желающему работать у него устраивал экзамен. Большое значение придавал омоложению научных кадров, говорил: «В преклонном возрасте научный багаж может превратиться в пассивный балласт и даже быть вредным грузом, отягощающим специалиста и истощающим остатки его умственной энергии и воли. В этом трагедия мыслящих и целенаправленных личностей, поддающихся чарующему гипнозу ярких впечатлений своей молодости и периода творческого расцвета. Заживо умершие, они доживают в окружении лишь дорогих им могил» [11].

Сергей Сергеевич обладая поразительным чувством языка, большое значение придавал правильному изложению мысли и грамотности письма. Был блестящим оратором, его доклады и лекции производили неизгладимое впечатление и поражали не только глубиной содержания, но и блеском литературного изложения. «Ученый во время доклада, — писал он, — отличается от актера тем, что должен совмещать в одном лице и автора, и драматурга, и художника, и режиссера, и актера» [11].

На первый взгляд поведение С. С. Юдина казалось манерным. Его отличительная черта — крайняя подвижность. Живое лицо с резкими неправильными чертами, каждая складка на котором жила своей собственной жизнью, голова, шея, угловатые плечи и руки обычно находились в движении. Нервность казалась рисовкой, но это было лишь первое впечатление. По воспоминаниям учеников, этот худощавый, сутулый человек покорял широтой клинического мышления и неистощимой энергией. В любое время суток мог появиться в палате и операционной. В нужный момент, не задумываясь, бросался на помощь, часто горячился. Во время операции недовольство проявлял ворчанием, при оплошностях ассистента прекращал оперировать и смотрел долгим взглядом светло-серых глаз на виновника в упор, как удав, способный загипнотизировать. В угрожающих для жизни пациента обстоятельствах те-

рял сдержанность, был резок, в раздражении топал ногами. Любимое ругательство: «Что стоишь, как статуя!» Людей осуждал жестко и прямолинейно. Впоследствии эмоциональная непосредственность Дон Кихота сослужила ему плохую службу [9].

С. С. Юдин является одним из родоначальников трансфузиологии и клинической трансплантологии. В 1928 г. на съезде хирургов в Днепропетровске он заинтересовался проблемой переливания крови, услышав доклад профессора В. Н. Шамова об экспериментах на животных, жизнь которых спасло переливание крови от погибших собак. Изучив литературу, пришел к выводу — переливание крови можно проводить у людей. В 1930 г. решился на переливание обескровленному молодому человеку-самоубийце. Кровь взяли у погибшего мужчины с такой же группой крови. При этом было нарушено законодательство — перелита кровь, не проверенная на наличие возбудителя сифилиса, однако С. С. Юдин решился и спас умирающего. К счастью, кровь донора не содержала инфекции [15, 16]. Это была мировая сенсация. Во время Великой Отечественной войны переливание трупной крови позволило спасти жизнь многим раненым воинам. За это открытие С. С. Юдин и В. Н. Шамов посмертно удостоены Ленинской премии.

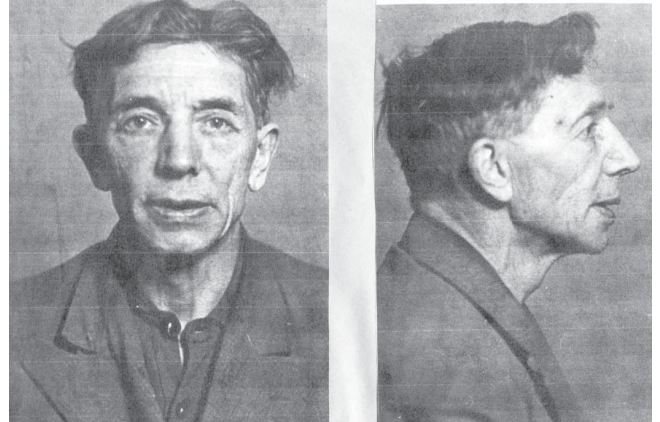
В годы войны Сергей Сергеевич был старшим инспектором-консультантом при главном хирурге Советской Армии. Он много оперировал, продолжал заниматься научной работой, пользовался огромной популярностью среди военных врачей. При этом, консультируя медиков в чине генералов, оставался полковником. В 1943 г. главный хирург английского королевского флота Г. Тейлор и главный хирург армии США Э. Катлер специально приехали в Советский Союз, чтобы вручить С. С. Юдину дипломы почетного члена хирургических обществ своих стран. Это единственный случай, когда гости такого уровня приезжали к тому, кого намеревались награждать [1, 2].

В 1928—1948 гг. С. С. Юдин обласкан коллегами, властью, художественной интеллигенцией не только в СССР, но и за рубежом. Он буквально купался в славе. Ученую степень доктора медицинских наук ему присвоили без защиты диссертации, он профессор, заведующий кафедрой неотложной хирургии ЦИУ, награжден несколькими орденами, получил две

Сталинские премии, избран действительным членом АМН СССР, почетным членом хирургических ассоциаций и академий почти всех европейских стран и США, почетным доктором Сорбонны, получил звание заслуженного деятеля науки. Несмотря на беспартийный статус, ему доверяли проведение самых ответственных консультаций и операций у членов правительства, военачальников, иностранцев, многих известных людей. Удивительно, как он мог подниматься по служебной лестнице с его отношением к «совдепии» — так называл темные стороны СССР. Однако в конце 1948 г. все разом прекратилось. Независимая точка зрения, критическое отношение к партийным и советским авторитетам раздражали. С. С. Юдин понимал это. Предчувствуя арест, каждый раз проезжая мимо здания МГБ на Лубянке повторял: «Пронеси, Господи!» [2, 9].

Многие хирурги считали С. С. Юдина своим учителем, но у него был круг близких учеников, куда входили П. И. Андросов, Д. А. Арапов, А. А. Бочаров, Б. А. Петров, Б. С. Розанов, А. А. Русанов. Один из них стал автором ложного доноса и причиной трагедии своего шефа. После ареста Сергея Сергеевича его должность занял Б. А. Петров, в дальнейшем присвоивший все, что сделал его учитель. С. С. Юдина обвинили в шпионаже в пользу британской разведки, подвергли нечеловеческим пыткам — выбили зубы, избивали резиновой палкой, щипцами выворачивали веки. В конце концов добились признания в несовершенных грехах. Вердикт — три года тюрьмы и 10 лет ссылки. Фамилия С. С. Юдина мгновенно исчезла со страниц руководств и монографий, «заморожены» публикации в журналах. Библиотеки выполняли секретное указание по уничтожению книг с его именем. Хирург с мировой известностью — и официальное забвение [9].

В заключении Сергей Сергеевич написал книги «Мысли о медицине» и «Размышления хирурга» — о психологии творчества. Источником «Размышлений» послужило не только блестящее знание достижений творческого гения человечества, но и беседы со многими выдающимися современниками — учеными, поэтами, композиторами, художниками. Помогала отличная память, позволяющая цитировать наизусть целые страницы из произведений Шекспира, Байрона, Шиллера, Пушкина, Ибсена, Горького. Эпиграфом к очерку «Источники и психоло-



С. С. Юдин в тюрьме (1949—1950)

гия творчества» С. С. Юдин взял слова Л. Н. Толстого: «Наука и искусство так же связаны между собой, как легкие и сердце, так что если один орган извращен, то другой не может правильно действовать».

В «Размышлениях хирурга» в полной мере раскрылся литературный талант Сергея Сергеевича. Полет мысли, меткость жизненных наблюдений, оригинальность постановки вопросов и поиска решений сложных проблем творчества, яркость образов и оригинальная манера изложения материала доставляют эстетическое наслаждение при чтении книги. Основная идея состоит в страстной убежденности — между наукой и искусством нельзя проводить грань. Хирургия — это ремесло, которое следует возвышать до искусства, а искусство сдерживать строгостью науки. Писал на обрывках бумаги, страницы склеивал хлебным мякишем. Какую надо иметь силу духа и любовь к жизни, чтобы в столь «нетворческих» условиях писать такое глубокое, полное оптимизма произведение [11, 17—19].

В ссылке С. С. Юдин находился в Бердске неподалеку от Новосибирска. Работал в местной больнице, тайком приезжал в Новосибирск, оперировал в детской больнице. Известен такой курьезный случай: секретарь обкома партии ходатайствовал по поводу проведения операции своей жене в Кремлевской больнице. Ответ профессора Д. А. Арапова из Москвы был неожиданным: «Зачем вам Кремлевка? Лучшие в стране хирургические руки находятся в 60 км от Новосибирска, в Бердске». Единственный коллега, который навещал Юдина в ссылке, — известный хирург, историк медицины, академик П. Я. Страдынь [13, 20].

В 1952 г. Сергея Сергеевича на несколько дней отпустили в Москву (полулегально

с сопровождением) на похороны близкого друга хирурга А. Д. Очкина. На кладбище он стоял в изношенной солдатской шинели с изможденным лицом и безутешно плакал. Никто из участников похорон к нему не подошел, от него отвернулись все. В Москве удалось передать результаты последних научных исследований «придворному» академику К. М. Быкову, занимавшему высокий пост в АМН СССР. С. С. Юдин рассчитывал, что ему помогут вернуться из ссылки. Академик высоко оценил исследования, но ходатайствовать за опального хирурга не стал. Когда же в стране развернулась кампания против «врачей-убийц», была потеряна всякая надежда на возвращение из ссылки. В одном из писем Сергей Сергеевич писал: «...ужаснее всего то, что очень многие из наиболее мне обязанных и, казалось бы, преданных учеников проявили или феноменальную, презренную трусость, или еще худшее — опасение за мое возвращение в Москву, что, несомненно, омрачает их столь неожиданное и не столь заслуженное служебное счастье...» [9].

После смерти Сталина «дело академика Юдина» было пересмотрено, его полностью реабилитировали. Он вернулся в родной «Склиф», но в должности не главного хирурга, а заведующего отделением. Возвращение не сопровождалось звуками литавр. Даже близкие прежде люди сторонились бывшего ссыльного, только ленинградские и провинциальные хирурги с радостью навещали реабилитированного профессора. Он тяжело пережил собрание сотрудников Института, на котором Б. А. Петров и его окружение пытались доказать, что С. С. Юдин осужден законно. Но справедливость восторжествовала, его вернули на прежнюю должность. Злопамятным С. С. Юдин не был, но донос своему ученику, который его оклеветал, не простил. Когда принесли на подпись зарплатную ведомость, против его фамилии написал: «Этот человек у нас не работает» [9].

Спокойствие не в характере Сергея Сергеевича. Все силы он отдавал хирургической работе и организаторской деятельности. Несмотря на болезни, много оперировал, писал статьи, откликался на все просьбы проконсультировать больных, словно наверстывал упущенное. Говорил о трех сокровенных желаниях — прожить три года, умереть на работе и быть похороненным на Новодевичьем кладбище. Он любил

посещать этот некрополь, атмосфера которого способствовала погружению в прошлое. Дорогие сердцу памятники возвращали веру в добро и справедливость, это помогало бороться с одиночеством и непониманием. Возвратившись с кладбища, декламировал стихи: «Ходил по кладбищу я снова,/ Бродил, скорбя, среди могил,/ Одним сказал: зачем ты умер!/ Других спросил: зачем ты жил?» [1, 9].

Спустя 11 месяцев после возвращения из ссылки на съезде хирургов Украины С. С. Юдин выступил с ярким докладом о перспективах развития хирургии. Чувствовал себя скверно, после выступления решил вернуться в Москву. Перед отъездом попросил отвезти в старую психиатрическую больницу, где на стене церкви сохранилась незавершенная фреска М. А. Врубеля «Скрежет зубовой». Быть в Киве и не взглянуть на нее он не мог. Произошло это за день до его ухода из жизни. Умер Сергей Сергеевич 12 июня 1954 г. от инфаркта миокарда. Похороны состоялись на Новодевичьем кладбище. При обсуждении идеи памятника возник вопрос, почему локоть С. С. Юдина выходит за пределы лаврового венка, внутри которого размещен барельеф хирурга. Скульптор М. П. Оленин ответил: «Сергей Сергеевич не помещался ни в какие рамки».

