

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»
(2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Исполняющая обязанности главного редактора

Лариса Александровна ФЕДОТОВА

Редакционная коллегия:

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
И. А. КАРПОВ	В. И. ТЕРНОВ
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
С. А. КРАСНЫЙ	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)

Зам. гл. редактора
Ю. К. АБАЕВ

Редакционный совет:

Н. И. БОЯРСКАЯ	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Ж. В. КАЗАЧЕНОК	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 1(886)/2021

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)

Acting Editor-in-Chief Larisa A. FEDOTOVA

Editorial board:

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

Deputy Chief Editor
Yury K. ABAYEV

Executive Secretary

Editorial council:

N. I. BOYARSKAYA	S. P. RUBNIKOVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
Zh. V. KAZACHONAK	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

От редакции 4

Клиническая медицина

Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В.
Скрининговый отбор пациентов со стабильной стенокардией напряжения после чрескожного коронарного вмешательства для проведения агрегометрии 5

Павлова О. С., Барбук О. А., Затолока Н. В., Огурцова С. Э., Мрочек А. Г. Взаимосвязь традиционных и генетических факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом сонных артерий 11

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Плоцкі А. Р. Дадатковая адукацыя дарослых у галіне медыцыны 21

Лекции и обзоры

Пархоменко Л. Б. Профилактика и лечение мукозита при лучевой терапии рака головы и шеи 24

Пристром А. М., Хисамо С. А., Маслинская Л. Н.
Сердечно-сосудистые риски у беременных с дефицитом массы тела 33

Дискуссии

Максимчук В. П., Вороноцова Е. В. О работе наркологической службы в Республике Беларусь по профилактике наркомании (отклик на статью Ф. Б. Плоткина «Профилактика наркомании в Республике Беларусь: теория и практика») 38

Обмен опытом

Можейко Л. Ф., Дядичкина О. В., Коршикова Р. Л., Марковская Т. В., Федотова Э. В. Акушерская тактика при доношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек 43

Ниткин Д. М., Тарендь Д. Т., Гапоненко А. Д., Милошевский П. В., Любецкий С. А. Место лапароскопии в современной урологии: опыт клиники ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» 49

Съезды, конференции, совещания

Резолюция форума экспертов СНГ: «Менеджмент нарушений менструального цикла — практика сегодня и перспективы завтра» 55

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 59

Сокровища медицинской мысли

Теодор Бильрот. Общая хирургическая патология и терапия 62

История медицины

Абаев Ю. К. Смычок и скальпель Теодора Бильрота 71

Editorial note

Clinical Medicine

Pronko T. P., Snexhitsky V. A., Kapyski A. V. Screening selection of patients with stable stenocardia after percutaneous intervention for aggregometry

Pavlova O. S., Barbuk O. A., Zatoloka N. V., Ogurtsova S. E., Mrochek A. G. Relationship of traditional and genetic factors of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and carotid atherosclerosis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Plotski A. R. Additional education for adults in medicine

Lectures and Reviews

Parkhomenko L. B. Prevention and treatment of mucositis under radiotherapy of head and neck cancer

Prystrom A. M., Hisamo S. A., Maslynskaya L. N. Cardiovascular risks in underweight pregnant women

Discussions

Maximchuk V. P., Vorontsova E. V. About narcological service preventing drug addiction in Belarus (responding to F. B. Plotkin's article «Prevention of drug addiction in the Republic of Belarus: theory and practice»)

Sharing Experience

Mozheiko L. F., Dziadzichkina V. V., Korshikova R. L., Markouskaya T. V., Fedotova E. V. Obstetric management for full-term pregnancy complicated by membranes prelabour rupture

Nitkin D. M., Tarend D. T., Haponenka A. D., Milasheuski P. V., Liubetski S. A. Place of laparoscopy in modern urology: experience of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education clinical hospital

Congresses, Conferences, Meetings

Resolution of CIS Experts forum: «Management of Menstrual Cycle Disorders — Present-Day Practice and Perspective for Future»

Business Information

Digest of medical publications

Treasury of Medical Thoughts

Billroth Th. Common surgical pathology and treatment

History of Medicine

Abayev Yu. K. Theodore Billroth's bow and lancet

Дорогие коллеги!

«Наука раскрывается через ее историю» — эта мысль Л. Н. Толстого исключительно справедлива и глубока. История науки — это не только память, архив, но и средство ее активного освоения и развития. Чем меньше ученый замыкается в рамках современных проблем естествознания и углубляется в прошлое, тем больше утрачивает чувство их новизны и начинает видеть, что его предшественники уже занимались решением этих вопросов, нередко давая им правильное общее решение.

В процессе познания природы, с одной стороны, расширяется и конкретизируется представление о наиболее общих закономерностях окружающего мира — это движение исследовательской мысли по большой, главной спирали. С другой стороны, данная спираль познания включает в себя многочисленные малые специализированные спирали, в рамках которых накапливаются новые фактические данные. И если смотреть на достижения науки исключительно с позиций этих «частных» спиралей, они кажутся совершенно новыми, ничего общего не имеющими с тем, что было достигнуто ранее. Но если эти достижения оценить с точки зрения магистрального прогресса науки, то новизна их заметно тускнеет, а иногда и вовсе исчезает. Выявляется идейная подчиненность той или иной «вечной» проблеме, которая, будучи дополнена новыми фактическими данными, делает очередной шаг на пути своего собственного развития.

За последние годы достигнуты огромные успехи в изучении ультраструктурного строения клетки. Для низшей «цитологической» спирали развития — это совершенно новые данные, однако в плане более крупной «организменной» спирали — это лишь новый внутриклеточный аспект старой проблемы о принципах работы любой сложной системы как единого целого. А для философской проблемы взаимоотношения части и целого, единичного и общего — это не более чем еще один повод для ее дальнейшей конкретизации на основе современных данных медико-биологических наук. И так многие частные вопросы естествознания при анализе в историческом аспекте оказываются имеющими связь с магистральными путями движения исследовательской мысли. Отсюда ошибочность афоризма «новое — это хорошо забытое старое», который произносится с претензией на житейскую мудрость, а на самом деле изобличает человека, не понимающего основных закономерностей развития научной мысли. Если новое только повторяет старое, подобному «новому» есть точное определение — плагиат. Настоящее новое развивается дальше это старое. И тот, кто знает, как трудно сказать в науке действительно новое слово, воздержится от того, чтобы это новое назвать «хорошо забытым старым». Такой подход помогает ученому «всех строже оценить свой труд» и не преувеличивать значение сделанного (Д. С. Саркисов).

Еще одна особенность движения исследовательской мысли — на разных спиралях ее движение происходит с разной скоростью. Она быстро движется по узкоспециализированным спиралям, где происходит накопление первичных данных. Этот процесс в последние годы совершается лавинообразно. Медленнее развивается научная мысль по спирали, на которой производится «сборка» первичных сообщений. Еще больше замедляется движение на уровне крупных общебиологических обобщений. Яркий пример — работы «старых» авторов. Что в них устарело, так это фактические данные, большинство из которых имеет лишь исторический интерес, показывая сколь стремителен прогресс медицины. Это низшая спираль, по которой за прошедшие годы сделано больше всего витков. Но почему мы вновь и вновь обращаемся к этим руководствам, называем их классическими и перечитываем, испытывая эстетическое удовольствие? Во-первых, потому что в рассуждениях наших великих предшественников встречается много из того, над чем и сейчас упорно бьется наука. Во-вторых, в том, что уже достигнуто наукой, во многом мы видим реализацию их дальновидных предвидений, что не может не восхищать. И третье: свои мысли они умели облекать в блестящую художественную форму. Вспомним произведения Н. И. Пирогова, С. П. Боткина, И. И. Мечникова, К. А. Тимирязева, С. М. Лукьянова, В. И. Вернадского, И. В. Давыдовского, Д. С. Саркисова.

Одно из главных требований методологии науки — изучать предмет или явление в процессе его развития, поэтому каждый исследователь должен быть историком изучаемого вопроса. К сожалению, история медицины не вызывает большого интереса. Именно этим объясняется появление невежественных по существу и авантюристических по форме «теорий» и «концепций», задерживающихся на горизонте науки дольше, чем они этого заслуживают, вскармливающих ложные авторитеты, отнимающих время на дискуссии низкого теоретического уровня и разбавляющих литературу низкопробной макулатурой. Эти «накладные расходы» на науку наносят вред и тормозят ход исследовательской мысли, загромождают и без того сложную дорогу к истине.

Зам. главного редактора
профессор

Ю. К. Абеев



Т. П. ПРОНЬКО, В. А. СНЕЖИЦКИЙ, А. В. КОПЫЦКИЙ

СКРИНИНГОВЫЙ ОТБОР ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АГРЕГОМЕТРИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Разработать метод скринингового отбора пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН) после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для проведения агрегометрии.

Материал и методы. Обследованы 100 пациентов с ССН, получавших двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) — ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг и клопидогрел в дозе 75 мг. Данные обследований (общеклинических, агрегометрии, содержание С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, общего анализа крови и тромбоцитарных индексов) проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Выявлены 45% пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ. Определены предикторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на ДАТТ, для которых при помощи ROC-анализа рассчитывались пороги отсечения: мужской пол, функциональный класс стенокардии — II, индекс массы тела — 31,1 кг/м², количество выкуриваемых сигарет в сутки — 1 шт., содержание глюкозы в крови — 5,9 ммоль/л, СРБ — 5,0 мг/л, СОЭ — 13 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV) — 9,5 фл, объем больших тромбоцитов (P-LCR) — 29,9%, тромбокрит (PCT) — 0,203%. Построена скрининговая модель определения вероятности повышенных значений агрегатограммы, где для каждого предиктора превышение его над порогом отсечения давало 1 балл. В случае если пациент набирает сумму баллов больше или равную 6, то вероятность недостаточного ответа на ДАТТ высокая, таким пациентам необходимо проведение агрегометрии. Если пациент набирает меньше 6 баллов — вероятность недостаточного ответа на ДАТТ невысокая, выполнение агрегометрии не требуется. Чувствительность метода равна 71,4%, специфичность — 74,1%, точность — 80,6%.

Выводы. Разработанный метод скринингового отбора пациентов с ССН после планового ЧКВ для проведения агрегометрии позволит выявлять лиц с высоким риском недостаточного ответа на ДАТТ, снизить затраты на необоснованное выполнение агрегометрии, скорректировать ДАТТ, что снизит риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: импедансная агрегометрия, тромбоциты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

Objective. To develop a method for screening selection of patients with stable stenocardia (SS) after the planned percutaneous coronary intervention (PCI) for aggregometry.

Materials and methods. 100 SS patients were examined. They received double antiplatelet therapy (DAPT) of 75 mg of acetylsalicylic acid (ASA) and 75 mg of clopidogrel. The data obtained (clinical, aggregometry, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, blood test and platelet indices) was analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. 45% of patients were identified to have an insufficient response to DAPT. Predictors associated significantly with an insufficient response to DAPT were specified. The cutoff thresholds for predictors were calculated using the ROC analysis: they were the male gender, angina pectoris FC II, body mass index 31.1 kg/m², one cigarette smoked per day, blood glucose 5.9 mmol/L, and CRP 5.0 mg/L, ESR 13 mm/h, mean platelet volume (MPV) 9.5 fl, large platelet ratio (P-LCR) 29.9%, thrombocrit (PCT) 0.203%. A screening model for determining the probability of increased aggregogram values was constructed where 1 point was used for each predictor exceeding the cutoff threshold. When a patient gained ≥6 points the probability of the DAPT insufficient response was high and such patients required undergo aggregometry. When a patient gained <6 points — the probability of the DAPT insufficient response was low and aggregometry not required. The method sensitivity was 71.4%, specificity 74.1%, accuracy 80.6%.

Conclusion. The method developed for screening selection of SS patients SS after PCI for aggregometry will allow identifying individuals at high risk of an insufficient response to DAPT, reducing of expenses on unjustified aggregometry, and adjusting DAPT thus reducing the risk of cardiovascular complications developing.

Key words: impedance aggregometry, platelets, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

HEALTHCARE. 2021; 1: 5—10.

SCREENING SELECTION OF PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR AGGREGOMETRY

T. P. Pronko, V. A. Snezhitskiy, A. V. Kapytski

Принимая во внимание распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), ее медико-социальную значимость, терапия и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе вопросы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным лекарственным средствам, встают на первое место. Согласно данным литературы, имеется достаточно высокая распространенность резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) (5—48%) и ингибитору P2Y₁₂-рецепторов — клопидогрелу (20—30%) [1—3], которая сопряжена с развитием сердечно-сосудистых осложнений [4—6]. Поэтому необходим контроль эффективности проводимой двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), особенно пациентам после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Учитывая высокую стоимость проведения признанных методов тестирования функциональной активности тромбоцитов (импедансная агрегометрия с использованием системы Multiplate, автоматизированные методы VerifyNow и VASP), их сложно внедрить повсеместно в рутинную клиническую практику [3, 5]. На сегодняшний день не существует единого взгляда на предикторы резистентности к АСК и клопидогрелу, которые могли бы отразить истинный риск тромботических осложнений у пациента, перенесшего плановое ЧКВ [4, 7]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка совокупности прогностических клинических и лабораторных маркеров резистентности к АСК и клопидогрелу, что может способствовать оптимизации отбора пациентов для проведения агрегометрии с последующей коррекцией ДАТТ, что, в свою очередь, улучшит результаты лечения пациентов, а также вторичную профилактику тромботических событий.