Прошли годы, но личность С. С. Юдина до сих пор привлекает внимание. Поражают его талант, удивительное трудолюбие и широта интересов, далеко выходящих за рамки профессии. Если в искусстве хирургии Сергея Сергеевича можно сравнивать с талантливыми хирургами, оставившими после себя громкую славу, то личность его остается неповторимой, несущей в себе особое очарование. Своим творчеством он утверждал: быть настоящим врачом это не только хорошо знать свою специальность, но и интересоваться искусством — историей, литературой, музыкой, живописью. «В формировании нравственного облика врача, — писал он, — большое значение имеет воспитание культуры чувств, в частности приобщение к миру прекрасного. Если врача перестают интересовать поэзия, музыка, гуманитарные науки, можно не сомневаться, что угасает его интерес к окружающему миру, в частности к больному человеку. Безразличие к произведениям искусства ослабляет чувство сопереживания, способствует проявлению таких отрицательных качеств, как грубость,

страдания больного он будет воспринимать только разумом. Монотонная работа без живительных встрясок поэзии, искусства и путешествий создает успокоение, привычку к обветшалым предметам старины, примирение с пошлостью и мелкими целями, что в таких условиях вырабатывается постепенно не интерес к жизни, а заинтересованность в ее признаках: материальном достатке, деньгах, чинах, орденах и сплетнях. Мы видели столько раз, как угасали и потухали многообещающие даже яркие таланты, как гибли они не от алкоголя — этого самого страшного бича бывшей русской действительности, а от скуки и однообразия» [11].

У него был трудный характер, но это неудивительно, большинство великих — сложные, неуживчивые люди. Бывало не щадили даже своих учителей. Однажды, когда Юдин находился в зените славы и был академиком, во время спора с Т. П. Краснобаевым, у которого он учился, работая в санатории «Захарьино», сказал что-то резкое. Т. П. Краснобаев заметил, что так не разговаривают с заслуженными людьми. Бывший ученик ответил: «Так ведь это я вас выдвинул в академики, а не вы меня». Известен факт обмена записками между Н. Н. Бурденко и С. С. Юдиным, который был младше по возрасту и ниже в официальной иерархии. Николай Нилович просил проконсультировать больного. Записка была на официальном бланке и начиналась «Дорогой Сергей Сергеевич», а заканчивалась «Президент АМН, главный хирург Советской Армии, Герой Социалистического труда, лауреат Сталинской премии и т. д.». Юдин ответил: «Дорогой и Глубокоуважаемый Николай Нилович», далее следовал диагноз и подпись «Ворошиловский стрелок С. Юдин». Гениям прощается многое [9].

Сергей Сергеевич был убежденным сторонником «поливалентной хирургии», полагал, что специализация обедняет духовно, а сама хирургия утрачивает ореол романтики. Вместе с тем понимал, что избежать специализации невозможно. Повторял слова Ч. Мэйо: «Специалист — это врач, который познает все больше и больше во все меньшем и меньшем». Протестовал против клановости узких специалистов. «Одной узкопрактической цеховой мудростью, — говорил он, — не отыщешь новых путей к истине и прогрессу. Для этого нужны широкие взгляды и обширные знания смежных областей и специальностей» [2, 9].

С. С. Юдин был больше чем хирург — он был идеологом романтики научной мысли, знаменем послевоенных хирургов, когда процветали нестяжательство и перспектива «длинного рубля» не заполняла мысли и душу. С тех пор многое изменилось. Вторая половина XX — начало XXI века характеризовались стремительным ростом научных знаний и технической оснащенности медицины. Казалось бы, возникли колоссальные возможности для осуществления мечты Сергея Сергеевича о всесторонне развитой личности врача. Но прагматичная реальность диктует свои законы. Появились новые приоритеты, раньше были совесть, мораль, теперь на смену пришли расчет, скептическое отношение к таким понятиям, как «скромность» и «бескорыстие». Исчезают интеллигентность и широта кругозора, столь свойственные врачебному сословию. Все больше врачей — узкие ремесленники, воспитанные в рыночном духе. Наблюдается «утечка мозгов» в коммерческие структуры, где хорошие деньги оправдывают все. В науке не являются редкостью конформизм, беспринципность, дедовщина, «подаренное» авторство, «крышевание» научных работ, плагиат, дублирующие публикации. Сбылось предсказание С. С. Юдина о руководителях, берущих «на прокорм» послушных вассалов, которые «двигают» науку [9]. Меняется понятие о научной школе, иной раз это круговая порука и беззащитное пиарство. На этом фоне взгляды романтика С. С. Юдина кажутся наивными и устаревшими.

Адская репрессивная машина, идеологический гнет и душная атмосфера безвременья не дали развернуться деятельной натуре академикановатора, отрезали от учеников, извратили его роль в истории хирургии. Жизнь С. С. Юдина отравил не только донос его ученика, основная вина лежит на обществе, на людях, которых воспитала среда. Напрасно думают, что успехи медицины обусловлены только достижениями научно-технического прогресса. Никакие самые передовые технологии не заменят нравственные принципы. Воспитать профессионализм и духовность, заслужить любовь пациентов и уважение коллег можно по заповедям, которые исповедовал подвижник и страстотерпец Сергей Сергеевич Юдин. Скольких еще людей могли бы спасти искусные руки и пылкий ум этого замечательного хирурга, не постигни его столь горькая и трагическая участь.

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор,
главный редактор.
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение»».
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.
Сл. тел. + 375 17 222-16-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCE

1. Kalikinskaya Ye. I. *Images of Great Surgeons*. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2012. 336 s. (in Russian)
2. Melkonyan M. *Golden Hands of the Surgeon*. *Medsitsinskaya gazeta*. 2018. № 20. 23 maya. S. 15. (in Russian)
3. Yudin S. S. *Zakharino (autobiographical sketch)*. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 1961; 87(10): 6—16. (in Russian)
4. Nuvakhov B. Sh., Shilinis Yu. A., Sigaev V. V. *Sergey Yudin: Biography Sketches (on the 100th anniversary of birth)*. Moscow, 1991. 104 s. (in Russian)
5. Rusakov A. B. *To the 100th anniversary of the birth of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences S. S. Yudin (page of life)*. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 1993; 150(3—4): 137—9. (in Russian)
6. Teryaev V. G., Bognitskaya, T. N., Umanskaya V. V., Belyaev A. A. S. S. *Yudin, his scientific and practical activities*. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 1993; 150(3—4): 140—2. (in Russian)
7. Yudin S. S. *Mayo Brothers. Memories. (Obituary)*. *Khirurgia*. 1940; (2—3): 34—43. (in Russian)
8. Alexi-Meskishvili V., Konstantinov I. T. *Sergei S. Yudin: An untold story. Surgery*; 139(1): 115—22.
9. Kuzmin I. V., Yudin I. Yu. *Academician S. S. Yudin is an exiled surgeon and a forced oncologist: once again about the ruined talents and unclaimed world-class specialists*. Available et://www.kniga.seluk.ru/k-istoria/701/422. (in Russian)
10. Fomin N. N. *The Memories of the Surgeon*. Moscow, 2001. 190 s. (in Russian)
11. Yudin S. S. *The Surgeon's Thoughts*. M.: Meditsina, 1968. 368 s. (in Russian)
12. Arapov D. A. *Sergey Sergeevich Yudin*. *Vestnik AMN SSSR*. 1959; 11: 91—5. (in Russian)
13. Natochin Yu. V. *Sergey Sergeevich Yudin. To the 120th anniversary of the great surgeon*. *Khirurgia*. 2011; 11: 95—101. (in Russian)
14. Yudin I. Yu. *About Sergey Sergeevich Yudin (on the 100th anniversary)*. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 1993; 150(3—4): 130—40. (in Russian)
15. Yudin S. S. *My Favorites*. Moscow, 1991. 400 s. (in Russian)
16. Yudin S. *Transfusion of cadaver blood*. *JAMA*. 1936; 106: 997—9.
17. Yudin S. S. *Thoughts on Medicine*. Moscow: Meditsina, 1968. 80 s. (in Russian)
18. Yudin I. Yu. *The book written in the Lefortovo prison on sheets of toilet paper*. *Medsina dlya Vas*. 1997; 22(122): 3. (in Russian)
19. Yudin S. S. *Selected Works*. Moscow: Medgiz; 1960. 275 s. (in Russian)
20. Simonyan K. S. *The Path of the Surgeon*. Moscow: Medgiz; 1963. 95 s. (in Russian)

Поступила 12.10.18.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Каратеев А. Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы / А. Е. Каратеев // Современ. ревматология.— 2018.— № 2.— С. 64—72. Библиогр.: 65 назв.

Карпов Ю. А. Новый вектор в лечении артериальной гипертензии: американские рекомендации - 2017 / Ю. А. Карпов // Мед. совет.— 2018.— № 5.— С. 8—14. Библиогр.: 25 назв.

Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла: новые горизонты антигипертензивной терапии / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая, Н. Е. Ежова // Кардиология.— 2017.— Т. 57, № 4.— С. 79—88. Библиогр.: 51 назв.

Кожанова И. Н. Фармакоэкономическая эффективность применения телсартана у пациентов с артериальной гипертензией / И. Н. Кожанова, И. С. Романова // Кардиология в Беларуси.— 2018.— Т. 10, № 3.— С. 407—419. Библиогр.: 24 назв.

Кондуктивность мочи: новый маркер неблагоприятного суточного профиля артериального давления / А. В. Соколова [и др.] // Клинич. нефрология.— 2016.— № 2.— С. 8—14. Библиогр.: 15 назв.

Котовская Ю. В. Фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина: новый подход к эффективному контролю систолического артериального давления / Ю. В. Котовская, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиология.— 2017.— Т. 57, № 11.— С. 76—83. Библиогр.: 30 назв.

Кудина Е. В. Фиксированные антигипертензивные комбинации: рациональное решение терапии тяжелой артериальной гипертензии / Е. В. Кудина // Справочник поликлинич. врача.— 2018.— № 2.— С. 29—32. Библиогр.: 12 назв.

Максимов М. Л. Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана / М. Л. Максимов, О. В. Дралова, Д. О. Кургузова // Рус. мед. журн.— 2017.— № 20.— С. 1466—1470. Библиогр.: 28 назв.



Академик Сергей Сергеевич Юдин — выдающийся российский ученый-мыслитель, величайший мастер хирургии. Его исследования посвящены самым актуальным проблемам теоретической и практической хирургии. Научные и литературные произведения С. С. Юдина отличаются не только глубиной мысли и оригинальным стилем, но и безукоризненным литературным языком. Редакция обратилась к творческому наследию ученого и публикует статью «Наука и медицина», которую, надемся, по достоинству оценят наши читатели.

С. С. ЮДИН

О НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ*

...Как всевозможные болезни и ранения были роковой неизбежностью в жизни во все эпохи, так и врачебная деятельность и нравы лекарей находили частое отображение в литературе у всех народов, начиная с самой глубокой древности. Труды Гиппократов представляют классический обширный сборник не только указаний по практической медицине и хирургии, в них же содержатся многочисленные подробные указания о врачебной этике и морали. С тех пор на протяжении 24 столетий крупнейшие врачи, публикуя свои наблюдения, опыт и выводы, вместе с узкопрактическими советами и рецептами всегда давали профессиональные указания о нормах врачебного поведения и лекарской тактике по отношению к больным и их родственникам. При этом всегда и неизменно на первом плане были интересы больных и успехи лечения и лишь на втором плане меркантильные соображения и сословно-цеховые интересы самих лекарей. Однако если в специально медицинской литературе нормы врачебной этики диктовались обычно довольно строго, то в литературной беллетристике и в поэтических сочинениях, в противоположность этому, врачебный быт, нравы и сама лечебная деятельность рисуются с нескрываемой иронией, недоверием и даже издевательством на протяжении тоже 2 тысячелетий почти у всех народов.