Цель исследования — разработать метод скринингового отбора пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН) после процедуры планового ЧКВ для проведения агрегометрии.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ССН, проходивших обследование и лечение на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и реабилитацию на базе УЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации». Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский

государственный медицинский университет» от 13.01.2016 № 3.

Критерии включения в исследование: наличие ССН, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие острого инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность IIIБ и выше (III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA), наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее 180 тыс/мкл, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов подверглись 89 пациентов, 11 пациентам проводили коронарографию без постановки стентов. У 60 (67,4%) пациентов стенты были с лекарственным покрытием, у 29 (32,6%) — без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали бета-блокаторы (5—10 мг бисопролола или 50—100 мг метопролола), ингибиторы АПФ (5—20 мг лизиноприла или 5—10 мг рамиприла), статины (10—20 мг аторвастатина или 5—20 мг розувастатина), АСК в дозе 75 мг, клопидогрел в дозе 75 мг, молсидомин при болях за грудиной. 75 пациентов получали лансопризол в дозе 30 мг.

Все исследования осуществляли через 14 дней после проведения ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике для всех пациентов, включенных в исследование, выполняли сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиографию, коронароангиографию. Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ)) выполняли на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай). Показатели коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), МНО, содержание фибриногена) определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2000i (Япония).

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов (MPV — средний объем тромбоцита, PDW — ширина распределения тромбоцитов по их объему,

PCT — тромбокрит (величина, отражающая процент объема тромбоцитов), P-LCR — процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов) проводили цитопоточным методом на автоматическом гемонализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации: аденозин-52-дифосфат (АДФ) (ADP-test) — для выявления чувствительности к клопидогрелу, арахидоновая кислота (ASPI-test) — для выявления чувствительности к АСК, пептид-активатор рецепторов к тромбину (Трап-6) — для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Построение агрегатограмм и расчет результатов осуществлялись автоматически. Основным параметром является площадь под агрегационной кривой (area under curve — AUC). Данный показатель наиболее полно отражает тромбоцитарную активность. Переменная AUC представлена в виде единиц (unit — U) [8, 9].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0, проверку на нормальность распределения — с помощью теста Колмогорова — Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) — при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. При сравнении долей (процентов) использовали точный тест Фишера. Проводили непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Для определения отношения шансов (ОШ) строили модели логистической регрессии с одним предиктором. Для полученных моделей определяли пороговые значения вероятностей при помощи ROC-анализа. Статистически значимые различия в группах были приняты на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно инструкции работы на приборе Multiplate, при приеме АСК отрезная точка показателя AUC агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогрела — ниже 50 U. При анали-

зе агрегатограмм в исследовании выявлено 45 (45%) пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ. Из них со сниженной чувствительностью к АСК было 35 (35%) человек, со сниженной чувствительностью к клопидогрелу — 25 (25%) человек, со сниженным ответом к двум препаратам одновременно — 15 (15%) человек.

Для дальнейшего анализа пациентов поделили на 2 подгруппы: 1-я (55 пациентов) — лица с нормальным ответом на прием ДАТТ, 2-я (45 пациентов) — лица со сниженным ответом на ДАТТ (с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что по возрасту, полу, продолжительности АГ и ИБС, по ФК стенокардии и сердечной недостаточности пациенты в подгруппах не отличались. Сопоставимы были биохимические показатели крови, скорость клубочковой фильтрации.

В табл. 2 приведены показатели импедансной агрегометрии в исследуемых подгруппах.

Как видно из табл. 2, в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ регистрировались более высокие значения как ADP-test, так и ASPI-test. TRAP-test у пациентов 2-й подгруппы также был выше по сравнению с пациентами 1-й подгруппы ($p < 0,05$), что говорит о изначально высокой агрегационной активности тромбоцитов в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ.

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации между значениями ASPI-test и полом ($R_s = 0,24$, $p < 0,05$), количеством выкуриваемых сигарет ($R_s = 0,28$, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации между значениями ADP-test и индексом массы тела ($R_s = 0,22$, $p < 0,05$), содержанием глюкозы ($R_s = 0,24$, $p < 0,05$) и TRAP-test ($R_s = 0,56$, $p < 0,05$). Не выявлено ассоциаций между значением ADP-test и приемом лансопризола.

В табл. 3 представлены данные об общем анализе крови в исследуемых подгруппах.

Как видно из табл. 3, в подгруппе с недостаточным ответом на АСК отмечались более высокие значения СОЭ, MPV, PCT, P-LCR.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые ассоциации между значениями ASPI-test и СОЭ ($R_s = 0,28$, $p < 0,01$), количеством лейкоцитов ($R_s = 0,28$, $p < 0,01$), MPV ($R_s = 0,42$, $p < 0,001$), PCT ($R_s = 0,31$, $p < 0,01$), P-LCR ($R_s = 0,35$, $p < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые ассоциации между значениями ADP-test и количеством

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ССН с различным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Возраст, лет	59,1±7,9	59,3±5,4
Пол:		
муж.	40 (72,7%)	38 (84,4%)
жен.	15 (27,3%)	7 (15,6%)
Продолжительность ИБС, лет	2,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 10,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе	27 (49,1%)	22 (48,9%)
Функциональный класс стенокардии:		
I	9 (16,4%)	2 (4,4%)
II	21 (38,1%)	21 (46,7%)
III	25 (45,5%)	22 (48,9%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA:		
I	39 (70,9%)	30 (66,7%)
II	16 (29,1%)	15 (33,3%)
Артериальная гипертензия/продолжительность, лет	54 (98,2%)/ 8,5 [3,0; 15,0]	45 (100%)/ 10,0 [5,0; 20,0]
Сахарный диабет	8 (14,5%)	7 (15,6%)
Курение	25 (45,5%)	21 (46,7%)
Продолжительность курения, лет	31,0±11,6	29,7±12,3
Количество сигарет в сутки	18,9±10,5	24,1±13,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±4,5	31,2±4,8
Окружность талии, см	101,3±12,1	105,1±11,5
Лица с ожирением	25 (45,5%)	27 (60%)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,9; 6,3]	5,9 [5,3; 6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,8; 6,0]	4,7 [4,2; 5,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,5]	1,9 [1,4; 2,6]
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [79,0; 104,0]	90,0 [81,6; 105,0]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	73 [65,0; 85,0]	73 [61,0; 85,0]
Прием лансопризола	39 (70,9%)	36 (80,0%)

Таблица 2

Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатель	Площадь под кривой (AUC), U	
	1-я подгруппа	2-я подгруппа
ASPI-test	16,0 [12,0; 22,0]	41,0 [32,0; 64,0]**
ADP-test	29,0 [22,0; 42,0]	53,0 [39,0; 67,0]**
TRAP-test	83,0 [69,0; 104,0]	101,0 [82,0; 112,0]*

* p<0,05; ** p<0,0001.

Таблица 3

Данные общего анализа крови и тромбоцитарных индексов в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	7,1 [5,6; 8,8]	8,1 [6,5; 9,0]
Тромбоциты · 10 ⁹ /л	222,0 [188,0; 247,5]	224,0 [184,0; 293,5]
MPV, фл	8,7 [7,7; 10,3]	10,0 [8,8; 11,0]**
PDW, %	12,5 [11,5; 13,8]	12,8 [11,9; 14,2]
PCT, %	0,19 [0,15; 0,25]	0,22 [0,17; 0,27]*
P-LCR, %	27,8 [22,3; 33,0]	32,3 [28,2; 38,0]*
СОЭ, мм/ч	9,0 [6,0; 16,5]	16,0 [8,0; 22,0]***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

тромбоцитов ($R_s=0,2$, $p<0,05$), PCT ($R_s=0,25$, $p<0,05$), P-LCR ($R_s=0,28$, $p<0,05$).

В табл. 4 приведены сведения о биохимических маркерах системного воспаления в исследуемых подгруппах.

Как видно из табл. 4, уровень СРБ был выше в подгруппе с недостаточным ответом на ДАТТ по сравнению с 1-й подгруппой.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые ассоциации между значениями ASPI-test и уровнем СРБ ($R_s=0,20$, $p<0,05$), уровнем СРБ и количеством выкуриваемых сигарет ($R_s=0,31$, $p<0,05$).

При построении моделей логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на АСК: мужской пол (ОШ — 4,41; 95% доверительный интервал (ДИ) (1,7—12,9), $p<0,01$), курение (ОШ — 2,4; 95% ДИ (1,01—5,6), $p<0,05$), высокие значения MPV (ОШ — 2,5; 95% ДИ (1,1—6,0), $p<0,05$), высокие значения СРБ (ОШ — 2,6; 95% ДИ (1,1—6,2), $p<0,05$).

При построении моделей логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на клопидогрел: уровень СОЭ (ОШ — 5,1; 95% ДИ (1,7—15,0), $p<0,01$), ФК стенокардии (ОШ — 4,5; 95% ДИ (1,2—21,3), $p<0,05$), содержание глюкозы (ОШ — 3,0; 95% ДИ (1,08—8,7), $p<0,05$), уровень СРБ (ОШ — 2,8; 95% ДИ (1,09—7,5), $p<0,05$), значения MPV (ОШ — 2,7; 95% ДИ (1,04—7,4), $p<0,05$), ИМТ (ОШ — 1,1; 95% ДИ (1,02—1,2), $p<0,05$), P-LCR (ОШ — 1,1; 95% ДИ (1,01—1,2), $p<0,05$), количество тромбоцитов (ОШ — 1,1; 95% ДИ (1,04—1,2), $p<0,01$).

Для полученных моделей при помощи ROC-анализа определяли пороги отсечения: мужской пол, ФК стенокардии — II, значение ИМТ — 31,1 кг/м², количество выкуриваемых сигарет в сутки — 1 шт., содержание глюкозы в крови — 5,9 ммоль/л, СРБ — 5,0 мг/л, СОЭ (общий анализ крови) — 13 мм/ч, MPV — 9,5 фл, P-LCR — 29,9%, PCT — 0,203%.

В дальнейшем была построена скрининговая модель определения вероятности повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test, где

для каждого предиктора превышение его над соответствующим порогом отсечения давало 1 балл. В случае если пациент набирал сумму баллов ≥ 6 , вероятность недостаточного ответа на ДАТТ высокая, и таким пациентам необходимо было проведение агрегометрии. В случае если пациент набирал сумму баллов < 6 — вероятность недостаточного ответа на ДАТТ невысокая, выполнение агрегометрии не требовалось. Чувствительность метода Se — 71,4%, специфичность Sp — 74,1%, точность Асс — 80,6%. Прогностическая значимость отрицательного результата (вероятность повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test низкая) — 74,1%, прогностическая значимость положительного результата (вероятность повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test высокая) — 71,4%.

Имеются единичные исследования, показавшие, что детерминантами высокой реактивности тромбоцитов на фоне ДАТТ у пациентов с ИБС перед плановым ЧКВ являются индекс массы тела >30 кг/м², уровень общего холестерина $>5,41$ ммоль/л, уровень липопротеинов низкой плотности $>3,25$ ммоль/л, уровень СРБ $>1,04$ мг/л, уровень sP-селектина $>76,93$ нг/мл, активность фактора Виллебранда $>79,5\%$, носительство CYP2C19*2 [10]. Предикторами плохого ответа на ДААТ были выделены сахарный диабет, избыточная масса тела, низкие дозы АСК и повышенный уровень СРБ [11]. Однако данные исследования были выполнены до проведения ЧКВ. Тогда как проведение ЧКВ с имплантацией стента приводит к травматизации сосудистой стенки, что активизирует тромбоциты и способствует запуску воспалительного процесса [12, 13]. Концентрация СРБ увеличивается после ЧКВ независимо от типа стента, особенно в течение 1-й недели после стентирования [14, 15]. Воспаление, в свою очередь, может повышать реактивность тромбоцитов [16]. Поэтому нам представляется более обоснованным проводить исследования функциональной активности тромбоцитов спустя, по крайней мере, 7—14 сут после осуществления процедуры ЧКВ.

Таблица 4

Биохимические маркеры системного воспаления у пациентов с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа
СРБ, мг/л	3,0 [1,0; 5,0]	5,0 [2,0; 10,0]*
Фибриноген, г/л	3,5 [2,6; 4,2]	3,8 [3,0; 4,3]

* $p<0,05$.

Выводы

1. Разработанный метод скринингового отбора пациентов с ССН после планового ЧКВ для проведения агрегометрии позволит выявлять лиц с высоким риском недостаточного ответа на ДАТТ.

2. Применение метода даст возможность снизить затраты на необоснованное выполнение агрегометрии.

3. Своевременная коррекция двойной антитромбоцитарной терапии снизит риск развития сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с ССН после планового ЧКВ.

4. Предложенный метод информативен, прост в использовании, не несет существенных материальных затрат.

Контактная информация:

Пронько Татьяна Павловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 39-81-07.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. П. П., В. А. С.
Сбор и обработка материала: Т. П. П.
Статистическая обработка данных: А. В. К.
Написание текста: Т. П. П.
Редактирование: Т. П. П., В. А. С., А. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(15): 1593—99.
2. Oliphant C. S., Trevarrow B. J., Dobesh P. P. J. Clopidogrel response variability: review of the literature and practical considerations. *Pharm. Pract.* 2016; 29(1): 26—34.
3. Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В., Малинова Л. И., Долотовская П. В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13(1): 107—15. [Puchiniyan N. F., Furman N. V., Malinova L. I., Dolotovskaya P. V. The problem of monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiology practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017; 13(1): 107—15. (in Russian)]
4. Warlo E. M. K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb. J.* 2019; 17(1): 2—9.
5. Wisman P. P., Roest M., Asselbergs F.W. et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(5): 736—47.
6. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2017; 28(5): 383—8.
7. Wurtz M. Aspirin in coronary artery disease. An appraisal of functions and limitations. *Dan. Med. J.* 2015; 62(4): B5011.
8. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. *Multiplate® Platelet Function Analysis — Application and Interpretation.* Verum Diagnostica GmbH; 2007. 35 p.
9. McGlasson D. L., Fritsma G. A. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing. *Semin. Thromb. Hemostas.* 2009; 35(2): 168—80.
10. Голухова Е. З., Григорян М. В., Рябинина М. Н., Булаева Н. И. Детерминанты высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Кардиология.* 2018; 58(4): 5—14. [Golukhova E. Z., Grigoryan M. V., Ryabinina M. N., Bulaeva N. I. Determinants of high platelet reactivity in patients with two-component antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease before elective percutaneous coronary intervention. *Kardiologiya.* 2018; 58(4): 5—14. (in Russian)]
11. Fontana P., Berdaque P., Castelli C. et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(12): 2614—23.
12. Григорян М. В., Рябинина М. Н., Булаева Н. И. и др. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Креативная кардиология.* 2014; 4: 28—43. [Grigoryan M. V., Ryabinina M. N., Bulaeva N. I. i dr. Prognostic value of platelet reactivity, markers of inflammation and genotyping in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Kreativnaya kardiologiya.* 2014; 4: 28—43. (in Russian)]
13. Плечев В. В., Русберг Р. Ю., Бузаев И. В. и др. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016; 6(66): 102—8. [Plechev V. V., Risberg R. Yu., Buzayev I. V. i dr. Complications of percutaneous coronary interventions (current state of the problem). *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2016; 6(66): 102—8. (in Russian)]
14. Бузиашвили Ю. И., Самсонова Н. Н., Алекян Б. Г. и др. Особенности воспалительного ответа у больных ишемической болезнью сердца при коронарном стентировании в зависимости от типа имплантируемого стента. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2009; 10(1): 300—9. [Buziashvili Yu. I., Samsonova N. N., Alekyan B. G. i dr. Features of the inflammatory response in patients with coronary artery disease with coronary stenting depending on the type of implanted stent. *Byulleten NTsSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya.* 2009; 10(1): 300—9. (in Russian)]
15. Габбасов З. А., Козлов С. Г., Имаева А. Э. и др. Особенности воспалительной реакции у пациентов с ИБС после имплантации стентов с лекарственным покрытием. *Клиническая геронтология.* 2014; 5—6: 3—8. [Gabbasov Z. A., Kozlov S. G., Imayeva A. E. i dr. Features of the inflammatory response in patients with coronary artery disease after implantation of drug-eluting stents. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2014; 5—6: 3—8. (in Russian)]
16. Antoniadou C., Bakogiannis C., Tousoulis D. et al. Platelet activation in atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2010; 9(5): 334—45.

Поступила 22.06.2020.

Принята к печати 13.07.2020.

¹О. С. ПАВЛОВА, ¹О. А. БАРБУК, ¹Н. В. ЗАТОЛОКА, ²С. Э. ОГУРЦОВА, ¹А. Г. МРОЧЕК

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРАДИЦИОННЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

¹РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь,

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведен клинико-генетический анализ у 201 пациента с АГ (111 мужчин и 90 женщин), средний возраст которых составил $48,4 \pm 10,9$ года. Выполнялись клинический осмотр с определением порога вкусовой солевой чувствительности и анкетированием характера рациона питания, электрокардиография, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование сонных артерий. Проводилось генотипирование полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента ACE (I/D), ангиотензиногена AGT (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1-го типа AGTR1 (A1166C) и 2-го типа AGTR2 (C3123A), альдостеронсинтазы CYP11B2 (C(-344)T), ренина REN (19-83 G/A) с применением метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. При ультразвуковом исследовании атеросклеротические бляшки (АСБ) в сонных артериях обнаружены у 55 (27,4%) пациентов. Факторами, ассоциированными с формированием АСБ сонных артерий у пациентов с АГ, являлись возраст старше 45 лет ($p < 0,001$), мужской пол ($p = 0,009$), увеличение порога вкусовой чувствительности к соли ($p = 0,024$), повышение уровня глюкозы в крови ($p = 0,002$), недостаточное потребление свежих овощей ($p = 0,029$) и фруктов ($p = 0,006$), увеличение окружности талии ($p = 0,001$), а также сочетание курения с носительством генотипов СТ/ТТ полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 ($p = 0,035$). По результатам множественного регрессионного анализа определены независимые показатели, повышающие вероятность атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с АГ: возраст старше 45 лет (ОШ=11,8; 95% ДИ (5,8—17,3)), сочетание курения с СТ/ТТ генотипами полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 (ОШ=9,7; 95% ДИ (2,5—15,7)), недостаточное потребление свежих фруктов (ОШ=9,1; 95% ДИ (2,4—33,3)) и увеличение содержания глюкозы в крови (ОШ=3,2; 95% ДИ (1,2—8,7)).

Заключение. Получен синергичный эффект взаимодействия курения и полиморфизма C(-344)T гена альдостеронсинтазы CYP11B2, оказывающих влияние на атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов с АГ. Независимыми факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциированными с АСБ сонных артерий, являлись также возраст, недостаточное потребление свежих фруктов в рационе и повышение содержания глюкозы в крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сонные артерии, атеросклеротическая бляшка, факторы сердечно-сосудистого риска, рацион питания, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ген альдостеронсинтазы.

Objective. To assess the influence of traditional cardiovascular risk factors and polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on the development of carotid atherosclerosis in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. Clinical and genetic analysis was performed in 201 patients with AH (111 men and 90 women) whose mean age was 48.4 ± 10.9 years. Clinical examinations with determination of the salt sensitivity threshold and filling in a questionnaire on nutrition, electrocardiography, biochemical blood test, ultrasonography of the carotid arteries were performed. Genotyping of polymorphism of angiotensin-converting enzyme ACE (I/D) genes, angiotensinogen AGT (M235T), angiotensin II receptors type 1 AGTR1 (A1166C), and type 2 AGTR2 (C3123A), aldosterone synthase CYP11B2 (C(-344)T), REN (19-83 G/A) was provided using the polymerase chain reaction.

Results. The ultrasound examinations revealed atherosclerotic plaques (ASP) in the carotid arteries in 55 patients (27.4%). Age over 45 years ($p < 0.001$), male sex ($p = 0.009$), an increased threshold of the salt sensitivity ($p = 0.024$), an increased blood glucose ($p = 0.002$), the fresh vegetables ($p = 0.029$) and fruits ($p = 0.006$) insufficient consumption, an increased waist circumference ($p = 0.001$) as well as smoking combined with the carriage of the CT/TT genotypes C(-344)T polymorphism of the CYP11B2 gene ($p = 0.035$) were the factors associated with the carotid ASP in patients with AH. Based on the multiple regression analysis results, independent indicators increasing the likelihood of carotid atherosclerotic lesions in patients with AH were specified as age over 45 years (OR=11.8; 95% CI=5.8—17.3), combination of smoking with CT/TT genotypes polymorphism C(-344)T of the CYP11B2 gene (OR=9.7; 95% CI=2.5—15.7), insufficient consumption of fresh fruit (OR=9.1; 95% CI=2.4—33.3), and an increased blood glucose (OR=3.2; 95% CI=1.2—8.7).

Conclusion. In this study, a synergistic effect of interaction between smoking and C(-344)T polymorphism of the CYP11B2 gene influencing on carotid atherosclerotic lesions in patients with AH was obtained. Age, insufficient intake of fresh fruits, and increased blood glucose were also independent cardiovascular risk factors associated with the carotid atherosclerotic plaques.

Key words: arterial hypertension, carotid arteries, atherosclerotic plaque, cardiovascular risk factors, diet, genetic polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, aldosterone synthase gene.

HEALTHCARE. 2021; 1: 11—20.

RELATIONSHIP OF TRADITIONAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

O. S. Pavlova, O. A. Barbuk, N. V. Zatoloka, S. E. Ogurtsova, A. G. Mrochek

Анализ распространенности и значимости факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является основополагающим принципом современных профилактических стратегий. Важнейшие традиционные ФР (возраст, мужской пол, курение, повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия, сахарный диабет) включены в наиболее часто используемые количественные шкалы определения сердечно-сосудистого риска (Фрамингемская, SCORE, ASCVD и др.) [1—3]. Акцент на раннее выявление модифицируемых ФР является ключевым аспектом современных кардиологических рекомендаций. В исследовании INTERHEART (2004) выявлено 9 основных ФР развития инфаркта миокарда: курение, увеличение отношения апопротеин В/ апопротеин А1, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), недостаточное ежедневное потребление фруктов и овощей, регулярный прием алкоголя, низкая физическая активность [4]. Подобные потенциально модифицируемые ФР также оказывают негативное влияние на развитие инсульта, что было доказано в многоцентровом исследовании INTERSTROKE (2016) [5]. По данным национального эпидемиологического исследования STEPS, оценка распространенности традиционных ФР в белорусской популяции у взрослых показала, что у 60,6% участников отмечались избыточная масса тела и ожирение, у 44,9% — повышенное АД, у 38,2% — повышение уровня общего холестерина, у 27,1% — курение, у 5,6% — повышение уровня глюкозы или сахарный диабет, 72,9% респондентов употребляли в пищу меньше 5 порций овощей и фруктов в день [6]. Почти половина (47,9%) мужчин и треть (33,7%) женщин имели 3 ФР ССЗ и более: курение, недостаточное потребление овощей и фруктов, гиподинамия, увеличение индекса массы тела (ИМТ) и повышенное АД.

Оценка эпидемиологического бремени и ФР атеросклероза сонных артерий может служить основой для профилактики и лечения ССЗ, особенно у пациентов с АГ, что ассоциировано с наиболее высоким сердечно-сосудистым рис-

ком [7, 8]. Проведенный в 2020 г. P. Song и соавт. метаанализ исследований в более 20 странах продемонстрировал широкую глобальную распространенность атеросклероза и увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в различных популяциях в возрасте от 30 до 79 лет, которые составили 21,1 и 27,6% соответственно [8]. В течение последних 20 лет наблюдается негативная динамика этих показателей, что привело к росту пациентов с увеличением КИМ и атеросклеротическими бляшками (АСБ) сонных артерий на 59 и 57% по сравнению с 2000 г., а наибольший прирост отмечался в возрастной группе от 50 до 59 лет — в среднем на 85%. Полученные данные указывают на необходимость раннего выявления и коррекции модифицируемых ФР у данных пациентов, особенно учитывая, что атеросклероз сонных артерий является причиной 15—20% случаев развития ишемических инсультов. Одно из самых масштабных исследований ARIC продемонстрировало значимую корреляцию выраженности атеросклеротических изменений в сонных артериях с увеличением риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [9]. В этом же исследовании было отмечено повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) в 4,2 раза у мужчин и в 18,9 раза у женщин при увеличении усредненной толщины КИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм. По результатам анализа T. Sehestedt и соавт. (2010), дополнение данных о толщине КИМ и АСБ сонных артерий приводило к улучшению прогностической способности традиционных моделей оценки суммарного сердечно-сосудистого риска у пациентов с бессимптомным атеросклерозом [10]. Поэтому современный подход к оценке сердечно-сосудистого риска с визуализацией атеросклеротических изменений в сонных артериях и исследование дополнительных маркеров атерогенеза позволит улучшить стратификацию индивидуального риска развития ССЗ у пациентов, помимо анализа классических факторов риска [7, 11, 12].