Можно поистине удивляться, до какой степени упорно и зло писатели и поэты во всех странах и во все века глумятся и злословят по адресу врачей. Причин тому несколько, и главная, разумеется, та, что смерть каждого человека расценивают не только как естественный конец, но и как результат врачебного бессилия, неудачи или недобросовестности. Бесспорно, научные обо-

снования медицины на протяжении долгих веков были очень шатки и сомнительны; лечебные средства и лекарства подбирались чисто опытным путем, то есть почти случайно. Также несомненно, что лекарственную специальность очень часто избирали всевозможные жулики и шарлатаны, охотно спекулировавшие на людском горе и несчастье, равно как и на поразительной склонности и готовности людей верить и доверяться всему чудесному и мистическому. В этом отношении роль врачей всегда была очень близка к роли священников, ибо и те, и другие встречали рождение человека в мир и провожали людей «на тот свет» почти всегда совместно.

Медицинские теории и концепции не могут оставаться подолгу неизменными, ибо в медицине, как и в биологии вообще, не может быть таких безусловных, застывших истин, как в математике. Эволюция математических наук состоит не в движении ее истин, каковые абсолютны, неизменны, а заключается в поисках новых лучших путей к тем истинам, которые никак не зависят от жизненных случайностей и произвола. Зато в них нет даже признаков жизни: движения, разнообразия, изменчивости, обновления.

В медицине каждое крупное научное открытие неизбежно меняет установившиеся взгляды не только на самый предмет такого открытия, но также и на многие теоретические взгляды и понятия, касающиеся смежных проблем. А так как любая проблема ныне находит свое решение и оформление в ряде частных, порой совсем мелких исследований, то вся медицинская проблематика и вся исследовательская деятельность находится в непрерывном движении. Двигутся не только результаты частных

*Из неоконченной рукописи С. С. Юдина. Составила М. П. Голикова. Опубликовано в журнале «Вестник хирургии», 1963, 1: 145—150.

исследований, но непрерывно и совершенно неизбежно движутся и меняются теоретические взгляды и принципы. Иначе быть не может. Ни одна медицинская теория не может существовать продолжительный срок: она неизбежно эволюционирует с развитием наших знаний в той же самой или в смежных областях.

Медицинские знания не только нельзя приобрести сразу, как этого желают так называемые «готовые натуры», но добытые знания и теоретические взгляды не могут и не должны сохраняться неизменными в течение всей жизни ученого. В этом сущность важнейшего принципа развития медицины, ее эволюции. Вот почему менять и отказываться от своих прежних взглядов каждому ученому придется тем чаще и тем значительней, чем большим окажется прогресс медицинской науки в данный период. Хвалиться неизменностью своих взглядов могут только ограниченные умы, неспособные ошибаться в силу собственного убожества. Они не ошибались в истине только потому, что сами ее не искали. Кто хочет улавливать своим знанием законы развития, тот сам должен развиваться и доходить до результатов истины, но не в легком наслаждении, спокойствии и апатии, а в болезнях и муках рождения.

Но если для успешного интеллектуального развития громадное значение имеет всестороннее изучение предшествующего опыта, накопленного предками и современниками, то в зрелом и преклонном возрасте этот научный багаж может иногда превратиться в пассивный балласт и даже быть вредным грузом, отягчающим специалиста и истощающим остатки его умственной энергии и воли.

В этом обстоятельстве кроется одна из глубоких трагедий мыслящих и целеустремленных личностей, поддающихся чарующему гипнозу ярких впечатлений своей молодости и периода творческого расцвета и склонных к скептицизму и некоторому недоверию в старости. Чтобы глубже вникнуть в эту трагедию, надо понять, что равнодушные и скептицизм к современности будут тем более выраженными, чем горячее любовь и преданность к своему прошлому, то есть чем глубже и искренней любил человек дело и свою профессию в годы собственной творческой юности и расцвета интеллектуальных способностей. В этом подлинная трагедия старости.

Все более и более отстающие от века, как бы заживо умершие, они доживают в окружении лишь дорогих им могил. Чуждые и равнодушные к бур-

ной жизни и исканиям новых поколений, они добровольно замыкаются в узкий круг воспоминаний о невозвратном собственном счастье. Но они достойны не столько порицания, сколько, сожаления, ибо такова участь громадного большинства людей. Ведь не каждый одарен счастливым свойством носить в себе неугасимый прометеев огонь юности даже на склоне лет. Только немногие имеют счастливую способность последовательно впитывать в себя свободные идеи и творческие идеалы нескольких поколений, сменяющихся при жизни человека. Нужна особо вместительная душа, особо глубокая натура, чтобы воспринять, не переполняясь, целые миры и не только не пресытиться своей жадной к истине и красоте, но желать и вечно искать все новых и новых. Такие исключительно одаренные натуры редки; они никак не поддаются мертвящему, стабильному принципу «бытия» и они пытаются не подчиняться невозвратному времени, «на крыльях смелых мчась выско, времен перегоняя бег» (Шиллер). О таких немногих личностях можно гордо воскликнуть вместе с певцом «Илиады»:

«Но зелена, говорят, одиссеева старость,
И трудно с ней спорить ахейским героям»

Напротив, обычные рядовые ученые не могут забыть и расстаться с тем, что захватило и наполнило их в молодости. И чем больше собственных усилий было тогда приложено для поисков той или иной научной истины, чем глубже и беззаветней были тогдашняя вера в авторитет своих учителей и руководителей, тем трудней теперь в старости отказываться от своих прошлых убеждений и взглядов, тем горше сознавать устарелость былых концепций и тем естественней коситься и даже раздражаться глядя на надежды и энтузиазм новых поколений, ставших уже хозяевами жизни.

«Fugit inter ea fugit reparabile tempus», — меланхолически воскликнул античный поэт. «Не умирай, пока живешь», — как бы отвечает ему галльская пословица.

«Действовать, действовать... до тех пор, пока наконец не останется никакой возможности что-либо делать», — мечтал Моцарт, которому судьба дала лишь 36 лет жизни.

* * *

Цена интеллектуального творчества определяется многими факторами. Во-первых, талантом и дарованиями автора. Во-вторых, духом эпохи. Никто не может стать выше средств, отпущенных ему природой. Зато дух

современности может либо возбуждать, активировать энергию, либо, наоборот, ослаблять, парализовать природные силы автора. Если последний не осознал закона эволюции идей и теоретических концепций, если он будет упрямо цепляться за устаревшие принципы и не сумеет найти в духе эпохи жизненного содержания для приложения своего таланта, если, наконец, недостаточно наблюдая за своей эпохой, он не сможет уловить в ней основное, существенное, — в любом из этих случаев его судьба одинакова: безвременный упадок самого таланта и быстрое увядание начальной славы.

«Достоинство людей Вам вручено судьбами.

Храните же его! Оно и падает, и возникает с Вами».

(Шиллер).

Трагедию старости и вечные противоречия «отцов и детей» превосходно понимал и очень верно выразил Белинский более ста лет тому назад. «Застигнутые потоком нового, они, естественно, остались верны тем первым, живым впечатлениям своего лучшего возраста жизни, которые обыкновенно решают участь человека раз навсегда, заключая его в известную нравственную форму. Эти люди, живущие памятью сердца, не могут выйти из убеждения, что их учителя и современники — гении и что их творения вечны и равно свежи для настоящего и будущего, как они были в прошедшем. Это — заблуждение, но оно такое, которому нельзя отказать не только в уважении, но и в участии, ибо оно выходит из памяти сердца, всегда святой и почтенной».

Эти мысли и чувства в ту же самую пору стихами излил создатель русского романтизма В. А. Жуковский, оплакивая Карамзина:

«Был с нами он, теперь уж не земной,

Он, для меня живое провиденье,

Он, с юности товарищ твой.

О! как при нем все сердце разгоралось!

Как он для нас всю землю украл!»

«В этом более, нежели в чем-нибудь другом, открывается трагическая сторона жизни и ее ирония, — читаем мы далее у Белинского. — Прежде физической старости и физической смерти постигает человека нравственная старость и смерть. Исключения из этого правила остаются слишком за немногими... И благо тем, которые умеют в зиму дней своих сохранить благодатный пламень сердца, живое сочувствие ко всему великому и прекрасному бытия, — которые, с умилением вспоминая о луч-

шем своем времени, не считают себя, среди кипучей, движущейся жизни и современной действительности, какими-то заклятыми тенями прошлого, почувствуют себя в живой и родственной связи с настоящим и благословениями приветствуют светлую зарю будущего... Благо им, этим вечно юным старцам! Не только свежее утро и знойный полдень блещут для них с небес: господь высылает им и успокоительный вечер, да отдохнут они в его кротком величии...»

Всем известна непримиримость и даже беспощадность Белинского к любым принципиальным противникам прогрессивных идей, ретроградом и особенно политическим ренегатам. Достаточно напомнить его знаменитое, бичующее, уничтожающее письмо Гоголю. И тем не менее тот же самый «неистовый Виссарион» проявляет полное понимание и глубокое сочувствие ветеранам, отодвинутым в сторону поступательным движением молодых поколений.

«Как бы то ни было, но светлое торжество победы нового над старым да не омрачится никогда жестким словом или горьким чувством враждебности против падших. Побежденным — сострадание, за какую бы причину ни была проиграна ими битва! Падший в борьбе против духа времени заслуживает большего сожаления, нежели проигравший всякую другую битву. Признавший над собой победителей духа времени заслуживает больше, чем простое сожаление; он заслуживает уважение и участие; и мы должны не только оставить его в покое оплакивать прошедших героев его времени и не возмущать насмешливой улыбкой его священной скорби, но благоговейно остановиться перед ней...»

Конечно, можно согласиться с Белинским, что «храм оставленный — все храм; кумир поверженный — все бог», по отношению к коим «насмешливая улыбка» всегда неуместна и чаще всего несправедлива. Но дело-то ведь не в эмоциях по поводу неумолимой судьбы и неизбежного заката творческой деятельности всех, даже самых гениальных людей, а в том, чтобы все интеллектуальные работники, даже в самый продуктивный период своей жизни, может быть, даже в зените своей славы, непрестанно помнили об обязательной эволюции не только точнейших современных знаний, но и всех наиболее прочно установившихся принципов, добытых десятилетиями, а то и вековыми коллективными усилиями.

* * *

В нашем хирургическом производстве, к сожалению, редко опираются на технологическую логику и точно проверенный опыт, а, напротив, создают самый широкий простор для интуиции и импровизации. При подобных условиях трудно контролировать самый технологический процесс, вести учет результатов операций, устанавливать нормы, допуски, производить браковку и налаживать конструкторскую работу. Поэтому самый стиль работы оказывается порочным или даже вовсе негодным. А область стиля и тона всегда игнорировалась медицинской теорией. Между тем стиль — очень нежная и скоропортящаяся сторона дела. Он создается крайне медленно, ибо стиль невозможен без накопления и использования традиций, а последние складываются лишь постепенно, путем накопления не мертвых шаблонов, стереотипов и трафаретов, а путем осознанного достоинства опыта старших поколений, постигая подлинные заслуги и авторитет своих предшественников. Содержание и цели хирургического творчества будут неперестанно расширяться; задачи и возможности будут становиться год от году все шире и глубже; но стиль самой хирургической деятельности может и должен сохраняться, нося в себе черты благородных традиций, мягкого touchet и изящной манеры самого обращения с инструментами, кои выработаны многолетними усилиями целого обширного коллектива хирургов — мастеров и каковые надо бережно хранить для самих себя и для своих преемников.