Индивидуальный прогноз определяют не только традиционные или «внешние» ФР ССЗ, но и наследственная предрасположенность. Генетическая наследуемость атеросклеротического

поражения сонных артерий была доказана в исследованиях А. Н. Xiang и соавт. (2002), К. Е. North и соавт. (2002), Framingham Heart Study (Фрамингемское исследование сердца, 2003), S. H. Juo и соавт. (2004), коэффициент которой составлял от 21 до 40% [13—16]. Наследуемость уровня АД по результатам метаанализа близнецовых исследований В. Wang и соавт. (2015) оценивается в среднем для систолического (54%) и диастолического (49%) АД [17]. В генетических исследованиях широко используется подход, основанный на изучении ассоциаций полиморфных вариантов генов, которые потенциально вовлечены в развитие и регуляцию звеньев патогенеза таких многофакторных ССЗ, как АГ и атеросклероз. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одной из основных нейрорегуляторных систем, участвующих в развитии сердечно-сосудистого континуума. Патологическая активация РААС посредством увеличения образования ангиотензина II и связывания с рецепторами 1-го типа приводит к артериальной вазоконстрикции, повышению секреции альдостерона, норадреналина, эндотелина-1, провоспалительных цитокинов, индукции окислительного стресса с усилением процессов перекисидации липидов и стимуляции процессов атеросклеротического поражения артерий. Гены РААС рассматриваются как наиболее значимые гены-кандидаты в развитии и прогрессировании сосудистого поражения. В проведенных генетических исследованиях доказано, что полиморфизм генов, кодирующих ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент, ренин, рецепторы 1-го и 2-го типа к ангиотензину II, альдостерон, могут оказывать влияние на уровень ангиотензина II в крови и тканях [18—20]. Поэтому актуальными остаются вопросы, касающиеся взаимосвязи полиморфизма генов РААС с факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и атеросклерозом сонных артерий, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — провести оценку влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов РААС на развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с эссенциальной АГ I—III степени. Критериями исключения являлись вторичная АГ, перенесен-

ный инфаркт миокарда или инсульт, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение III степени (ИМТ >40 кг/м²), диффузные болезни соединительной ткани, хроническая обструктивная болезнь легких. Обследование проводилось после одобрения Комитета по этике РНПЦ «Кардиология» с последующим получением добровольного согласия участников исследования.

Выполнялись клинический осмотр с изучением семейного анамнеза по АГ и ранним ССЗ, анкетирование по специально разработанному опроснику с учетом уровня физической активности пациентов, курения, характера питания (употребление свежих овощей и фруктов) с ранжированием предполагаемых ответов. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела с определением ИМТ, окружности талии (ОТ). Проводились электрокардиография и биохимическое исследование крови на определение глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Офисное АД измерялось одновременно на обеих руках трехкратно в автоматическом режиме с интервалами в 1 мин с использованием стандартных размеров манжет, соответствующих окружности плеча. Определение порога вкусовой солевой чувствительности (ПВСЧ) проводилось по методике R. Henkin путем нанесения раствора NaCl в возрастающей концентрации на переднебоковую поверхность языка. Для тестирования использовали набор из 7 разведений NaCl от 0,03125 до 2,0% с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За порог вкусовой чувствительности к соли принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал ее вкус. Высокому ПВСЧ соответствовали значения более 0,25%, среднему — 0,125—0,25%, низкому — 0,03125—0,0625%. Определение биохимических показателей крови — глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ — проводили на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполняли в режиме дуплексного сканирования на аппарате VIVID-7 (производство «General Electric») с помощью линейного датчика с частотой 10 МГц. Стандартизованное измерение толщины КИМ выполняли в области

средней трети общей сонной артерии на 1—1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке (по отношению к датчику) артерии. Толщина КИМ соответствовала расстоянию между внутренней поверхностью интимы (по отношению к просвету сосуда) и наружной поверхностью меди (по отношению к адвентиции). За утолщение КИМ принимали значения более 0,9 мм согласно совместному соглашению Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Европейского общества по АГ по неинвазивной визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки субклинического повреждения органов-мишеней у пациентов с АГ (2017). Наличие АСБ определяли при толщине КИМ более 1,5 мм и при локальном увеличении толщины на 0,5 мм (или 50%) по сравнению с толщиной КИМ рядом расположенных участков сосудов.

У пациентов с АГ выполняли генетический анализ для определения полиморфизма генов РААС — ACE (I/D), AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (C3123A), CYP11B2 (C(-344)T), REN (19-83 G/A). Из цельной венозной крови выделяли ДНК с помощью набора «NucleoSpin®Blood» («MACHEREY-NAGEL», Германия). Генотипирование проводили с применением метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. К полиморфным участкам были подобраны олигонуклеотидные праймеры, последовательности которых представлены в табл. 1.

Реакцию амплификации исследуемых локусов проводили на термоциклере AGILENT SureSycler 8800 (США) с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой. Полученные фрагменты разделяли в 2%-м агарозном геле и идентифицировали с помощью геледокументирующей системы «ChemiDoc™ MP System» (BIO-RAD, США).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Количественные величины представлены как среднее значение \bar{X} и среднее квадратичное (стандартное) отклонение SD ($\bar{X} \pm SD$). Для сравнения данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента. При распределении количественных данных, отличных от нормального, результаты представлены как медиана (ME) и межквартильный интервал [25%—75%], для сравнительного анализа использовали критерий Манна — Уитни. Распределение аллелей и генотипов анализировали с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2), при ожидаемых частотах от 5 до 9 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 — двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки влияния факторов, ассоциированных с наличием АСБ у пациентов с АГ, применяли однофакторный и многофакторный логистический бинарный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Номенклатура исследуемых локусов, последовательности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, п. н.
ACE Alu I/D	rs4646994	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC	I 597 D 319
AGT Met235Thr	rs699	F: GATGCGCACAAGGTCCTG R: CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC SfaNI	M 303 T 266
REN I9-83G>A	rs2368564	F: TGAGGTTTCGAGTCGGCCCCCT R: TGCCCAAACATGGCCACACAT-3' Mbol	G 250 A 171+79
CYP11B2 C-344T	rs1799998	F: GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R: CCTCCACCCTGTTCAGCCC HaeIII	C 203+138+126+71 T 274+138+126
AGTR1 1166A/C	rs5186	F: GAGGTTGAGTGACATGTTTCGAAAC R: CGTCATCTGTCTAATGCAAAATGT Ddel	A 253 C 155+98
AGTR2 C3123A	rs11091046	F: GGATTCAGATTTCTCTTGAA R: GCATAGGAGTATGATTTAATC AluI	C 321 A 214+107

Результаты и обсуждение

Ассоциативный анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма изучаемых генов РААС с атеросклерозом сонных артерий был проведен у 201 пациента с АГ (111 мужчин и 90 женщин), средний возраст которых составил $48,4 \pm 10,9$ года. У 71 пациента диагностировали АГ I степени, у 101 — II степени и у 29 — III степени; определили низкий дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у 2 пациентов, средний — у 55, высокий и очень высокий — у 93 и 51 пациента соответственно. Антигипертензивные препараты регулярно принимал 81 (40,8%) пациент. У 18 (9,0%) пациентов отмечалась стенокардия напряжения I или II функционального класса. При ультразвуковом исследовании наличие АСБ в сонных артериях обнаружено у 55 (27,4%) пациентов, утолщение КИМ общей сонной артерии более 0,9 мм — у 28 (13,9%) пациентов. Клинико-лабораторные показатели пациентов с АГ в зависимости от наличия АСБ сонных артерий представлены в табл. 2.

По сравнению с пациентами без атеросклеротического поражения сонных артерий пациенты с наличием АСБ были старше, чаще мужского пола, с более низкой физической активностью, недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов в пищевом рационе, более высокими величинами ИМТ, ОТ, систолического АД (САД) и глюкозы крови. У пациентов с АСБ сонных артерий также наблюдались большая длительность АГ и более редкое достижение целевого уровня диастолического АД (ДАД), в отличие от группы пациентов без АСБ. В сравниваемых группах доля пациентов без АСБ с высоким ПВСЧ составила 23,6%, с наличием АСБ — 34,2% ($\chi^2=1,248$; $p=0,265$).

В зависимости от наличия АСБ в сонных артериях проведен сравнительный анализ полиморфизма генов *ACE (I/D)*, *AGT (M235T)*, *AGTR1 (A1166C)*, *AGTR2 (C3123A)*, *CYP11B2 (C(-344)T)*, *REN (19-83 G/A)* у пациентов с АГ: в 1-ю группу были включены пациенты без АСБ, во 2-ю — с наличием АСБ (табл. 3).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с АГ в зависимости от наличия АСБ сонных артерий

Показатель	Пациенты без АСБ (n=146)	Пациенты с АСБ (n=55)
Возраст, лет	46,32±11,14	54,11±8,02**
Кол-во мужчин/женщин	72/74	39/16**
Семейный анамнез ранних ССЗ	44 (30,1%)	21 (38,2%)
Кол-во курящих пациентов	15 (10,3%)	10 (18,2%)
Кол-во бывших курильщиков	38 (26,0%)	17 (30,9%)
Кол-во пациентов с низкой физической активностью*	62 (42,5%)	32 (58,2%)**
Ожирение	50 (34,2%)	22 (40,0%)
Абдоминальное ожирение	73 (50,0%)	33 (60,0%)
Недостаточное потребление овощей*	16 (11,0%)	17 (30,9%)**
Недостаточное потребление фруктов*	16 (11,0%)	20 (36,4%)**
САД, мм. рт. ст.	141,42±7,97	148,88±17,85**
ДАД, мм. рт. ст.	92,60±12,23	95,08 ±12,04
ЧСС, уд/мин	73,85±13,22	70,87±9,16
ИМТ, кг/м ²	29,41±4,67	30,53±4,16**
ОТ, см	96,74±13,31	103,96±11,18**
ОХС, ммоль/л	5,88±1,21	5,9±1,20
ЛПНП, ммоль/л	4,08±1,15	3,84±0,85
ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,30	1,34±0,31
ТГ, ммоль/л	1,72±0,97	2,1±1,81
Глюкоза в венозной крови, ммоль/л	5,32±0,66	5,62±0,55**
Креатинин, мкмоль/л	86,77±16,51	91,49±15,57
Длительность АГ, лет	5,0 (2,5—10,0)	10,0 (4,25—15,0)**
Кол-во пациентов, достигших целевого уровня САД	74 (50,7%)	21 (38,2%)
Кол-во пациентов, достигших целевого уровня ДАД	65 (44,5%)	14 (25,5%)**
Стенокардия напряжения	13 (8,9%)	5 (9,1%)

Примечание: * — менее 1—2 раз в неделю; ** $p<0,05$.

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма генов РААС в зависимости от наличия АСБ в сонных артериях у пациентов с АГ

Ген	Генотип			Аллель	
	II	ID	DD	I	D
ACE (I/D)					
	1-я группа	35 (24,0%)	68 (46,6%)	43 (29,4%)	138 (47,3%)
2-я группа	13 (23,6%)	27 (49,1%)	15 (27,3%)	53 (48,2%)	57 (51,8%)
AGT (M235T)	MM	MT	TT	M	T
	1-я группа	29 (19,9%)	84 (57,5%)	33 (22,6%)	142 (48,6%)
2-я группа	9 (16,4%)	36 (65,4%)	10 (18,2%)	54 (49,1%)	56 (50,9%)
AGTR1 (A1166C)	AA	AC	CC	A	C
	1-я группа	77 (52,7%)	52 (35,6%)	17 (11,7%)	206 (70,5%)
2-я группа	21 (38,2%)	29 (52,7%)*	5 (9,1%)	71 (64,5%)	39 (35,5%)
AGTR2 (C3123A)	CC	CA	AA	C	A
	1-я группа	57 (39,0%)	49 (33,6%)	40 (27,4%)	163 (55,8%)
2-я группа	24 (43,6%)	17 (30,9%)	14 (25,5%)	65 (59,1%)	45 (40,9%)
CYP11B2 C(-344)T	CC	CT	TT	C	T
	1-я группа	48 (32,9%)	59 (40,4%)	39 (26,7%)	155 (53,1%)
2-я группа	14 (25,4%)	27 (49,2%)	14 (25,4%)	55 (50,0%)	55 (50,0%)
REN (19-83 G/A)	GG	GA	AA	G	A
	1-я группа	80 (54,8%)	54 (37,0%)	12 (8,2%)	214 (73,3%)
2-я группа	33 (60,0%)	19 (34,5%)	3 (5,5%)	85 (77,3%)	25 (22,7%)

*p<0,05.

Получены отличия по более частой распространенности гетерозиготного генотипа AC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у пациентов с АСБ (52,7%) по сравнению с остальными пациентами (35,6%) ($\chi^2 = 4,86$; $p = 0,028$).

Для оценки влияния изучаемых ФР, ассоциированных с наличием АСБ сонных артерий у пациентов с АГ, первоначально был выполнен однофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

Таким образом, вероятность формирования каротидных АСБ у пациентов с АГ увеличивается в возрасте старше 45 лет, у мужчин — при высоком пороге вкусовой чувствительности

к соли, повышении уровня глюкозы в крови, недостаточном потреблении свежих овощей и фруктов (менее 1—2 раз в неделю), увеличении ОТ, а также при сочетании курения с носительством мутантных гетеро- и гомозиготных генотипов СТ/ТТ полиморфизма C(-344)T гена *CYP11B2*.

Для оценки независимого вклада традиционных и генетических ФР, ассоциированных с развитием АСБ в сонных артериях у пациентов с АГ, проводили множественный бинарный регрессионный анализ. В регрессионный анализ были включены возраст, пол, курение в настоящее время и в анамнезе, уровень

Таблица 4

Параметры моделей однофакторной бинарной логистической регрессии у пациентов с АГ и наличием или отсутствием АСБ

Независимая переменная	ОШ (95 % ДИ)	Статистика Вальда (p)
ПВСЧ	8,4 (1,4—11,8)	5,1 (0,024)
Возраст старше 45 лет	4,1 (1,9—9,1)	12,5 (<0,001)
Мужской пол	2,5 (1,3—4,8)	6,8 (0,009)
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	2,5 (1,4—4,5)	9,8 (0,002)
Недостаточное употребление свежих фруктов	2,2 (1,2—3,8)	7,4 (0,006)
Недостаточное употребление свежих овощей	2,0 (1,1—3,6)	4,8 (0,029)
Генотип СТ/ТТ гена <i>CYP11B2</i> (C(-344)T) в сочетании с курением	2,1 (1,1—4,1)	4,5 (0,035)
ОТ, см	1,2 (1,1—1,3)	11,1 (0,001)

физической активности, ПБСЧ, ежедневное употребление свежих фруктов и овощей, ИМТ, ОТ, длительность и степень АГ, уровни САД и ДАД, содержание в крови глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, достижение целевого уровня САД и ДАД, носительство мутантных аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма генов РААС. В результате метода прямого пошагового включения переменных получена итоговая модель с независимыми ФР, влияющими на повышение вероятности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с АГ (табл. 5).

Таким образом, в окончательную регрессионную модель наряду с возрастом и генетическим полиморфизмом *CYP11B2* (С(-344)Т) вошли 3 потенциально модифицируемых ФР (курение, недостаточное употребление свежих фруктов, содержание глюкозы в крови), которые повышали шанс развития АСБ сонных артерий у пациентов с АГ.

Полученные данные о влиянии независимых традиционных и генетических ФР на вероятность формирования АСБ сонных артерий у пациентов с АГ позволили безошибочно классифицировать 78% таких пациентов с чувствительностью 75% и специфичностью 80%.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов РААС, влияющих на развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ. Возраст старше 45 лет, мужской пол, увеличение ОТ, недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, высокий порог солевой чувствительности, повышение содержания глюкозы в крови и полиморфизм С(-344)Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* в сочетании с курением были ассоциированы с атеросклеротическим поражением сонных артерий у пациентов с АГ. При этом независимыми факторами, увеличивающими вероятность появления каротидных АСБ

в указанной группе пациентов, являлись возраст старше 45 лет, сочетание курения с носительством мутантных гетеро- и гомозиготных генотипов СТ/ТТ полиморфизма С(-344)Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, недостаточное потребление свежих фруктов и повышение содержания глюкозы в крови. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие включения в исследование пациентов с сахарным диабетом, более высокое содержание глюкозы в крови, но в пределах нормативных значений, было ассоциировано с наличием АСБ в сонных артериях при АГ.

Атеросклероз и АГ — это два взаимно потенцирующих друг друга заболевания, поскольку существуют схожие патогенетические механизмы их развития и прогрессирования. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. В атерогенез вовлекается целый комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови, биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока, что характерно и для АГ. Длительное время атеросклеротический процесс протекает бессимптомно, однако затем наряду с АГ приводит к таким осложнениям, как инфаркт миокарда, стенокардия, мозговой инсульт, хроническая цереброваскулярная недостаточность, а также к внезапной смерти. Выявление АСБ в сонных артериях является безусловным подтверждением субклинического атеросклероза у бессимптомного пациента и указывает на высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений без использования референсных (стратификационных) таблиц [7, 11, 12]. В крупном метаанализе популяционных исследований было выявлено, что возраст, мужской пол, курение, АГ и сахарный диабет

Таблица 5

Показатели многофакторной модели бинарной логистической регрессии у пациентов с АГ и наличием или отсутствием каротидных АСБ

Независимая переменная	Коэффициент регрессии	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст старше 45 лет	3,84±1,07	11,8 (5,8—17,3)	<0,001
Генотип СТ/ТТ гена <i>CYP11B2</i> (С(-344)Т) в сочетании с курением	2,90±1,01	9,7 (2,5—15,7)	0,004
Недостаточное употребление свежих фруктов	2,10±0,68	9,1 (2,4—33,3)	0,001
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	1,17±0,51	3,2 (1,2—8,7)	0,022
Константа	-9,19±3,34	—	0,006

являются основными ФР атеросклеротического поражения сонных артерий [8]. При этом увеличение возраста на каждые 10 лет повышало риск развития АСБ сонных артерий в 1,79 раза, принадлежность к мужскому полу — в 1,8 раза, курение — в 1,7 раза, курение в анамнезе — в 1,58 раза, наличие АГ — в 1,75, сахарного диабета — в 1,45 раза.

В результате проведенного нами исследования получен синергичный эффект взаимодействия курения (в настоящее время и в анамнезе) и полиморфизма C(-344)Т гена *CYP11B2*, оказывающих влияние на появление АСБ у пациентов с АГ, при отсутствии статистически значимого влияния каждого из факторов в отдельности. Известно, что курение является одним из главных факторов риска ССЗ, и воздействие сигаретного дыма играет многообразную роль в вазомоторной дисфункции, воспалении, окислительном стрессе и модификации липидов, которые являются неотъемлемыми компонентами для инициации и прогрессирования атеросклероза [21—22]. Проспективное многоцентровое исследование J. Ruijun и соавт. (2017) показало, что курение повышало риск развития стеноза экстракраниальных артерий на 47% и каждый год курения увеличивал этот риск на 1,1% [23].

Ген альдостеронсинтазы, расположенный на 8-й хромосоме (8q22), кодирует выработку альдостерона в клетках коркового слоя надпочечников. Альдостерон является одним из основных гормонов интегральной регуляции АД и обеспечивает гомеостаз натрия, калия и воды, а также способствует развитию гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, фиброза артерий и миокарда. Проведенные исследования показали, что альдостерон не только влияет на уровень АД, тем самым увеличивая гемодинамическую нагрузку на артериальную стенку, но также участвует в патогенезе атеросклероза, потенцируя процессы локального воспаления в эндотелии посредством генерации активных форм кислорода под действием NADPH-оксидазы [24—25]. Помимо того, по механизму обратной связи альдостерон активирует РААС и увеличивает количество рецепторов АТ II 1-го типа в органах и тканях сердечно-сосудистой системы. При полиморфизме C(-344)Т гена *CYP11B2* происходит замена нуклеотида цитозина на тимин в позиции -344-й п. н. от участка иници-

ации транскрипции в его промоторной области. В проведенных ранее исследованиях было доказано, что носительство мутантного аллеля Т полиморфизма C(-344)Т гена *CYP11B2* взаимосвязано с увеличением предрасположенности к таким ССЗ, как АГ и инфаркт миокарда [26—30]. По результатам метаанализа с включением 19 генетических исследований было получено снижение риска развития АГ на 17% у индивидуумов с наличием генотипа СС гена *CYP11B2* (C(-344)Т) в сравнении с мутантным генотипом ТТ [30]. В ранее опубликованном нами исследовании было показано, что носительство аллеля Т полиморфизма C(-344)Т гена *CYP11B2* и аллеля Т полиморфизма М235Т гена *AGT* ассоциировано с увеличением вероятности развития АГ у женщин в возрасте до 45 лет [31]. В исследовании *in vivo* после каротидной эндартерэктомии была получена тесная взаимосвязь полиморфизма C(-344)Т гена *CYP11B2* с размером АСБ, уровнем матриксной металлопротеиназы-9 и индексом апоптоза [32].

В выполненном исследовании оценивали пищевые привычки и рацион питания у пациентов с АГ. Повышение порога вкусовой солевосприимчивости, косвенно свидетельствующее об увеличенном количестве потребляемой соли, было ассоциировано с наличием АСБ сонных артерий в обследуемой группе пациентов. Полученную взаимосвязь можно объяснить не только повышением АД и усилением гемодинамической нагрузки на стенку сосуда с последующим компенсаторным ее утолщением. Доказано, что независимо от АД высокий уровень потребления соли повышает сосудистую жесткость, приводит к сужению резистивных артерий за счет их гипертрофии посредством усиления трофических реакций на ангиотензин II, вазопрессин и другие факторы роста [33]. В популяционных исследованиях SAVE, The Korean Multi-Rural Communities Cohort получена ассоциация повышения потребления соли с увеличением КИМ сонных артерий [34, 35]. По данным проведенного нами однофакторного регрессионного анализа недостаточное количество в пищевом рационе овощей и фруктов повышало вероятность развития каротидных АСБ в 2,1—2,2 раза у пациентов с АГ, что является важным аспектом модификации традиционных ФР. По данным исследований Lyon Diet Heart Study, Women's Health Initiative Randomized

Controlled Dietary Modification Trial, доказано, что увеличение потребления фруктов и овощей влияло на снижение сердечно-сосудистого риска [36, 37]. Потребление более 3 порций фруктов и овощей в день было ассоциировано со снижением риска ССЗ на 27% по сравнению с потреблением менее 1 порции в день. Особенно заметный эффект давало потребление зеленых листовых овощей и фруктов с высоким содержанием каротина и витамина С. На основе этих данных, а также результатов исследования DASH, разработаны рекомендации употреблять в пищу не менее 5 порций овощей и фруктов в день с целью снижения сердечно-сосудистого риска [38]. Следовательно, для профилактики ССЗ с точки зрения коррекции рациона питания актуальными являются меры, направленные на снижение количества соли и увеличение потребления свежих фруктов и овощей, поскольку, по данным национального исследования STEPS, среднесуточное количество потребления соли у белорусов в 2 раза (10,6 г) превышает рекомендуемый уровень (менее 5 г) и более 70% населения употребляют недостаточное количество овощей и фруктов (менее 5 порций в день) [6].

Полученные результаты клинико-генетического исследования могут быть использованы для проведения персонализированных профилактических вмешательств с целью снижения вероятности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с АГ.

Таким образом, в проведенном исследовании получен синергичный эффект взаимодействия курения и полиморфизма С(-344)Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, оказывающих влияние на атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов с АГ. Независимыми факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциированными с АСБ сонных артерий, также являлись возраст, недостаточное потребление свежих фруктов в рационе питания и повышение содержания глюкозы в крови.

Контактная информация:

Павлова Ольга Степановна — к. м. н., доцент, зав. лабораторией артериальной гипертензии. Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Ул. Р. Люксембург, 110Б, 220036, г. Минск. Сл. тел. +375 17 227-12-06.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Г. М., О. С. П.
Сбор и обработка материала: О. С. П., Н. В. З., О. А. Б., С. Э. О.
Написание текста: О. С. П., О. А. Б., С. Э. О.
Редактирование: А. Г. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Agostino R. B., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743—53.
2. 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.
3. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(25): 2935—59.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937—52.
5. O'Donnell M. J., Chin S. L., Rangarajan S. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761—75.
6. Prevalence of risk factors of noninfectious diseases in Republic of Belarus STEPS 2016. Report on results of World Health Organization. 2017; 247 p.
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021—104.
8. Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis and modelling study. *Lancet Glob. Health*. 2020; 8(5): 721—9.
9. Wattanakit K., Folsom A. R., Nieto F. J. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart J.* 2005; 149(4): 606—12.
10. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T. W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 883—91.
11. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315—81.
12. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111—88.
13. Xiang A. H., Azen S. P., Buchanan T. A. et al. Heritability of subclinical atherosclerosis in Latino families ascertained through a hypertensive parent. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 843—48.
14. North K. E., MacCluer J. W., Devereux R. B. et al. Heritability of carotid artery structure and function: the Strong Heart Family Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22:1698—703.
15. Juo S. H., Lin H. F., Rundek T. et al. Genetic and environmental contributions to carotid intima—media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke*. 2004; 35(10): 2243—7.
16. Fox C. S., Polak J. F., Chazaro I. et al. Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2003; 34: 397—401.
17. Wang B., Liao C., Zhou B. et al. Genetic contribution to the variance of blood pressure and heart rate: a systematic

- review and meta-regression of twin studies. *Twin Res. Hum. Genet.* 2015; 18(2): 158—70.
18. Sethi A. A., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(7): 1269—75.
19. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(2): 241—6.
20. Davies E., Holloway C. D., Ingram M. C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension.* 1999; 33(2): 703—7.
21. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat. Med.* 2011; 17: 1410—22.
22. Starke R. M., Ali M. S., Jabbour P. M. et al. Cigarette smoke modulates vascular smooth muscle phenotype: implications for carotid and cerebrovascular disease. *PLOS One.* 2013; 8(8): 1—13.
23. Ruijun J., Yuesong P., Hongyi Y. et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. On behalf of The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study investigators. *BMC Neurol.* 2017; 17: 120.
24. Kenji O., Kiminori Y., Kenichi S. et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) C-344T polymorphism affects the association of age-related changes of the serum C-reactive protein. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 326—30.
25. Kotlyar E., Vita J. A., Winter M. R. et al. The relationship between aldosterone, oxidative stress and inflammation in chronic, stable human heart failure. *J. Card. Fail.* 2006; 12: 122—7.
26. Kumar N. N., Benjafield A. V., Lin R. C. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. *Hypertension.* 2003; 21(7): 1331—7.
27. Cheng X., Xu G. Association between aldosterone synthase CYP11B2 polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2): 128—40.
28. Vamsi U. M., Swapna N., Padma G. et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016; 38(8): 659—65.
29. Li W., Liu C. The -344C/T polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese. *J. Renin Angiotens. Aldosterone Syst.* 2014; 15(2): 150—5.
30. Sookoian S., Gianotti T. F., Gonzalez C. D., Pirola C. J. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2007; 25(1): 5—13.
31. Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В. и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2016; 22(3): 253—62. [Pavlova O. S., Ogurtsova S. E., Gorbat T. V. i dr. Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterialnaya gipertenziya.* 2016; 22(3): 253—62. (in Russian)]
32. Sharma R., Katz J. Preliminary studies on human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism, matrix metalloprotease-9, apoptosis and carotid atherosclerosis plaque size by proton magnetic resonance imaging. *J. Renin. Angiotens. Aldosterone Syst.* 2010; 11(3): 198—204.
33. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E. et al. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 679—715.
34. Njoroge J. N., Khoudary S. R., Fried L. F. et al. High urinary sodium is associated with increased carotid intima-media thickness in normotensive overweight and obese adults. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(1): 70—6.
35. Jung S., Kim M. K., Shin J. et al. High sodium intake and sodium to potassium ratio may be linked to subsequent increase in vascular damage in adults aged 40 years and older: The Korean Multi-Rural Communities Cohort (MRCohort). *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(4): 1659—71.
36. Lorigeril M., Salen P., Martin J. L. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779—85.
37. Howard B. V., Van H. L., Hsia J. et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006; 295(6): 655—66.
38. Salehi-Abargouei A., Maghsoudi Z., Shirani F., Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases — incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition.* 2013; 29: 611—8.