Как это ни странно, но даже в наше время, то есть в годы столь бурного расцвета индустриализации и механизации всего быта и всяческого обихода, медицинское дело и, в частности, хирургия еще не встали на путь правильного технологического развития, а остаются чисто кустарным производством. А известно, что из всех видов производств кустарное дело — наиболее отсталое. И через 120 лет вполне применима жалоба Лукича Хлопова из «Ревизора»:

«Нет хуже служить по ученой части: всякий мешается, всякий хочет показать, что он тоже умный человек».

И это не шутка, не гиперболический трюк, а простая прозаическая правда. Ибо решать любые медицинские проблемы «кому ума не доставало»?

Нельзя цепляться за прошлое, без меры его идеализировать и создавать, ему культ. Нельзя заранее отрицать все новое и еще не установившееся, принося его в жертву своим прошлым

привязанностям, искусственно разжигая в себе любовь к традиции, лелея дорогие личные воспоминания и превращая их в profession de fois, в символ веры. Этак можно так себя настроить, что утратишь наконец способность ясно видеть вокруг себя, здраво рассуждать и понимать свое время. Такая тирания предания, овладев человеком, понуждает его изолироваться от общества, стать «не от мира сего», замкнуться, спрятаться в тесную скорлупку, подобно улитке-раковине. Но как все отшельники-одиночки, они перестают быть гражданами и помогать человечеству, хотя бы советом или примером; они теряют способность не только к прогрессивному росту, но вообще к профессиональному творчеству.

Оглядываться в прошлое совершенно необходимо; это надо делать постоянно и не только вдохновляться и настраиваться примерами великих предков, но глубоко и тщательно изучать их творения и методику. Но вместе с тем надо хорошо понимать и твердо помнить, что все гениальные люди, Галилей и Коперник, Леонардо да Винчи, Микеланджело, Шекспир и Ньютон, Вольтер и Ломоносов, Пушкин и Гете, Дарвин и Менделеев, Пирогов и Листер, Бетховен и Чайковский, Пастер и Павлов — все они были смелыми новаторами и подлинными революционерами в своей специальности. Подобно им, и нам надо уметь находить в себе силы стряхивать путы, явно стесняющие прогресс, уничтожить старые манекены и устаревшие фантомы, построенные в годы младенчества анатомии и хирургии. При этом придется безжалостно сжигать горы бумажной макулатуры — творчество бездарных людей, научных убождков или казенных политических, чуть ли не полицейских чиновников, ухитрявшихся иногда занять видные посты в университетах и академиях. Вспомним хотя бы то, что в делах царской «охранки» после революции были обнаружены подлинные письма некоторых «ученых», выхлопывающих себе кафедры у ... Распутина.

* * *

Чтобы лучше понять недоверчивую сдержанность и старческий скептицизм ветеранов науки, надо знать, что, помимо разобранной выше непреоборимой преданности идеям и влияниям собственной юности, есть еще два обстоятельства, которые диктуют осмотрительность и даже недоверчивость. Первое из них заключается в том, что многие важные научные проблемы столько раз сулили дать долгожданное удовлетворительное решение и столько же раз неизменно обманывали возложенные надежды, что,

естественно, к концу собственной жизни вырабатывается стойкое недоверие, почти окончательная безнадежность по отношению к некоторым из таких особо трудных проблем. Таковы, например, борьба с гноеродными микробами внутри ран или воспалительных очагов; еще трудней оказалась проблема этиологии и лечения раковых опухолей. И ведавший за 3—4 десятилетия своей врачебной жизни не менее десятка подобных разочарований, мудрено ли, что в отношении подобных проблем человек выработает особую осмотрительность и недоверчивость.

Второе обстоятельство относится к особенностям и характеристике научной смены, то есть преемников. Горячая вера в науку — качество не только положительной, но и драгоценное; без него решительно невозможен подлинный научный прогресс. Но, к сожалению, в молодости подобная вера в науку нередко превращается в излишнюю, чаще всего неоправданную самоуверенность. Плохо, если научный работник мало верит в собственные силы; но также вредно для дела (и для самого работника), если пленившись достижениями своих учителей и руководителей, или же в упоении от собственных начальных успехов, молодой ученый преждевременно уверует в собственную гениальность. Напомню литературный пример.

Поразительна перемена в манере держаться у молодого человека, который в первой части «Фауста» приходит робким студентом, жаждущим учиться, а во второй части он же появляется уже бакалавром. Приобретенная ученость наполнила его не только апломбом, но самоуверенностью и нахальством до такой степени, что сам Мефистофель, одевшись в тогу Фауста, не в состоянии справиться с ним; он вынужден все более отодвигаться от назойливого бакалавра вместе со своим креслом и, в конце концов, обращаться с репликами уже не к молодому человеку, а в партер, к публике.

Сам Гете в беседе с Эккерманом говорил о фигуре бакалавра: «В нем олицетворена та претенциозная самоуверенность, которая особенно свойственна молодому возрасту и которую в столь ярких образчиках мы имели возможность наблюдать в первые годы после освободительной войны». В юности каждый думает, что мир начал существовать только вместе с ним и что все существует, в сущности, только для него. Так, на Востоке жил один человек, который каждое утро собирал вокруг себя своих слуг и посылал

их на работу только после того, как отдавал приказание взойти солнцу. Однако он был достаточно благоразумен и изрекал свой приказ не раньше того, чем солнце достигло точки, когда оно само готово выйти из-за горизонта.

* * *

Итак, у противоположных граней творческого пути научных работников неизбежно встретятся и противоположные взгляды на судьбу научных открытий: самонадеянный энтузиазм молодежи и безотрадный пессимизм старцев.

«В море на всех парусах юноша бодро стремится;
Скромно, в разбитой ладье, в гавань вернется старик».

(Шиллер)

Наибольшая продуктивность в исследовательской и творческой работе, естественно, падает на промежуточный зрелый возраст. Последний может трезво судить о преимуществах и недостатках обеих возрастных групп. И вместе с тем, зрелый возраст достаточно восприимчив к впечатлениям, порождаемым бурным прогрессом науки и техники, подобным переживаемому в данное время.

Действительно, трудно заставить себя сдерживаться, соблюдая благоразумную осторожность — плод стольких прежних разочарований и тяжелых уроков, когда являешься живым свидетелем таких завоеваний, как идеальная радиосвязь вокруг всего земного шара, успехи телевидения, «радар», реактивные сверхскоростные самолеты и несомненная возможность неограниченного использования атомной энергии. Кажется, что отныне никакие технические проекты не могут оказаться чересчур смелыми и фантастичными.

Велики успехи медицины и хирургии; они — залог грядущих, еще больших достижений. А потому, как ни учит нас прошлое быть осмотрительней и не торопиться с изъявлением восторгов, а соблюдать холодность, эта осторожность суждений не должка приучать к скептическому недоверию и воспитывать холодность сердца. Равнодушный скептицизм окажется реже признаком возмужалости, чем старческой немощи и регресса. Равным образом, поспешное увлечение новой идеей или важным открытием не есть обязательно признак болезни односторонних умов, а чаще искреннего, горячего энтузиазма и глубокой веры в науку и прогресс человечества.

Нет ничего более пошлого, чем манера всегда искать правильной позиции в «золотой середине», этом идоле посредственности. «Auream mediocritatem», — воспевал Гораций — великий лирик, но «лукавый царедворец». Она

была удобна и выгодна для придворного поэта императора Октавиана-Августа. Но это было лишь тактическим достижением в политической карьере. Наука же не может приравняться к политическим спекуляциям, когда выгодную или безопасную позицию отдельные лица отыскивают для себя путем примерки и расчета. В делах науки такие практические расчеты абсолютно не терпимы; они гнусны, безнравственны.

Настоящую позицию и правильные границы ученые находят не тактикой, а рассудком и знанием, опытом и интуицией. Последняя есть непосредственное восприятие истины, так же как в искусстве — непосредственное ощущение и восприятие прекрасного. В молодости на каждую новинку набрасываются горячо, но часто опрометчиво. Юноша не может удержать свой восторг в себе и торопится делиться со всеми. Зрелый муж долго, не спеша, исследует и сомневается. Зато, поняв и полюбив, хранит долго и прочно в себе; свои чувства он скорее скрывает, чем стремится обнаружить. Хорошо ли это? Ведь «всегда надежда лучше, чем сомнение» (Гете). А зрелый человек может и должен влиять на молодежь не только как тормоз, но и как стимул. Жизнь все равно научит и охладит слишком многих.

Большинство подлинно великих открытий совершается гениальными людьми совершенно легко; без напряжения творческой фантазии. Они не придуманы авторами, а естественно рождаются благодаря работе мысли, как плоды вырастают на дереве. Это не значит, что творческая фантазия не имеет значения, напротив, никакой талант не может создавать чего-либо нового без участия научной фантазии. Но у любого, даже самого сильного таланта обязательно имеется своя внешняя, так сказать ремесленная, сторона деятельности, то есть техническое мастерство, практический опыт и обширный запас знаний. И никакая гениальная идея не может зародиться у профана, невежественного человека или случайного дилетанта, имеющего самые поверхностные знания предмета или же слабые умозрительные представления без личного знакомства и опыта практической деятельности. Эта практическая сторона даже, пожалуй, важнее научно-творческой, ибо она продуктивна всегда, в любых условиях, а техническое мастерство, совершенствуясь, может привести к подлинной виртуозности.

Однако подобное техническое совершенствование имеет в себе принципиальный по-

рог любой узкой специализации: оно имеет все же строгие пределы и неминуемо отрывает и уводит все дальше и дальше от источников новых идей и капитальных открытий и усовершенствований. И рано или поздно узкая техническая специализация приводит все же к простому ремесленному жонглерству. Практические выгоды могут при этом быть весьма осязательны, но крупного дальнейшего прогресса ждать не приходится: непосредственное развитие будет совершаться за счет жизненности того принципа, на котором выросли эти ремесла.

Подобно тому как принципы «наука для науки» и «искусство для искусства» являются догмами безусловно реакционными и принципиально ошибочными, так и лозунг «свобода ради полной, абсолютной независимости личности» есть тоже в корне неправильное суждение.

Эта ошибочность есть главный порок либерализма, как чрезвычайно распространенного и необычайно прочного, но неверного мировоззрения.

Принципы неограниченной свободы были очень уместны и продуктивны в годы Великой французской революции 1789—1793 гг. Тогда они сыграли огромную роль, в качестве главного лозунга в период ломки и разрушения старого отжившего до порядка. Но тот же принцип неограниченной свободы может стать не только бесплодным, но даже стеснительным в эпоху реконструктивную, творческую. Ибо сам по себе принцип абсолютной свободы не содержит никаких творческих стимулов и может способствовать анархии.

Право свободного научного исследования есть безусловное право в любом культурном обществе. Такая абсолютная свобода исследовательской мысли есть продукт полной свободы совести; а обе вместе они требуют полной свободы слова, печати, научных обществ и высшего образования. Но как принцип неограниченной свободы личности, лишенный всякого творческого начала, становится отрицательным фактором в эпоху созидания нового социалистического общества и государства, делаясь помехой в плановом строительстве, точно так же и в прогрессивном развитии научных знаний догмат абсолютной свободы может стать фактором анархическим, то есть отрицательным, нарушающим плановость исследований и хаотически расстраивающим созидательную работу.



НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В редакции журнала «Здравоохранение. Healthcare» 12 ноября 2018 г. состоялся круглый стол с ведущими специалистами в области кардиологии, в рамках которого обсуждались новые подходы в лечении артериальной гипертензии. С видеозаписью круглого стола можно ознакомиться на сайте журнала www.zdrav.by.