Поступила 27.07.2020.

Принята к печати 05.08.2020.



А. Р. ПЛОЦКИ

ДАДАТКОВАЯ АДУКАЦЫЯ ДАРОСЛЫХ У ГАЛІНЕ МЕДЫЦЫНЫ

Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Беларусь

Разглядаецца актуальнасць дадатковай адукацыі медыцынскіх работнікаў, аналізуецца досвед і праблемы, якія ўзніклі падчас рэалізацыі адукацыйных праграм павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі, і прапануюцца магчымыя шляхі іх вырашэння.

Ключавыя словы: *вышэйшая адукацыя, дадатковая адукацыя дарослых, ахова здароўя, павышэнне кваліфікацыі і перападрыхтоўка, адукацыйны працэс, андрагогіка.*

The article considers the relevance of additional education of medical workers, analyzes the experience and problems have arisen during the implementation of educational programs for advanced training and retraining and suggests possible solutions.

Key words: *higher education, additional education for adults, health care, advanced training and retraining, educational process, andragogy.*

HEALTHCARE. 2021; 1: 21—23.

ADDITIONAL EDUCATION FOR ADULTS IN MEDICINE

A. R. Plotski

Дадатковая адукацыя дарослых — неабходны кампанент бесперапыннай адукацыі любога спецыяліста. І калі для атрымання базавай вышэйшай адукацыі ў розных сферах патрабуецца каля 5 гадоў, то далейшае прафесійнае ўдасканаленне неабходна на працягу ўсяго жыцця.

Дадатковай адукацыі дарослых — і галіна медыцыны не выключэнне — уласціва некалькі асаблівасцяў, што адрозніваюць яе ад базавай адукацыі і забяспечваюцца пэўнымі функцыямі [1]. Прафесійны рост і развіццё пасля атрымання вышэйшай медыцынскай адукацыі забяспечваецца функцыяй дапаўнення. Функцыя кампенсацыі прадугледжвае авалоданне спецыялістамі інфармацыяй і практычнымі ўменнямі, якімі яны не былі забяспечаны ў працэсе атрымання базавай адукацыі. Функцыя карэкцыі накіравана на выпраўленне і нават разбурэнне ўстойлівых стэрэатыпаў у прафесійнай дзейнасці, што асабліва яскрава можа праяўляцца ў медыцынскіх работнікаў, якія маюць значны працоўны стаж і непакісныя традыцыйныя прыёмы дыягностыкі і лячэння, што ўваходзяць у супярэчнасць з сучаснымі дынамічна пераменлівымі патрабаваннямі. Але, бадай, асноўнай у дадатковай адукацыі дарослых з'яўляецца функцыя апярэджвання. З тае нагоды, што значная частка інфармацыі мае тэндэнцыю да страты актуальнасці, а аб'ём медыцынскіх ведаў няспынна падвойваецца ледзь не кожныя 5 гадоў, веды і кампетэнцыі спецыялістаў могуць адлюстроўваць той стан медыцыны, які быў сучасны ў момант атрымання імі вышэйшай адукацыі. Таму для дадатковай адукацыі надзвычай неабходна пэўная гнуткасць, што даз-

воліць аператыўна рэагаваць на патрэбы ў галіне практычнай аховы здароўя.

Дадатковая адукацыя дарослых, нават зыходзячы з назвы, працягвае вышэйшую адукацыю. Цесная ўзаемасувязь асноўнай і дадатковай адукацыі можа арганічна развівацца ў межах адной установы адукацыі, гістарычным прыкладам чаго можа быць арганізацыя з 1925 г. курсаў для ўрачоў на медыцынскім факультэце пры Беларускам дзяржаўным універсітэце, якія існавалі да моманту стварэння Беларускага дзяржаўнага інстытута ўдасканалення ўрачэй.

Факультэт павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі ў Гродзенскім дзяржаўным медыцынскім універсітэце функцыянуе з 2017 г. З 12 праграм дадатковай адукацыі дарослых, якія вызначае Кодэкс Рэспублікі Беларусь аб адукацыі, на факультэце рэалізуюцца праграмы павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі кіруючых работнікаў і спецыялістаў з вышэйшай адукацыяй [2]. Паступовае назапашванне вопыту ажыццяўлення адукацыйнага працэсу павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі выклікала некалькі пытанняў, якія патрабавалі абмеркавання.

Дадатковая адукацыя ў медыцынскай галіне пры першапачатковай сваёй перспектывнасці мае шэраг супярэчнасцяў. Гэта відавочна прасочваецца, па-першае, паміж умовамі, у якіх ажыццяўляецца дадатковая адукацыя, і ўмовамі, у якіх спецыялісты будуць карыстацца атрыманымі ведамі. Да прыкладу, магчымасць навучання эндаскапічным тэхналогіям у хірургіі будзе актыўна падтрымлівацца тымі спецыялістамі, якія плануюць выкарыстоўваць іх у сваёй дзейнасці, для ўрача ж, які працуе ва ўстанове аховы здароўя, дзе адсутнічае такое абсталяванне, курсы павышэння кваліфікацыі

будуць пазнавальнымі, але, на жаль, дарэмнымі. Такім чынам, супярэчнасць паміж развіццём тэхналогій у медыцыне і аснашчанасцю медыцынскіх устаноў стрымлівае «адукацыйны парыў» універсітэтаў.

Па-другое, сістэма накіравання спецыялістаў на павышэнне кваліфікацыі, якая існуе ў цяперашні час, узгоднена з працэдурай атрымання і пацвярджэння кваліфікацыйных катэгорый. Для гэтага спецыялісту, каб захаваць свой фінансавы дабрабыт, «жыццёва» неабходна кожныя пяць гадоў засвоіць адукацыйную праграму. Некаторым гэты працэс павышэння кваліфікацыі можа нагадваць нейкую павіннасць. Цікавае даследаванне было здзейснена ў Расійскай Федэрацыі, у якім выявілася, што больш за 70% медыцынскіх работнікаў не лічаць неабходным праходзіць курсы павышэння кваліфікацыі кожныя пяць гадоў і тлумачаць гэты факт фармальным падыходам, а ў дадатак — змест адукацыйных праграм не адпавядае запытам практыкі [3]. І ў гэтай сувязі неабходна ўзгадаць пра медыкаў і выкладчыкаў, якія самастойна ўдзельнічаюць у адукацыйных канферэнцыях і нават праходзяць працяглыя курсы павышэння кваліфікацыі за мяжой, што, аднак, ніякім чынам не ўлічваецца ў аспекце пацвярджэння кваліфікацыйных катэгорый. (Парадоксам можна лічыць накіраванне прафесара на курсы павышэння кваліфікацыі з мэтай пацвярджэння яго ўрачэбнай катэгорыі). На жаль, розная сістэма ўліку адукацыйных працэдур не дазваляе нашым медыцынскім работнікам не толькі актыўна наведваць сусветныя адукацыйныя форумы, але і актыўна запрашаць замежных спецыялістаў, падрываючы тым самым аўтарытэт нашых устаноў адукацыі.

Па-трэцяе, пасля ўзнікнення факультэта ў прафесарска-выкладчыцкага складу з'явілася новая асаблівасць працы — неабходнасць спалучэння заняткаў як са студэнтамі, так і са слухачамі. Гэта не адно і тое ж, як педыятрыя не паменшаная тэрапія. Вядома, што адной з умоў якаснай арганізацыі дадатковай адукацыі з'яўляецца наяўнасць спецыялістаў, якія валодаюць тэхналогіямі адукацыі дарослых [4]. Дарослыя ўжо маюць жыццёвы досвед, веды і перакананні, засяроджваюцца на найбольш карысных для іх аспектах навучання, патрабуюць уліку індывідуальных і ўзроставых адрозненняў. Менавіта тэхналогіям адукацыі дарослых займаецца андрагогіка. Да праблем ў сістэме дадатковай адукацыі дарослых можна аднесці неадпаведнасць паміж андрагагічным характарам навучання і вучэбнымі праграмамі, распрацаванымі на педагогічных прынцыпах, паміж адукацыйнымі патрэбнасцямі слухачоў, аб'ёмам, складанасцю новых ведаў і абмежаванымі ўзроставымі магчымасцямі іх засваення. Выкладчык, які працуе са слухачамі, павінен умець матываваць да самастойнага набыцця новых ведаў, а таксама мець жаданне падзяліцца сваімі ведамі і вопытам. Такім чынам, праводзіць заняткі са слухачамі павінны выкладчыкі, якія маюць вялікі вопыт практычнай працы і заслужана карыстаюцца аўтарытэ-

там. У цяперашні час атрымаць сучасную медыцынскую інфармацыю не складае ніякіх праблем, аднак інфармацыя — гэта яшчэ не веды. Паўстае пытанне: што з атрыманай інфармацыяй рабіць і чаму верыць, асабліва ва ўмовах інфармацыйнай перанасычанасці і нізкай якасці навуковых публікацый, на фоне актыўнасці фармацэўтычных кампаній і неабходнасці працаваць у адпаведнасці з клінічнымі пратаколамі, рэкамендацыямі, алгарытмамі? І калі паўстагоддзя таму выкладчык сапраўды павінен быў узбагаціць курсантаў інфармацыяй, то цяпер, бадай што, прааналізаваць яе і давесці рацыянальныя метады лячэння і дыягностыкі, адыгрываючы ролю своеасаблівага эксперта [3]. Таму выкладчык-андрагог у большай ступені дапамагае вучыцца, але вучыць андрагогіцы, мабыць, таксама неабходна.

Па-чацвёртае, у сучасных умовах вельмі істотна атрымаць дадатковую адукацыю, засвоішы максімальны аб'ём ведаў з мінімальнымі выдаткамі часу. Асноўны недахоп сістэмы акадэмічнай адукацыі — працягласць навучання, вялікі аб'ём тэарэтычных ведаў пры мінімуме практычных навыкаў, што ўскладняе прафесійную адаптацыю. Умовы рэалізацыі адукацыйных праграм дадатковай адукацыі дарослых значна адрозніваюцца ад умоў рэалізацыі адукацыйных праграм вышэйшай адукацыі неабходнасцю аператыўна рэагаваць на запыты практычнай аховы здароўя. Інакш кажучы, у сістэме дадатковай адукацыі дарослых не павінна быць інерцыйнасці. У гэтай сувязі мэтазгодна звярнуць увагу на пэўныя аспекты заканадаўства. Факультэт павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі ствараецца пры сярэднегадавой колькасці слухачоў, што перавышае 100 чалавек. Звычайная матэматыка дэманструе, што калі займацца рэалізацыяй адукацыйных праграм павышэння кваліфікацыі працягласцю 80 гадз. (2 тыдні), то для выканання «прагнознага» паказчыка неабходна 2400 слухачоў, а пры працягласці навучання толькі тыдзень — 4800 (у цяперашні час ва ўніверсітэце навучаецца каля 4000 студэнтаў). Паўстае лагічнае пытанне: мы знаходзімся ў пагоні за лічбамі (устаноўленымі, дарэчы, у 1970-я гг.) ці спрабуем дасягнуць усіх тых крытэрыяў, якія адрозніваюць дадатковую адукацыю дарослых ад класічнай акадэмічнай базавай адукацыі? Наўрад ці цыкл павышэння кваліфікацыі працягласцю 1 месяц (160 гадз.) будзе вызначацца абсалютнай навізнай, дынамічнасцю і інавацыйнасцю. Да таго ж адсутнасць работніка ў арганізацыі аховы здароўя 4 тыдні не найлепшым чынам адб'еца на яе функцыянаванні. На «дапамогу» ў гэтай сітуацыі можа прыйсці дыстанцыйнае навучанне, якое нівеліруе неабходнасць доўгатэрміновага адцягвання ад працы, але для такой дзейнасці павінна быць адэкватная юрыдычная база, пачынаючы ад залічэння на курс да атрымання пасведчання аб павышэнні кваліфікацыі і аплаты працы выкладчыка [5].

Таму, калі расстаўляць акцэнт на якасці дадатковай адукацыі, то, магчыма, мае сэнс знізіць неабходную сярэднегадавую колькасць слухачоў на факультэце для

ўніверсітэтаў, якія займаюцца яшчэ і базавай медыцынскай адукацыяй. У гэтай жа сувязі паўстае праблема стварэння і функцыянавання ва ўніверсітэце асобных кафедраў, якія рэалізуюць праграмы дадатковай адукацыі дарослых з усімі ліцэнзійнымі патрабаваннямі да іх і неабходнасцю ўлічваць вышэйназваныя аспекты андрагогікі. Нарэшце, праблемы існуюць пры планаванні і размеркаванні вучэбнай нагрукі. Трэба пагадзіцца, што заняткі са студэнтамі кардынальна адрозніваюцца ад заняткаў са слухачамі і па зместу, і па эмацыйнаму напалу. Мажліва, неабходна абмеркаваць пытанне пра ўзровень педагагічнай нагрукі, бо пры «студэнцкім» падыходзе да прафесарска-выкладчыцкага складу матывацыя «андрагогаў» наўрад ці будзе паспяховай.

Праблему авалодання практычнымі навыкамі ў сістэме як базавай, так і дадатковай адукацыі дарослых можа ў пэўнай ступені вырашыць выкарыстанне сімуляцыйнага абсталявання. Аднак пры ўсіх яго перавагах (адсутнасць рызыкі для пацыента, магчымасць неаднаразовых паўтарэнняў, трэнінг у зручны час, вызваленне выкладчыка і інш.), гэта ўсяго толькі дадатковы метады навучання. Недахопам яго з'яўляецца высокі кошт — кожны больш складаны ўзровень сімуляцыйнага абсталявання (візуальны, тактыльны, рэактыўны, аўтаматызаваны, апаратыўны, інтэрактыўны, інтэраваны) павялічвае выдаткі на набыццё і яго абслугоўванне ў тры разы. Нарэшце, медыцынская адукацыя немагчыма без доступу да вопыту і ведаў лепшых практыкаў, і ніякія сімулятары цалкам не заменіць клінічных разбораў і зносін з калегамі.

Такім чынам, дадатковая медыцынская адукацыя дарослых і структуры, якія яе рэалізуюць, павінны ўяўляць сабой дынамічныя сістэмы, што дазваляць аператыўна рэагаваць на запыты практычнай аховы здароўя, прапаноўваючы актуальныя і разнастайныя па зместу і форме адукацыйныя праграмы. Для перспектыўнай працы факультэтаў павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі ў медыцынскай сферы неабходна вырашыць шэраг заканадаўчых пытанняў, звязаных з колькасцю навучэнцаў і вучэбнай нагрукі на прафесарска-выкладчыцкі склад.

Кантактная інфармацыя:

Плоцкі Андрэй Раманавіч — к. м. н., дацэнт, дэкан факультэта павышэння кваліфікацыі і перападрыхтоўкі.
Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт.
Вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна.
Сл. тэл. +375 252 68-58-16.

Канфлікт інтарэсаў адсутнічае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тригубова Л. А. Дополнительное образование взрослых и высшее образование: пути взаимодействия. *Высшая школа*. 2016; 1: 20—2. [Trigubova L. A. Additional education of adults and higher education: ways of interaction. *Vysheyshaya shkola*. 2016; 1: 20—2. (in Russian)]
2. Кодекс Республики Беларусь об образовании. Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. Минск, 2012. [Education Code of the Republic of Belarus. *Natsionalny tsentr pravovoy informatsii Respubliki Belarus*. Minsk, 2012. (in Russian)]
3. Ветшева Н. Н., Трофименко И. А., Морозов С. П. и др. Повышение качества медицинской помощи за счет усовершенствования системы непрерывного медицинского образования. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2017; 2—3: 60—8. [Vetsheva N. N., Trofimenko I. A., Morozov S. P. i dr. Improving the quality of medical care by enhancement the system of continuing medical education. *Meditinskoe obrazovanie i professionalnoe razvitie*. 2017; 2—3: 60—8. (in Russian)]
4. Змеев С. Ю. *Андрагогика: основы теории и технологии обучения взрослых: монография*. Москва: ПЕР СЭ; 2007. 272 с. [Zmeev S. Yu. *Andragogy: fundamentals of the theory and technology of adult education: monografiya*. Moscow: PER SE; 2007. 272 s. (in Russian)]
5. Крутий И. А., Шестак Н. В. Готовность профессорско-преподавательского состава медицинских образовательных организаций к использованию дистанционных образовательных технологий. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2017; 4: 35—41. [Krutiy I. A., Shestak N. V. Willingness of the teaching staff of medical educational organizations to the use of distance learning technologies. *Meditinskoe obrazovanie i professionalnoe razvitie*. 2017; 4: 35—41. (in Russian)]

Паступіла 22.04.2019.

Прынята да друку 08.10.2020.



Л. Б. ПАРХОМЕНКО

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлены современные рекомендации по профилактике и лечению мукозита у онкологических пациентов. Подробно описаны наиболее эффективные препараты и мероприятия по профилактике развития мукозита, подтвержденные в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. Отражены сведения о мерах профилактики с сомнительной эффективностью. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению ранних лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки.

Ключевые слова: рак органов головы и шеи, лучевая терапия, мукозит, профилактика и лечение лучевых реакций.

The recent modern recommendations for the prevention and treatment of mucositis in cancer patients are presented. The most effective drugs and measures to prevent the mucositis development confirmed in clinical trials with a high level of evidence are described in detail. Information on preventive measures with dubious effectiveness is reflected. Modern approaches to prevention and treatment of early radiation acute toxicity of the oral cavity and pharynx are discussed.

Key words: head and neck cancer, radiotherapy, mucositis, prevention and treatment of radiation acute toxicity.

HEALTHCARE. 2021; 1: 24—32.

PREVENTION AND TREATMENT OF MUCOSITIS UNDER RADIOTHERAPY OF HEAD AND NECK CANCER

L. B. Parkhomenko

Современная лучевая терапия (ЛТ) у онкологических пациентов позволяет с высокой точностью подвести дозу ионизирующего излучения к опухоли, уменьшив лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани. Однако при некоторых локализациях рака существует необходимость обрабатывать большие объемы субклинического распространения опухоли, куда попадают ткани и органы с толерантной дозой намного ниже запланированной. Например, у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, языка, глотки и гортани кроме облучения опухоли обязательным является облучение регионарных лимфоузлов шеи. Кроме того, для улучшения контроля над опухолью, снижения частоты рецидивов и увеличения выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи (ОГШ) применяют нетрадиционные режимы фракционирования лучевой терапии (гиперфракционирование, ускоренное фракционирование), а при местнораспространенной форме на ее фоне осуществляют введение химиопрепаратов. Такие агрессивные режимы облучения и одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) приводят к развитию ранних лучевых реакций в нормальных тка-

нях и органах, попадающих в зону облучения. К сожалению, частота возникновения тяжелых лучевых повреждений нормальных тканей, в первую очередь слизистой оболочки полости рта (СОПР) и глотки, остается на достаточно высоком уровне. В этой зоне мукозит является наиболее распространенной и тяжелой дозозависимой реакцией, которая может привести к значительному снижению качества жизни пациентов, уже страдающих от физического и психологического истощения [1]. Радиоиндуцированный мукозит III—IV степени встречался у 56% пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, получавших ЛТ. При тяжелом мукозите требуется применение парентерального питания, анальгетиков и антибиотиков, наложение гастростомы для кормления. Около 15% пациентов необходимо госпитализировать и лечить в условиях отделения интенсивной терапии [1]. Это сказывается на экономической составляющей, так как лечение тяжелого мукозита требует значительных дополнительных расходов, приводит к длительной госпитализации, необходимости парентерального питания, лечению сильной боли, инфекции и сепсиса. Кроме того, мукозит может прогрессировать до угрожающего жизни

состояния пациента и приводить к повышению риска смерти.

Лучевые реакции СОПР в виде повреждения как самой слизистой оболочки, так и подлежащих тканей длются от 7 до 98 сут, клинические проявления нарушения целостности слизистой оболочки отмечаются через 5—15 сут после начала ЛТ [2]. Мукозит с выраженными повреждениями СОПР является фактором, ограничивающим дозу как для химиотерапии (ХТ), так и для ЛТ опухолей ОГШ, оказывает существенное влияние на успешный исход консервативного противоракового лечения. Для снижения тяжести мукозита приходится прерывать специальное лечение или менять фракционирование дозы излучения. Из-за выраженной острой токсичности у 35% пациентов снижается суммарная доза облучения или ЛТ прекращается на меньшей, чем запланировано, дозе. Все это негативно влияет на эффективность лечения и прогноз заболевания у пациентов, страдающих раком ОГШ [3].

Анализ данных литературы показал, что еще с прошлого века в многочисленных клинических исследованиях для профилактики и лечения оральных мукозитов (ОМ) применялись различные фармакологические и нефармакологические агенты. Одним из путей снижения числа и тяжести лучевых реакций являлось создание гипоксии с целью защиты нормальных тканей. Было установлено, что вдыхание обедненных кислородом газовых смесей (например, смеси, содержащей 10% кислорода) позволяет добиться преимущественной защиты нормальных тканей. Снижается тяжесть побочных эффектов ЛТ и при создании гипоксии посредством перитуморального внутритканевого введения вазоактивных веществ [4].

Эта тема и сейчас остается популярной в области поддерживающей терапии при специальном лечении рака [5]. Однако до последнего времени не установлены агенты, действительно влияющие на одну из 5 фаз патогенеза мукозита для его профилактики или лечения. Получены некоторые положительные результаты, но значимых доказательств высокой эффективности каких-либо агентов в профилактике ОМ нет.

Для определения наиболее эффективных средств лечения мукозита в 1998 г. создана исследовательская группа по мукозиту MASCC/ISOO (Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке/Международное

общество оральной онкологии), которая уже в начале этого века опубликовала первое научно обоснованное руководство по клиническому лечению мукозита с последующим периодическим пересмотром с учетом появившихся новых данных [6]. Последнее обновление этих методических рекомендаций было опубликовано в 2013 г. и суммировано в 2014 г. [7].

В данном руководстве из множества клинических исследований, описанных в мировой литературе, были выбраны и рекомендованы только те вмешательства, которые подтверждены I или II уровнем доказательности (только в рандомизированных контролируемых исследованиях или для доказательств более низкого уровня, но при наличии последовательных данных многочисленных исследований и когда группа экспертов достигла консенсуса в интерпретации этих данных). MASCC/ISOO рекомендует или предлагает в зависимости от уровня доказательности мероприятия для профилактики или лечения мукозита полости рта в определенных группах пациентов.

Направленные на мукозит полости рта стратегии включают профилактические и лечебные мероприятия.

Профилактика мукозита полости рта

Ранее в онкологической практике очень мало внимания уделялось санации и гигиене полости рта. Поддержание чистоты полости рта считается важным, однако доказательств роли гигиены полости рта в профилактике или лечении орального мукозита недостаточно. Механизмы, с помощью которых различные способы ухода за полостью рта могут напрямую влиять на патогенез ОМ, неясны [8]. Более вероятно, что они могут создать определенную среду в полости рта, которая уменьшит или будет препятствовать развитию локальной инфекции и дальнейших неблагоприятных последствий ОМ. Однако существуют данные о том, что при ЛТ в режиме гиперфракционирования, одновременной ХЛТ или ЛТ в сочетании с таргетными препаратами из-за высокого риска развития тяжелых мукозитов поддержание хорошего ухода за полостью рта является основной профилактической мерой [4]. По мировым источникам литературы, самые последние подходы к профилактике мукозитов полости рта включают в себя следующие мероприятия.

Гигиена полости рта. Установлено, что хорошая гигиена полости рта является одним

из наиболее эффективных способов снижения риска развития радиоиндуцируемого ОМ, а также минимизации его прогрессирования [9]. Плохая гигиена рта связана с увеличением риска кандидоза и вторичной бактериальной инфекции, а также развитием тяжелых форм мукозита. Поэтому очень важно выявить и устранить инфекцию в полости рта до начала лечения, чтобы уменьшить проявления местной инфекции и сепсиса во время проведения ЛТ. С этой целью удаляются не подлежащие восстановлению зубы, зубной камень и зубной налет, проводится лечение кариозных зубов, корневых каналов, заболеваний пульпы и пародонта, исправляются острые дефекты зубов и реставраций, плохо установленные съемные устройства и протезы должны быть также исправлены либо удалены. То есть необходимо исключить все возможные источники раздражения СОПР. Пациенты должны быть проинструктированы и обучены правилам гигиены полости рта [10,11].