О. С. Павлова, зав. лабораторией артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук, доцент:

— Артериальная гипертензия (АГ) является глобальной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности — развития 51% смертельных случаев инсульта и более половины количества случаев ИБС, и ответственна ежегодно за 64 млн случаев инвалидности в мире. Ежегодно в мире заболевание диагностируется у 37 млн человек, в среднем насчитывается более 1 млрд (1,13) пациентов с АГ. По данным недавно проведенного в Беларуси эпидемиологического исследования распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний STEPS, у 44,9% участников выявлено повышенное АД. В возрастных группах старше 45 и 60 лет — распространенность АГ составила 64—84%. В мире контроль АД среди населения составляет в среднем 14%. Поэтому основной целью новых Рекомендаций Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии (далее — Рекомендации по АГ) 2018 года является повышение эффективности контроля АД. Неконтролируемая АГ — это главная упущенная возможность для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Эффективный контроль АД может спасти больше жизней, чем любое клиническое вмешательство. В нашей стране контроль АД в популяции составляет в среднем у женщин 12,7% и у мужчин 6%. В Беларуси достаточно высокая доступность антигипертензивных препаратов — зарегистрировано более 150 антигипертензивных лекарственных средств, в Российской Федерации — 163. Но и при такой высокой доступности — только 57,3% (47,5% мужчин и 64,6% женщин) принимают антигипертензивное лечение. В Рекомендациях по лечению АГ (2018) появились новые концепции — стратегия двухэтапного снижения АД, поскольку доказана польза от снижения САД до уровня менее 130 мм рт. ст., введены новые целевые диапазоны АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, четко декларируется стратегия одной таблетки для упрощения схем антигипертензивного лечения, появилась новая глава по приверженности к лечению с обоснованием возможностей по ее повышению на всех уровнях. Особое внимание уделено вовлечению всех медицинских работников в лечение пациентов с АГ. Подчеркивается, что это задача не только врача, но и всего медицинского персонала: медицинских сестер, помощников врачей, фармацевтов.

Александр Андреевич, новые рекомендации предлагают дифференцированный подход к пациентам в зависимости от их возраста. Какие существуют особенности лечения молодых пациентов?

А. А. Бова, профессор кафедры военно-полевой терапии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Беларусь:

— Действительно, в нашей стране уделяется большое внимание проблеме АГ. В 2000 г. в Беларуси была принята новая классификация АГ по АД. Часто это заболевание диагностируется у молодых людей во время прохождения военно-врачебной комиссии. В Беларуси ежегодно проводится конференция, на которой обсуждается проблема гипертензии у детей и подростков. Для молодых пациентов (25—44 года) недостаточно отработаны методы лечения, это особая категория. Интервенционные исследования для этой категории пациентов фактически не проводились — никто не решается испытывать лекарственные препараты на подростках и лицах молодого возраста. Приходится опираться на данные обсервационных исследований. В Рекомендациях по лечению АГ (2013) два раздела были посвящены лечению АГ у лиц молодого возраста. Первый раздел касался молодых пациентов с систолическим АД выше 140 и диастолическим ниже 90. Рекомендовалось не нагружать их медикаментозной терапией, поскольку центральное АД, как правило, нормальное и вероятность его трансформации в гипертензию не превышает 5—7%. При диагностировании заболевания у лиц молодого возраста большую роль играет понимание патогенеза АГ. Проблемы начинаются с увеличения общего периферического сосудистого сопротивления, то есть развивается диастолическая АГ. Ведущую роль здесь будет играть симпатoadреналовая система. Движение кривой диастолического АД после 90 мм вверх — вестник возникновения других сердечно-сосудистых заболеваний.

До сих пор не определены подходы к лечению АГ у молодых пациентов. В Рекомендациях по лечению АГ (2018) одной из нерешенных проблем является целевое артериальное давление у лиц молодого возраста. Диастолическая АГ, обусловленная повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением, требует назначения периферических вазодилаторов, поэтому при лечении в первую очередь, вероятно, должны применяться антагонисты кальция. Возможно применение и бета-адреноблокаторов, несмотря на имеющиеся противопоказания: снижение

физической активности, эректильная дисфункция и т. д. Однако доказательной базы по этим вопросам в настоящее время фактически нет.

В Рекомендациях по лечению АГ (2018) обозначены стадии развития заболевания, которые учитывают наличие факторов риска, поражение органов-мишеней, и врач должен это учитывать при стратификации риска. На мой взгляд, это несколько усложняет проблему подбора лечения для практического врача. Например, существуют лица, отнесенные к гипертензии I стадии с высоким нормальным АД, но с большим количеством факторов риска. У обычного белоруса к 40 годам может быть сразу несколько факторов риска: курение, избыточный вес, малоподвижный образ жизни. Сегодня и многие подростки имеют лишний вес, ведут малоподвижный образ жизни, курят. Также влияют и психосоциальные, социально-экономические факторы риска. Таким образом, для человека с гипертензией I стадии с высоким нормальным АД можно установить 3 или 4 фактора риска, и согласно новым рекомендациям у него будет низкого умеренный риск. Естественно, к такому пациенту в первую очередь применяются немедикаментозные методы лечения. Для начала медикаментозной терапии потребуется назначение как суточного, так и домашнего мониторинга АД.

Приведу несколько вопросов, которые возникают у врача при изучении новой классификации:

- влияет ли стадия заболевания на лечение;
- влияет ли оценка риска на лечение;
- проверена ли оценка риска в независимых исследованиях;
- если не использовать градации стадий и рисков, то снизится ли смертность и частота сердечно-сосудистых событий?

На мой взгляд, врачебная аудитория должно включиться в их обсуждение.

А. С. Рудой, зав. кафедрой военно-полевой хирургии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Удивительно, но в Рекомендациях по лечению АГ (2018) предлагается для лечения молодых пациентов использовать бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция. У молодых лиц больше страдает диастола, и медицинское сообщество пришло к общему выводу, что для ее «разрешения» требуется физическая активность, приводящая к устранению гиподинамии и периферического вазоспазма. Бета-блокаторы у молодых лиц чаще используются по дискретной методике на короткое время, в течение двух-трех месяцев, для исключения трансформации лабильной АГ при имеющейся нейроциркуляторной астении в гипертоническую болезнь. А сейчас указывают, что их нужно лечить?

А. А. Бова:

— Я уже отметил, что вопросы лечения у данной категории пациентов недостаточно изучены. Патогенетически формирование артериальной гипертензии начинается с повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Вы делаете упор на немедикаментозные методы лечения, что ни у кого не вызывает сомнений. Это прописная истина. Я это и

отметил в выступлении. Вопрос в том, что около 25% этих гиперреакторов становятся затем гипертониками и для этой категории немедикаментозных методов лечения оказывается недостаточно. Для того чтобы снизить общее периферическое сосудистое сопротивление, нужны вазодилататоры, которыми и являются дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов. Что касается бета-блокаторов, то в новых рекомендациях четко обозначены показания для их назначения: стенокардия, инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, хроническая сердечная недостаточность, планируемая или имеющаяся беременность. Однако для подавления симпатoadrenalной активации у части молодых лиц возможно рассматривать и этот класс препаратов. Это дискуссионный вопрос, и это тема для обсуждения врачебной аудиторией. Важно учитывать разницу между домашним артериальным давлением и давлением, измеренным на приеме у врача, последнее всегда выше, особенно у молодежи. При лечении молодых лиц важнее домашнее давление, чем давление, измеренное в поликлинике.

О. С. Павлова:

— В Рекомендациях по лечению АГ (2018) классификация АГ осталась прежней, для наглядности прогрессирования от неосложненной к асимптомной стадии до развития осложнений приведены также стадии заболевания, в том числе как дань уважения традициям российской кардиологической школы. Больше всего нововведений касается пациентов пожилого возраста. Введено понятие хрупкости. Важен не только хронологический, но и биологический возраст и общее состояние пациента.

В. Э. Сушинский, зав. кафедрой общей врачебной практики БГМУ, кандидат медицинских наук, доцент:

— В новых рекомендациях очень много внимания уделено возрастным пациентам, и это справедливо. АГ — пример возраст-ассоциированного заболевания, распространенность которого существенно различается в разных возрастных группах. Согласно белорусскому исследованию STEPS-16, у 83,6% человек в возрастной группе 60—69 лет подвержено АГ. Чаще мы ориентируемся на календарный возраст. Традиционно в странах бывшего СССР к пожилым лицам относятся женщины старше 55 лет и мужчины старше 60 лет, в Рекомендациях по лечению АГ (2018) — старше 65 лет. Выделяются и другие возрастные критерии, в данном контексте уделено внимание группе пациентов старше 80 лет (таких лиц в Республике Беларусь около 200 000 человек). Общая тенденция рекомендаций 2018 года — уменьшение консервативности в отношении таких пациентов. Лечение индивидуализировано, и учитывается биологический возраст, а не только календарный. В новых рекомендациях встречаются такие термины, как крепкие, хрупкие пациенты. Это действительно очень значимые аспекты при индивидуализированном подходе. Согласно новым подходам, сегодня целевое давление для лиц от 65 до 80 лет — 140 мм рт. ст. При хорошей

переносимости эти цифры должны (могут) быть существенно ниже — 130/80 мм рт. ст. Врачи зачастую останавливаются, когда систолическое давление снижается до 140 мм рт. ст., а у пациентов старше 80 лет — до 150, из-за чего реализуются не все возможности по снижению сердечного риска у таких пациентов. При этом необходимо обратить внимание на хорошую переносимость терапии.

Много внимания уделено достижению целевого АД у пациентов с сопутствующими заболеваниями. При этом проблема коморбидности освящена как в контексте пациентов до 65 лет, так и у пациентов от 65 до 80 лет и старше.

Самая проблемная группа — пациенты с АГ I стадии. Возникает вопрос: нужно ли начинать медикаментозное лечение у пациентов пожилого возраста? Основная идея, которая звучит во всех рекомендациях, — немедикаментозный принцип лечения актуален для всех пациентов вне зависимости от возраста и стадии заболевания. Медикаментозная терапия должна назначаться при гипертензии I стадии у пациентов в возрасте 65—80 лет. В Рекомендациях по лечению АГ (2018) отдельно подчеркнута, что пациенты старше 80 лет являются отдельной группой и, если наблюдаются невысокие подъемы АД, лечение необходимо подбирать исходя из общего состояния здоровья и самочувствия. Лечение крепких пациентов мы должны начинать при давлении ниже 160 мм рт. ст., так же как и всех остальных пациентов. Лечение хрупких пациентов старше 80 лет должно быть индивидуализированным, адекватным. Естественно, нет причины для изменения терапии, если пациенту исполнилось 80 лет и он все также хорошо переносит назначенное лечение. Важное условие любого лечения — хорошая переносимость. Медикаментозная терапия для большинства пациентов с гипертензией начинается с комбинированной терапии, для людей после 80 лет ее лучше начинать с монотерапии.

Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что при увеличении количества пациентов пожилого и старческого возраста, что связано с увеличением продолжительности жизни, правильное ведение пожилых пациентов чрезвычайно актуально. Наличие научно обоснованных фактов поможет сохранить здоровье таких пациентов.

О. С. Павлова:

— В новых рекомендациях много разделов посвящено ведению пациентов с коморбидными состояниями. Тамара Дмитриевна, как правильно лечить таких пациентов, учитывая, в том числе, взаимодействие с другими лекарственными препаратами?

Т. Д. Тябут, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Кроме коморбидности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов любых возрастных групп часто встречается сочетание болезни кардиологического и ревматологического профиля. Ни одни международные и национальные рекомендации, как в области кардиологии, так и ревматологии, не создавались для коморбидного пациента.

По статистике, 95% людей старше 75 лет имеют АГ, ишемическую болезнь сердца и остеоартрит. У лиц среднего возраста обычно встречается коморбидность ревматоидного и псориатического артритов, системной красной волчанки и васкулитов с ранним атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и мозга, коагулопатиями. Эти воспалительные заболевания приводят к раннему развитию эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию АГ и субклинического атеросклероза. У молодых людей, страдающих гипертензией, чаще встречаются различные наследственные нарушения соединительной ткани, которые могут быть причиной сосудистой патологии. Например, ни одни рекомендации не дают четкого ответа на вопрос, как лечить пациента с гипертензией и синдромом Марфана. Таких пациентов чаще наблюдают терапевты или врачи общей практики, ревматологов сегодня в республике очень мало.

Далее, очень важно, что в новых рекомендациях рассматривается алгоритм лечения беременных с АГ. Недавно на консультацию пришла пациентка, которая на сроке 26 нед беременности получала 10 таблеток допегита для контроля давления. Это абсолютно неадекватное решение, принятое врачом, привело к развитию преэклампсии, преждевременному родоразрешению. Сегодня уже известно, что АГ после 20-й недели беременности должна контролироваться и другими препаратами, в частности бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция. При использовании в кардиологии, ревматологии лекарственных препаратов важно учитывать не только основной механизм действия, вызывающий антигипертензивный эффект, но и возможные дополнительные механизмы действия. В последние годы терапевты часто сталкиваются с подагрой (микрористаллическим артритом) у молодых активных мужчин, увеличивается частота этого заболевания, не связанного с вторичностью, и у женщин. У женщин начинают превалировать общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подагры.

С этой точки зрения хотелось бы обратить внимание на некоторые современные антигипертензивные средства. Подробнее остановлюсь на группе сартанов. Гипоурикемическое действие наиболее выражено у лозартана (лориста), который активно назначается пациентам с подагрой, сердечно-сосудистой коморбидностью, ожирением, дислипидемиями. При гипертриглицеридемии, свойственной ожирению, дополнительно назначают фибраты, которые также обладают гипоурикемическим действием и за счет усиления выведения мочевой кислоты. Мы лечим пациентов с хронической сердечной недостаточностью, назначаем диуретики, и они возвращаются к нам с улучшением клинического течения хронической сердечной недостаточности, но с приступами вторичной подагры. Исследование «Лаура» показало, что применение лозартана в комбинации с гидрохлортиазидом (лориста Н) и другими диуретиками нивелирует негативные эффекты диуретиков. Поэтому новые тенденции в лечении — назначение стартовых комбинированных препаратов у пациентов с коморбидной

патологией — эффективно влияют не только на приверженность пациента к лечению и достижение целевых уровней АД, но и на уменьшение количества побочных эффектов. Я думаю, что с новыми рекомендациями, приказами нам придется работать еще достаточно длительный период времени до достижения конечных целей по снижению влияния факторов риска, предупреждения поражения органов-мишеней путем нормализации уровней АД.

Хочу привлечь внимание врачей к кардиоревматологической коморбидности, нацелить на выявление доклинических стадий кардиоваскулярных заболеваний. К сожалению, сегодня ревматическая патология не относится к категории заболеваний, которые определяют проблему демографической безопасности. Но в Беларуси у пациентов с диффузными болезнями соединительной ткани или ревматоидным артритом коронарный атеросклероз возникает на 10—15 лет раньше, чем у популяции, 30—40% этих пациентов погибают от кардиоваскулярных катастроф. В имеющихся протоколах отсутствует профилактическое направление, использующее препараты, обладающие плейотропными эффектами для контроля ситуации. Независимо от специальности врачам нужно поворачиваться лицом друг к другу и работать вместе, потому что они решают общие для всей страны проблемы. Количество ревматических заболеваний растет, аутоиммунная патология будет прогрессивно увеличиваться. Например, только в одном небольшом регионе, который обслуживает клиника, в которой я работаю, в период 2010—2015 гг. выявлено 5 новых случаев системной красной волчанки. Многие заболевания лечатся глюкокортикоидами, которые вызывают гипертензию, стероидный сахарный диабет, то есть возникают факторы риска, которые рассматриваются как традиционные, но для пациента они уже коморбидные.

А. С. Рудой:

— В этом году мочевую кислоту снова отнесли к факторам риска развития АГ.

Т. Д. Тябут:

— Это своевременное и правильное решение. Но хочу привлечь внимание еще к одной проблеме, которая может возникнуть при лечении любых заболеваний. Беларусь оказалась уникальной страной, в которой не выявлено побочных эффектов от нестероидных противовоспалительных препаратов. Что это — ложь или правда? Это произошло из-за того, что основная масса врачей не выполняет постановление 2008 года о необходимости регистрации побочных эффектов. Но частные исследования отдельных специалистов говорят о том, что до 40% пациентов, которые попали в отделение хирургической патологии самостоятельно или направлены врачами, принимали нестероидные противовоспалительные препараты. У 90% из них — нестабильное АД при приеме этих препаратов. Проблему назначения нестероидных противовоспалительных препаратов важно обсуждать на республиканском уровне. Сегодня весь мир отказывается от назначения некоторых из них именно из-за соображений безопасности, а не эффективности.

О. С. Павлова:

— Во время нашей работы с врачами на различных выездных семинарах мы всегда говорим о важности контроля пациентов, применяющих нестероидные противовоспалительные средства. Не во всех случаях врач при сборе анамнеза спрашивает пациента, какие он принимает лекарственные средства дополнительно. Правильно собранный анамнез должен присутствовать, и особенно у пациентов, впервые обратившихся к врачу. Бесконтрольный прием лекарств характерен для лиц пожилого, старческого возраста, что приводит к различным осложнениям и увеличению пациентов в хирургических отделениях.

Т. Д. Тябут:

— В среднем индекс коморбидности в Беларуси у пациентов до 50 лет составляет 3,2—3,8. После 60 лет — 5—6. Такие патологии не вмещают в себя ни одни рекомендации. Обычно гипертензия рассматривается в рамках ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической болезни почек, а фактор воспаления остается без внимания.

О. С. Павлова:

— В настоящее время в научной литературе широко обсуждается роль воспаления в развитии ремоделирования сердца, гипертрофии левого желудочка и увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Такие пациенты требуют особого внимания, умения врача в условиях коморбидности назначить правильную схему лечения на длительный период. Среди пациентов с впервые выявленной АГ более 30% имеют ишемическую болезнь сердца.

Ольга Александровна, какова специфика лечения пациентов с АГ и сопутствующей ишемической болезни сердца?

О. А. Суджаева, зав. лабораторией ишемической болезни сердца РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук:

— Это действительно серьезный вопрос. По данным К. Fox и соавт. (2006), распространенность стабильной стенокардии в общей популяции достигает 20 000—50 000 на 1 млн населения, то есть в Беларуси до 500 000 пациентов со стабильной стенокардией. При этом ежегодное число новых случаев неосложненной стабильной стенокардии составляет 0,5% среди населения старше 40 лет. К сожалению, стабильная стенокардия довольно плохо диагностируется и зачастую выявляется уже при развитии острого коронарного синдрома. Для раннего выявления стенокардии необходимо проводить нагрузочные тесты, но у пациентов с АГ полноценное выполнение таких тестов невозможно из-за гипертензивной реакции. Наличие стенокардии ухудшает течение АГ и затрудняет контроль АД. При наличии стенокардии в сочетании с АГ нет единого мнения о целевом АД, так как у лиц моложе 60 лет важнее диастолическое, у лиц старше 60 лет — систолическое и пульсовое АД. Если перейти оптимальную грань снижения давления, падает перфузионное давление в коронарных артериях, что вызывает усиление ишемии миокарда. Еще одна проблема при лечении стенокардии

в сочетании с АГ — большое число принимаемых препаратов. Пациент со стенокардией для улучшения прогноза должен получать ацетилсалициловую кислоту, статины, антигипертензивную и антиангинальную терапию. Получается смесь из большого количества препаратов, о фармакокинетике, фармакодинамике и биодоступности которых у каждого конкретного пациента можно только догадываться. Безусловно, наличие фиксированных комбинаций уменьшает лекарственную нагрузку на пациента. Пользуясь комбинированной терапией, 5—7 таблеток можно заменить тремя-четырьмя, что облегчает врачам задачу ведения пациента со стабильной стенокардией. Вместо нескольких антигипертензивных препаратов и дополнительного антиангинального лечения пациент может принимать фиксированную комбинацию двух лекарственных средств в одной таблетке: например, периндоприла и амлодипина. У пациентов со стабильной стенокардией, по данным исследования EUROPA, периндоприл способствовал снижению риска развития инфаркта миокарда на 28%, инсульта — на 34%, смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта и остановки сердца — на 20%. Было установлено, что для предотвращения 1 «большого» неблагоприятного сердечно-сосудистого события необходимо пролечить 50 пациентов в течение 4 лет. Вывод исследования EUROPA: периндоприл следует включить в схему лечения всех(!) пациентов со стабильной стенокардией. В то же время антагонисты ионов кальция, наряду с антигипертензивным действием, обладают способностью расширять коронарные артерии, вследствие чего в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий (2013) относятся к лекарственным средствам первой линии. Поэтому наличие фиксированных комбинаций двух лекарственных средств для устранения симптомов и улучшения прогноза — это большой прогресс и позитивный сдвиг в лечении сочетания стенокардии и артериальной гипертензии. Но не все врачи стремятся назначать комбинированную терапию. Остается некоторая ригидность в сформировавшихся подходах к антигипертензивной терапии, чрезмерная осторожность. Должно пройти время, прежде чем врачами будут массово восприняты идеи фиксированных комбинаций. Тогда еще можно работать не с осложнениями, а с их профилактикой. Если врачебное сообщество объединится, сможет правильно понять и использовать комбинированную терапию, то, думаю, через несколько лет количество смертельных исходов от ишемической болезни сердца начнет сокращаться.

О. С. Павлова:

— В новых рекомендациях впервые в ассоциированные состояния внесена фибрилляция предсердий. У пациентов с АГ риск фибрилляции предсердий увеличен в 2 раза.

Светлана Михайловна, каким образом АГ и фибрилляция предсердий у пациентов влияют на дальнейший прогноз?

С. М. Рачок, доцент кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Фибрилляция предсердий — наиболее частая аритмия, встречающаяся у пациентов с АГ, и, наоборот, АГ — наиболее часто встречающееся коморбидное состояние у пациентов с фибрилляцией предсердий. По данным эпидемиологических исследований и регистров, АГ встречается более чем у 70% пациентов с фибрилляцией предсердий, а по данным рандомизированных исследований — у 49—90%. Риск возникновения фибрилляции предсердий повышается уже у пациентов с высоким нормальным АД. Плохой контроль АД приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка, перегрузке и ремоделированию левого предсердия. Механическая перегрузка вследствие высокого АД может индуцировать аномальную экспрессию ионных каналов и/или межклеточных контактов, которые могут повышать возбудимость миокарда триггерованием эктопических фокусов и ре-энтри (re-entry) активности. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является приоритетной в развитии фибрилляции предсердий. Ангиотензин II провоцирует фиброобразование через AT1-рецепторы путем повышения синтеза TGF- β_1 в предсердиях и желудочках, так же повышается синтез фактора роста и медиатора воспаления интерлейкина-6. Структурное ремоделирование приводит к разрыву связей кардиомиоцитов и гетерогенности внутрипредсердного проведения, что создает субстрат для множественных циклов ре-энтри и поддержания существования фибрилляции предсердий. Альдостерон индуцирует оксидативный стресс и воспалительные изменения в миокарде, что дополняет эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в виде структурного и электрического ремоделирования предсердий.

Гипертензия является независимым фактором риска: возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий; ассоциированных с фибрилляцией предсердий кардиоэмболических инфарктов мозга; геморрагических осложнений при приеме оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий; повышения риска плохого контроля МНО на фоне приема антагонистов витамина К по шкале SAMe-TT₂R₂.

Повышение систолического АД свыше 130 мм рт. ст. удваивает риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. В шкалу риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий CHA₂DS₂-VASc АГ с уровнем АД 140/90 и выше входит как фактор риска «Н». Оральная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К или прямыми оральными антикоагулянтами снижает риск инсульта и смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий, однако при этом должен учитываться и риск больших кровотечений (особенно внутричерепных кровоизлияний), который повышается вследствие неконтролируемой гипертензии. В шкалу риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих оральные антикоагулянты, HAS-BLED неконтролируемая АГ

с уровнем систолического АД 160 мм рт. ст. и выше входит как модифицируемый фактор риска «Н». Таким образом, оптимальный контроль АД является принципиально важным как для профилактики инсульта, так и для снижения риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих антикоагулянты.

О. С. Павлова:

— К сожалению, на практике встречаются и молодые пациенты с фибрилляцией предсердий.

А. А. Бова:

— В американских рекомендациях написано, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события начинаются с систолического давления 115—120 и диастолического — 70.

А. С. Рудой:

— С другой стороны, прописано, что АД ниже 120/70 желательно не снижать.

О. С. Павлова:

— Согласно данным российских коллег, распространенность АГ увеличивается. Например, среди мужчин она составляет 45—47%, поскольку увеличивается распространенность ожирения в популяции. Многие исследователи говорят о том, что именно увеличение массы тела ухудшает прогнозы пациентов и влияет на распространенность основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Из практики мы знаем, что у пациентов с сахарным диабетом очень сложно добиться снижения АД до целевого уровня.

Ирина Валентиновна, у Вас большой опыт работы с такими пациентами, Вы участвовали в многоцентровых исследованиях. Расскажите, пожалуйста, какие лекарственные средства применяются для терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.

И. В. Лазарева, врач-кардиолог высшей квалификационной категории, Fellow ESC, председатель правления Белорусской Лиги по борьбе с высоким АД, кандидат медицинских наук:

— Сахарный диабет является одним из неинфекционных заболеваний, которому приписывается статус эпидемии. В 2017 г. в Беларуси зарегистрировано более 300 000 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Лечить пациентов с этим заболеванием должны уметь врачи общей практики, терапевты и кардиологи. Сахарный диабет утяжеляет течение различных заболеваний: повышает риск развития ишемической болезни сердца в 2 раза, смерти от нее и ее осложнений в 2,3 раза, роста ишемических острых нарушений мозгового кровообращения более чем в 2,3 раза. В Рекомендациях по лечению АГ (2018) большое внимание уделяется многоцентровым исследованиям и метаанализу по ведению пациентов с АГ и сахарным диабетом. Самые известные исследования по лечению таких пациентов (UKPDS, ONTARGET, ADVANCE и др.) показали, что активное вмешательство в лечение диабета и АГ имеет значительное преимущество по сравнению с плацебо. При этих заболеваниях снижение систолического давления ниже 135 мм рт. ст. приносит больше пользы, чем сниже-

ние до 144 мм рт. ст. Но исследование английских ученых показало, что уровень давления ниже 122 мм рт. ст. не уменьшает риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а влияет только на снижение риска острых нарушений мозгового кровообращения. Некоторые исследования показывают, что значительное снижение давления (ниже 120 мм рт. ст.) может навредить этим пациентам. Поэтому в данных рекомендациях пересмотрены нормы, целевые уровни давления при сахарном диабете. Первым этапом всем пациентам с АГ и сахарным диабетом рекомендуется снижать АД ниже 140/80 мм рт. ст. с целевым систолическим АД 130 мм рт. ст. Если лечение хорошо переносится, то пациентам до 65 лет рекомендуется дальнейшее его снижение до уровня менее 130 мм рт. ст. с целью уменьшения риска ишемического инсульта (но не ниже 120 мм рт. ст.). Диастолическое давление рекомендуется снижать всем пациентам с АГ и сахарным диабетом до уровня ниже 80 мм рт. ст. (но не ниже 70).

Одна из основных тем новых рекомендаций — необходимость популяризации немедикаментозных методов лечения в течение всей жизни любого человека. Белорусская Лига по борьбе с высоким АД совместно с БОМО «Эндокринология и метаболизм» под руководством профессора Аллы Петровны Шепелькевич проводит в Республике Беларусь социально-профилактические акции, направленные на информирование пациентов об основных факторах риска неинфекционных заболеваний, ведущих к таким заболеваниям, как АГ, сахарный диабет, ожирение. Мы учим людей правильно измерять и контролировать давление, следить за весом, уровнем глюкозы крови, основам правильного питания и двигательной активности.

Медикаментозное лечение пациентов с АГ и сахарным диабетом остается без существенных изменений. Лидерами являются ингибиторы или блокаторы РААС-системы, тиазидные и/или тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция. Приоритет отдается использованию фиксированных комбинаций для улучшения приверженности пациента к лечению, уменьшения количества побочных реакций. В Беларуси достаточно средств, которые могут использоваться для комбинированной терапии.

В. Э. Сушинский:

— Мы проводили подобные акции для врачей и выяснили, что они тоже имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и не всегда стремятся с ними бороться.

О. С. Павлова:

— В 2007—2008 гг. мы исследовали приверженность к выполнению немедикаментозных рекомендаций среди врачей с гипертензией. Врач сам себя лечить не должен, лучше, чтобы этим занимался знакомый ему коллега. Врач должен достаточно внимания уделять своему здоровью, чтобы быть примером для своих пациентов, делиться личным опытом борьбы с факторами риска, что способствовало бы повышению доверия пациентов. Здоровье врачей — важная и актуальная тема.

Марина Викторовна, что необходимо делать, чтобы немедикаментозное лечение было эффективным?

М. В. Штонда, зав. кафедрой терапии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент:

— Радует такое активное продвижение современного подхода в лечении АГ, при котором сочетаются медикаментозное и немедикаментозное лечение. Мероприятия по изменению образа жизни, коррекции модифицируемых факторов риска могут снизить на 80% количество преждевременных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и на 40% — от онкологических. Уменьшение количества потребляемой соли до 5 г в день способствует снижению систолического и диастолического АД. Важно отказаться от употребления алкоголя. Пациентам с АГ, употребляющим алкоголь, показано ограничение его приема до 14 порций в неделю для мужчин и 8 порций в неделю для женщин, а также наличие свободных от алкоголя дней в неделю. Эффективны диетические рекомендации, особенно средиземноморская диета: употреблять большое количество овощей, фруктов, орехов, ограничить употребление насыщенных жиров, использовать молочные продукты низкой жирности. Повышение количества употребления овощей и фруктов снижает общую смертность. Существенную роль играет и выполнение рекомендаций по увеличению аэробной физической нагрузки как минимум до 30 мин в день 5—7 раз в неделю, возможно сочетание с силовыми нагрузками 2—3 раза в неделю. Для уменьшения уровня сердечно-сосудистого риска важен контроль массы тела с достижением целевого индекса массы тела менее 25 кг/м². Каждый второй курильщик погибает от заболеваний, связанных с курением. Существуют действительно эффективные подходы к отказу от курения: консультирование по отказу от курения, никотинзаместительная терапия и использование варениклина (к сожалению, в Беларуси пока нет этого препарата). Эффективность этих рекомендаций для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний имеют самый высокий уровень и класс доказательности.

О. С. Павлова:

— В число факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний входят и психосоциальные факторы, которые пока что сложно стратифицировать. Очень важна поддержка семьи. Сейчас даже детей обучают, как помочь родителям бросить курить. Страх, тревога и депрессия вносят свой вклад в состояние здоровья человека. Психосоциальные факторы нуждаются во внимании, они являются барьером для успешного лечения пациентов с АГ. В последние годы опубликовано много исследований, утверждающих, что употребление любого количества алкоголя, даже самого малого, несет вред здоровью.

А. С. Рудой:

— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России исследовал в 500 крупных областных поликлиниках процесс информирования врачами пациентов о немедикаментозной терапии. Только 27%

опрошенных врачей уделяют этой теме какое-то внимание, у 73% врачей для этого недостаточно времени на приеме.

О. С. Павлова:

— Важно научить врача четко и понятно объяснить пациенту правила немедикаментозного лечения. По результатам исследования STEPS, 70% белорусских граждан ответили, что медработники информировали их о факторах риска. Все-таки врачи и СМИ доносят эту информацию до целевой аудитории. Открытым остается вопрос ведения здорового образа жизни и мотивации. В новых рекомендациях упростили схему антигипертензивной терапии. Мы начинаем лечение с двухкомпонентной комбинированной терапии, далее используем трехкомпонентную. Стратегия одной таблетки увеличивает приверженность пациента к лечению.

Андрей Семенович, какие существуют схемы комбинированной терапии?

А. С. Рудой:

— Прошедший европейский кардиологический конгресс — это как всегда событие «высокой моды», и в этот раз ожидаемым событием стал выход в свет очередных рекомендаций по лечению АГ. И как было правильно замечено, они имеют более упрощенный алгоритм по сравнению с версией 2013 года. На мой взгляд, в настоящее время, размышляя об актуальных доказательствах в гипертензиологии на фоне признания настоятельной необходимости устранения факторов риска, способствующих плохому контролю АД, эксперты разработали простой и прагматичный алгоритм медикаментозной, пошаговой терапии.

Известно, что на амбулаторно-поликлиническом звене в Российской Федерации проблема контроля АД у мужчин приблизительно составляет 16%, что в 2 раза меньше, чем у женщин, а в среднем по стране — 24%. Тогда как, например, в 2015 г. проблема контроля АД в Болгарии улучшилась сразу в 3 раза — с 12 до 36%! К чему я веду? Принимая во внимание принципиальную роль устранения факторов риска, ухудшающих контроль АД, европейцы и создали упрощенный алгоритм — стратегию «одной таблетки», предполагая применение фиксированных комбинаций 2 и более препаратов в одной таблетке. Исследования показывают, что двухкомпонентная комбинированная терапия будет контролировать АД примерно у 2/3 пациентов, то есть контроль АД возможно повысить сразу до 60%. Трехкомпонентная схема, или комбинация с тремя препаратами в одной таблетке, потенциально должна контролировать АД у более чем 80% пациентов. Если помните, у американцев в настоящее время эта цифра составляет максимум 52%. Таким образом, алгоритмы именно комбинированной терапии позиционируют уже стартовый контроль АД от 40 до 60% и более, так как это не будет зависеть от того, нарушит пациент предписанный режим или врач проявит терапевтическую инертность.

Исходя из этих принципов и разработан пошаговый алгоритм для улучшения контроля АД, которому должен следовать каждый практикующий врач.

Первый шаг — начинать лечение не со свободных, а с фиксированных («стратегия одной таблетки») комбинаций как минимум 2 препаратов для увеличения скорости, эффективности и предсказуемости контроля АД. Важно отметить, что стартовое лечение АГ должно быть предпочтительно основано на комбинациях ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензиногена с антагонистами кальциевых каналов и/или тиазидного/тиазидоподобного мочегонного средства.

Далее, при отсутствии эффекта (если АД не контролируется одной двухкомпонентной таблеткой) рекомендации предписывают уже трехкомпонентную таблетку. При этом важно подчеркнуть, что предлагаемая комбинация среди пяти основных классов гипотензивных средств включает именно блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, БКК и диуретик.

Когда АД остается неконтролируемым с помощью трехкомпонентной комбинированной терапии, пациент классифицируется как обладающий резистентной гипертензией и ему назначаются или спиронолактон, или, при предпочтительных ситуациях выбора, альфа- или бета-адреноблокаторы.

Выбор указанных классов гипотензивных средств обосновывается комплементарным механизмом, поскольку как диуретики вследствие салуретического действия и снижения объема циркулируемой крови, так и антагонисты кальциевых каналов вызывают модулирование эффектов симпатической активации или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чему успешно противодействуют непрямые антиадренергические эффекты тех же блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, то есть уже работают их контррегуляторные механизмы.

Обратите внимание, что класс доказательности по данным трем классам препаратов наивысший — первый, то есть они все находятся в «зеленой полосе».

Монотерапия считается приемлемой в качестве стартовой только для пациентов с АГ I стадии (если систолическое АД < 150 мм рт. ст.) низкого риска или у очень пожилых пациентов (старше 80 лет), при старческой астении. Но складывается весьма спорная ситуация в силу возникновения коморбидной патологии у лиц пожилого возраста. Здесь сложно ограничиться данным вариантом монотерапии.

Правда, новой в Рекомендациях по лечению АГ (2018) явилась возможность лекарственной терапии у пациентов с высоким нормальным АД (130—139/85—89 мм рт. ст.) при наличии очень высокого сердечно-сосудистого риска вследствие наличия сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца. В Рекомендациях по лечению АГ (2013) основной мессенджер — не «перегружать» гипертензивной ветвью пациентов с высоким нормальным уровнем АД. Сегодня для таких пациентов уже рекомендуют и рассматривают медикаментозную терапию. Пусть рекомендации и имеют в своем роде «маргинальный» или достаточно пограничный класс доказательности — IIb, но ведь раньше был класс III.

Более того, расширяются показания для стартовой комбинированной терапии в виде сочетания низких доз 2 антигипертензивных препаратов даже у пациентов с АГ I стадии с умеренно-низким уровнем риска, что подтверждается снижением количества кардиоваскулярных событий, полученных от комбинированной терапии в верхнем третиле АГ I стадии в исследовании HOPE-3.

Второй шаг — использование трехкомпонентной таблетки, содержащей комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, БКК и диуретика, если АД не контролируется одной двухкомпонентной таблеткой — та же «стратегия» одной таблетки, но уже с трехкомпонентным составом. Все это призвано уменьшить гетерогенность ответа АД на первоначальную терапию, позволяет предотвратить терапевтическую инертность врача и вызвать предсказуемость по снижению кардиоваскулярной смертности.

Третий шаг — предписывается случаям из разряда резистентной АГ. Обратите внимание, что если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, то рекомендовано присоединять на первом плане именно малые дозы спиронолактона, а не бета- или альфа-блокаторов. Как уже говорили, показаниями для назначения бета-адреноблокаторов в качестве четвертого препарата служат специфические ситуации выбора. Полагаю, это обусловлено результатами исследования PATHWAY. Вспомните кардиологический конгресс в Лондоне в 2015 г.: группа британских ученых позиционирует добавление при резистентной гипертензии именно спиронолактона, который лучше снижает АД по сравнению с бета-адреноблокатором или доксазозином. Таким образом, с 2015 г. спиронолактон вызвал «ренесанс» антагонистов минералокортикостероидных рецепторов и провозгласил курс «третьего» шага.

Весьма удивительно, что в новых рекомендациях убрали таблицу класс-специфических показаний, ограничившись указаниями по абсолютным или относительным противопоказаниям. Дело в том, что в главе, посвященной анализу комбинаций препаратов для лечения гипертензии, исходя из результатов РКИ и последних метаанализов, коих в рекомендациях в сводной таблице было представлено чуть более 34, а также доказательств эффективности снижения АД, множество комбинаций лекарств связаны со значительным снижением крупных кардиоваскулярных событий без существенных различий в выгодах от того или иного класса препарата. Единственными исключениями стали 2 исследования — LIFE и ASCOT, режимы которых предполагают комбинацию ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретика и/или АКК и которые превосходили комбинацию бета-блокатора диуретика.

Вместе с тем бета-адреноблокатор возможно рассмотреть на любом этапе терапии при установленных клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, ЧСС-зависимая ситуация при фибрилляции предсердий, беременность или ее планирование.

По сути, это и есть весь алгоритм, который еще может быть модифицирован схемами лечения в случаях, когда АГ сопровождается коронарной болезнью сердца, сахарным диабетом, инфарктом головного мозга и другими различными вариациями. Вместе с тем в качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторов АПФ или БРА), АКК с диуретиками.

О. С. Павлова:

— В новых рекомендациях впервые появляется глава о приверженности пациентов к лечению. Наша лаборатория очень много занимается этим вопросом, проводились исследования на большом количестве пациентов — более 1000 из всех областей республики, были опрошены более 700 врачей об информировании пациентов о немедикаментозной терапии АГ, в том числе и о своих личных факторах сердечно-сосудистого риска.

А. М. Пристром, зав. кафедрой кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Участники нашей беседы часто связывали приверженность к лечению с комбинированной терапией. Но все гораздо сложнее. Приверженность — это комплекс мероприятий, который предполагает исполнение пациентом тех рекомендаций, которые ему дает доктор. В эти рекомендации входит коррекция образа жизни, изменение рациона питания, повышение физической активности и многое другое. Цель приверженности — снизить риск сердечно-сосудистых катастроф. Но сегодня не все врачи именно так широко понимают приверженность. Важно, чтобы пациент знал, что с ним происходит, чувствовал влияние лечения на свой организм. На приверженность действуют многие факторы, повлиять на которые медицина не в силах. Это социально-экономические факторы, возраст пациента, уровень его образования. На мой взгляд, есть достаточно управляемые позиции, которые касаются пациента. Например, на пропуск приема препарата из-за забывчивости напрямую влияет количество таблеток. На последнем европейском конгрессе обсуждались «напоминалки» пациентам о приеме препарата. Этим может заниматься средний медицинский персонал — звонить, отправлять СМС. Наличие раскладок для таблеток на 7 сут также формирует приверженность. У пациентов может возникнуть нежелание применять препарат после прочтения в инструкции информации о побочных действиях. Важно объяснить пациенту, что частота некоторых описанных побочных эффектов 1 раз на 10 или 100 000 и никто точно не может прогнозировать, проявится ли у него такое последствие или нет.

Еще один барьер для приверженности — врачебная инертность. В Испании было проведено исследование: из 2000 врачей, которые вели пациентов с неконтролируемой гипертензией, только 15% отреагировали на увеличение давления у пациента, остальные никак не восприняли такой факт. В качестве реакции кто-то из врачей изменил терапию, увеличил

дозу препарата, поменял комбинации. Вопросы врачебной инертности важно решать в рамках формирования положений, приказов.

Улучшение приверженности увеличивает выживаемость пациентов. Поэтому настолько важно, что новые рекомендации дают толчок к использованию комбинированной терапии. Для ее широкого распространения важно преодолеть врачебную инертность. Государственная система тоже должна обращать внимание на вопросы формирования приверженности.

О. С. Павлова:

— В Рекомендациях по лечению АГ (2018) отражены новые позиции по лечению АГ с применением комбинированной терапии уже со старта, преимущественно в фиксированных дозах. В Российской Федерации уже были проведены исследования, которые подтвердили, что телемониторинг и телеконсультирование, система СМС-оповещений показывают достаточно позитивный эффект при контроле уровня АД, влияют на снижение количества госпитализаций, гипертонических кризов. К сожалению, часть врачей считает, что превышение уровня АД на 5—10 мм рт. ст. выше 140/90 мм рт. ст. — это незначительная проблема. Конечно, врачи работают с пациентом, а не с миллиметрами ртутного столба. Некоторые врачи рассматривают, что колебания давления на 5—10 мм в большинстве случаев вызвано эффектом белого халата, и тем самым не изменяют дозы или схемы антигипертензивного лечения. Не так часто, как необходимо, используется мониторинг суточного или домашнего АД для контроля антигипертензивной терапии для повышения приверженности пациентов к лечению. Нужно рассказать нашим пациентам, как правильно пользоваться этими методами.

Таким образом, в новых рекомендациях появилось много изменений: введена комбинированная терапия — стратегия одной таблетки, которая упрощает лечение пациента и повышает его приверженность к лечению; разработаны дифференцированные диапазоны снижения АД в зависимости от возраста пациента и коморбидных состояний. Особое внимание уделено повышению роли приверженности пациентов лечению как основе улучшения контроля АД, широкому привлечению медицинских сестер и фармацевтов к ведению пациентов с АГ, участию их в обучении, наблюдении и поддержке как важной составляющей общей стратегии контроля АГ.

Новый приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.10.2018 № 1000 «О совершенствовании работы по оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией» также содержит предлагаемые международными рекомендациями новые стратегии в лечении пациентов с АГ: введение двухэтапного снижения АД и целевого диапазона, назначение стартовой терапии и комбинированного антигипертензивного лечения у большинства пациентов с преимущественным использованием фиксированных доз в одной таблетке, рациональные двух- и трехкомпонентные схемы лечения и методы повышения приверженности к лечению у пациентов с АГ.

Предлагаемые новые стратегии позволят в дальнейшем снизить расходы системы здравоохранения, увеличить продолжительность и качество жизни населения.

Остаются нерешенными вопросы продвижения популярности немедикаментозной терапии, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

На популяционном уровне необходимо усовершенствовать законодательную базу, например, по пи-

танию, маркировке и составу продуктов, созданию среды без табачного дыма и алкоголя. Также нужно создавать условия для повышения физической активности населения и проводить мероприятия по снижению содержания вредных частиц в воздухе. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями требует комплексного подхода и участия всех уровней системы здравоохранения, индивидуальной работы с пациентами и популяционных вмешательств.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Митченко Е. И. Оптимизация антигипертензивной терапии пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом с использованием препарата «Кратал» / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов // Кардиология в Беларуси.— 2018.— Т. 10, № 3.— С. 420—425.

Патеев И. В. Потенциал кандесартана в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности у коморбидных пациентов / И. В. Патеев // Мед. новости.— 2018.— № 6.— С. 43—47. Библиогр.: 46 назв.

Подзолков В. И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рос. кардиол. журн.— 2018.— № 5.— С. 68—73. Библиогр.: 24 назв.

Пристром М. С. Артериальная гипертензия у пожилых. Взгляд на лечение в амбулаторной практике: метод. пособие / М. С. Пристром, М. В. Штонда, И. И. Семенов; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: Капитал Принт, 2018.— 47 с.

Прохорович Е. А. Эффективная терапия артериальной гипертензии — надежная профилактика инсульта / Е. А. Прохорович, Э. И. Узуева, А. У. Абдуллаева // Врач скорой помощи.— 2018.— № 8.— С. 44—49.

Скотников А. С. Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства? / А. С. Скотников, Д. Ю. Юдина, Е. Ю. Стахнёв // Лечащий врач.— 2018.— № 2.— С. 24—30. Библиогр.: 8 назв.

Суджаева О. А. Ренессанс антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона с учетом данных новых клинических исследований / О. А. Суджаева // Лечеб. дело.— 2018.— № 18.— С. 14—23. Библиогр.: 44 назв.

Сушинский В. Э. Инновационные решения в терапии артериальной гипертензии / В. Э. Сушинский // Мед. новости.— 2017.— № 8.— С. 35—38. Библиогр.: 30 назв.

Филиппова О. В. Кризовое течение артериальной гипертензии на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента / О. В. Филиппова // Рус. мед. журн.— 2018.— № 1.— С. 76—81. Библиогр.: 6 назв.

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,
ведущий библиограф справочно-информационного отдела РНМБ, т. 226-21-56; e-mail:
NGololob@mail.med.by*

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Н. Ф. Гелжец
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь, Ю. В. Граховская
Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 05.12.2018. Тираж 1604 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.