Для чистки зубов MASCC/ISOO рекомендует использовать мягкую зубную щетку с зубной пастой, зубную нить (не рекомендуется при низких показателях тромбоцитов в крови), удалять налеты и применять немедикаментозные полоскания (солевым раствором и раствором бикарбоната натрия или другими нераздражающими слизистую оболочку растворами, например, физиологическим для улучшения качества слюны), минимизировать использование зубных протезов, не курить и не принимать алкоголь.

Руководство MASCC/ISOO рекомендует пользоваться протоколом ухода за полостью рта для профилактики ОМ во всех возрастных группах и при всех методах лечения рака и не рекомендует применять хлоргексидин для профилактики ОМ у пациентов с раком ОГШ, получающих ЛТ.

Для всех других вмешательств достоверных доказательств их эффективности не установлено. Основываясь на экспертном мнении, полоскание бикарбонатом натрия или физиологическим раствором рассматривалось как безвредное вмешательство при включении в обычные методы ухода за полостью рта, которые могут помочь поддерживать гигиену полости рта и повысить комфорт пациента. Другое вмешательство — стоматологическая помощь, оказанная специалистами, также имеет важное зна-

чение не только для снижения местных инфекций, но также для снижения потенциальной травмы слизистой оболочки неровными острыми краями поврежденных зубов или протезов. Было отмечено, что ополаскиватели смешанного состава для полоскания рта имеют некоторые ограничения. Например, жидкости, содержащие лидокаин, подавляют рвотный рефлекс у пациентов. Средства для полоскания рта, включающие вязкие вещества, могут прилипнуть к слизистой оболочке, делая уход за полостью рта более трудным и неудобным. Содержащие сахар жидкости могут способствовать разрушению зубов. Наконец, при неправильном хранении или загрязнении эти смеси могут стать потенциальными источниками инфекции для пациентов с ослабленным иммунитетом.

Диета. Она играет важную роль в поддержании хорошего состояния СОПР. Поэтому пациентам необходимо рекомендовать щадящую диету с ограничением кислых, соленых, сладких, копченых, жаренных блюд. Еда должна быть мягкой, пюреобразной, теплой или прохладной, но не горячей, грубой, липкой или раздражающей слизистую оболочку. Не рекомендуется использовать крепкий кофе и чай, напитки с кофеином или алкоголь.

Питание должно быть сбалансировано, поскольку пациенты могут испытывать изменение вкуса, снижение аппетита, нарушение глотания и появление сухости во рту. Ксеростомия и гипосаливация при ЛТ ОГШ приводят не только к потере вкуса, но и к увеличению частоты кариеса и развитию микробной инфекции в полости рта, тем самым усугубляя выраженность мукозита. Для снятия сухости и увлажнения слизистой можно периодически по мере необходимости ополаскивать рот чистой водой, включая искусственную слюну. Нельзя использовать для полоскания рта алкогольсодержащие растворы. Полоскать рот теплым раствором пищевой соды и/или поваренной соли несколько раз в день для очищения и обволакивания тканей полости рта, чтобы улучшить их состояние. При необходимости использовать холинергические агенты, стимулирующие выработку слюны, например, пилокарпин или жевательную резинку без сахара (на основе сорбита или ксилита).

От 50 до 75% пациентов, получающих ЛТ/ХЛТ, испытывают извращение и ослабление вкуса (дисгевзия, гипогевзия) [12]. Тяжесть

дисгевзии коррелирует с суммарной дозой ЛТ и может влиять на аппетит, вызывая отказ от пищи, снижение веса и тем самым ухудшение качества жизни. В нескольких клинических исследованиях для уменьшения проявлений дисгевзии была предложена добавка цинка, хотя эффективность ее была относительной [12].

Во время еды пациентам рекомендуют пить много жидкости, что способствует растворению компонентов пищи и облегчает их контакт с вкусовыми рецепторами полости рта. Пищу необходимо жевать медленно и тщательно, чтобы увеличить связь ее компонентов с рецепторами и стимулировать образование слюны. А также менять продукты с разными вкусами во время еды для предотвращения адаптации вкусовых рецепторов.

Криотерапия. Теория локального охлаждения полости рта заключается в том, что в результате вазоконстрикции уменьшается приток крови к эпителию, при этом количество химиотерапевтических препаратов, доставляемых в клетки слизистой оболочки, сокращается. При оральной криотерапии кубики льда или чипсы размещаются во рту и постоянно пополняются в течение периода цитотоксического лечения (обычно 30—60 мин). Это является привлекательным вмешательством из-за его низкой стоимости и универсального доступа. Криотерапия возможна только в том случае, если химиотерапия назначается в виде короткого вливания и имеет короткий период полураспада. В ряде исследований показано, что криотерапия оказывает значительное профилактическое действие при развитии мукозита, вызванного химиотерапией, особенно если химиопрепарат назначается в виде коротких внутривенных введений и имеет короткий период полураспада [13].

S. Какоеи и соавт. изучали использование локальной криотерапии кусочками льда в течение 10 мин до и после проведения ЛТ опухолей головы и шеи [14]. Установлено, что в контрольной группе средняя интенсивность боли значительно увеличилась со временем ($p < 0,001$), увеличился также дискомфорт в полости рта по самооценке пациентов ($p = 0,012$). При криотерапии не было выявлено значительных изменений болевого синдрома на протяжении всего времени лечения ($p > 0,05$). J. B. Sorensen и соавт. обнаружили значительное снижение частоты ($p < 0,005$) и продолжительности ($p < 0,01$) мукозита у пациентов, кото-

рым проводили криотерапию, по сравнению с полосканием рта физиологическим раствором [15].

Однако во многих исследованиях роль криотерапии в профилактике радиоиндуцируемого ОМ не доказана. Последние рекомендации группы MASCC/ISOO по применению криотерапии относятся только к мукозиту полости рта, индуцированному ХТ (болеусное введение 5-фторурацила), а также возникающему при использовании высоких доз мелфалана перед трансплантацией стволовых клеток с полным облучением тела или без него.

Факторы роста и цитокины. Гематопоэтические факторы роста, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), способствуют локальному накоплению нейтрофилов в слизистой оболочке и индуцируют пролиферацию эндотелия и кератиноцитов. Метаанализ клинических исследований показал, что на развитие мукозита полости рта влияло только системное (не локальное) введение GM-CSF и G-CSF [16]. В то же время установлено, что ухудшение местного контроля над опухолью связано с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора во время ЛТ рака головы и шеи. В 2014 г. K. E. Hoffman и соавт. опубликовали результаты исследования GM-CSF по профилактике и лечению радиоиндуцируемого мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, в котором не установлено статистически значимых различий показателей качества жизни между группами ($p > 0,05$), однако у пациентов, получавших GM-CSF, отмечались менее выраженные реакции слизистой оболочки ($p = 0,008$), чем у лиц с плацебо [17].

Палифермин или рекомбинантный фактор роста-1 кератиноцитов человека (KGF-1), который принадлежит к семейству факторов роста фибробластов (FGF), индуцирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток эпителия в нормальной эпителиальной ткани (в отличие от опухолевых клеток). Этот препарат также обладает плеотропной, антиапоптотической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [18]. При внутривенном введении палифермин снижает частоту и степень ОМ у пациентов с ХТ и трансплантацией стволовых клеток. Этот препарат был одобрен в качестве лекарственного средства Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для использования только у этой группы пациентов. Руководство MASCC/ISOO 2013 г. рекомендовало применять палифермин для профилактики мукозита у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих высокодозную ХТ с ЛТ или без нее и последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако стоимость палифермина является важным фактором при рассмотрении использования фактора роста кератиноцитов для профилактики мукозита полости рта.

Эффективность палифермина при ЛТ рака ОГШ недостаточно изучена. Существуют рандомизированные исследования, подтверждающие его эффективность для профилактики ОМ у пациентов с распространенным раком ОГШ, получавших ХЛТ. Q. T. Le и соавт. показали, что III или IV степень ОМ встречалась статистически значимо реже ($p=0,041$) в группе пациентов, получавших палифермин в дозе 180 мкг/кг, чем в группе плацебо [19].

Противовоспалительные средства. Бензидамина гидрохлорид — это противовоспалительный нестероидный препарат, который может ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как α -фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1- β), он также обладает обезболивающими, анестезирующими и антимикробными свойствами. По результатам некоторых клинических исследований, применение перорального полоскания бензидамином для профилактики радиационноиндуцированного ОМ оказалось эффективным [20]. Например, A. Kazemian и соавт. установили, что частота ОМ III—IV степени составила 43,6% в группе, в которой использовали полоскание бензидамином, в отличие от 78,6% в группе плацебо ($p=0,001$) [21]. В обеих группах в основном развивался мукозит II степени, к концу курса ЛТ в группе, в которой применяли бензидамин, степень мукозита оставалась приблизительно постоянной, а в контрольной группе она увеличивалась ($p<0,001$). Максимальная степень мукозита во время лечения значительно различалась между двумя группами ($p=0,049$).

Руководство MASCC/ISOO 2013 г. рекомендовало использовать полоскание рта бензидамином для профилактики ОМ у пациентов, стра-

дающих раком ОГШ при ЛТ с умеренной суммарной дозой излучения (до 50 Гр) без сопутствующей ХТ.

В 2017 г. M. Rastogi и соавт. опубликовали новые данные о роли бензидамина в профилактике мукозита при ЛТ рака ОГШ дозой ≥ 60 Гр с или без сопутствующей ХТ [22]. Результаты показали, что у пациентов, получавших ЛТ на фоне полоскания бензидамином, ОМ III степени выявлялся статистически значимо реже, чем в контрольной группе ($p=0,038$). Однако статистически значимых различий в частоте и тяжести мукозита при применении ХЛТ не получено ($p=0,091$).

Из-за недостаточных доказательств или получения противоречивых результатов группа по мукозиту MASCC/ISOO не рекомендует использовать следующие средства [7]:

1. Кортикостероиды в виде полоскания бетаметазоном или таблетки преднизолона (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ).

2. Простагландины местно в виде таблеток простагландина E2 (PGE2), цитопротектора, стимулирующего капиллярный кровоток, продукцию муцина, пролиферацию и миграцию эпителия (для профилактики и лечения ОМ при ХЛТ ОГШ).

3. Антигистаминные препараты: полоскание рта димедролом (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);

таблетки азеластина местно (для профилактики ОМ при ХЛТ ОГШ).

4. Нестероидные противовоспалительные препараты:

таблетки индометацина местно (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ);

растворимые таблетки дисприна/аспирина (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);

зубной пластырь с флурбипрофеном (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ);

5. Ферменты и белки: орготеин/супероксиддисмутаза внутримышечно (для лечения ОМ при ЛТ/ХЛТ ОГШ);

плацентрекс/экстракт плаценты человека внутримышечно (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);

иммуноглобулин внутримышечно (для профилактики ОМ при ЛТ/ХЛТ ОГШ).

Руководство MASCC/ISOO 2013 г. не рекомендует использовать для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ хлоргексидин и мизопростол для полоскания рта, пилокарпин перорально, пасту РТА (полимиксин, тобрамицин, амфотерицин В) и ВСоG-антимикробные пастилки.

Амифостин (органический тиофосфат) является антиоксидантом и цитопротектором. Назначается перед ЛТ или ХЛТ рака ОГШ. При внутривенном или подкожном введении после дефосфорилирования щелочной фосфатазой в эндотелиоцитах превращается в свою активную форму — тиол, который отдает ионы водорода для связывания свободных радикалов или активных форм кислорода (ROS). Поглощается он преимущественно нормальными, хорошо васкуляризованными тканями, клетки которых содержат большое количество щелочной фосфатазы, тем самым являясь селективным цитопротектором. С применением амифостина внутривенно связывают развитие таких побочных эффектов, как гипотензия, тошнота или рвота, а также дисгевзия. При подкожном введении выраженность этих эффектов снижается, однако снижается и его эффективность [23].

Из-за противоречивых данных, полученных в 30 исследованиях амифостина с целью профилактики ОМ в различных условиях, группа MASCC/ISOO не дала никаких рекомендаций по его использованию. Хотя на начальных этапах применения амифостина FDA США одобрило этот препарат для снижения ксеростомии у пациентов после ЛТ рака ОГШ, где объем облучения включал значительную часть околоушных желез [24].

Противомикробные препараты, покрывающие средства, анестетики, анальгетики. Группа MASCC/ISOO рассмотрела 20 исследований, посвященных использованию сукральфата, покрывающего слизистую оболочку рта, в различных условиях. Сукральфат связывается с белками, обеспечивая защитную оболочку от действия пепсина и желудочной кислоты. Он стимулирует выработку местных простагландинов, ангиогенез и пролиферацию фибробластов. С другой стороны, он ингибирует высвобождение цитокинов и обладает антимикробной активностью. Было высказано предположение, что он потенциально может быть полезен при лечении мукозита путем генерирования грануляционной ткани и процесса заживления ран [25]. Однако результаты клинических испытаний с использованием этого соединения были противоречивыми [7]. Сукральфат включен как потенциальное мукопротективное средство в ряд эмпирических протоколов симптоматической помощи в онкологии. Полученные данные подтверждают рекомендации по использова-

нию сукральфата для профилактики или лечения ОМ у пациентов с раком ОГШ, получавших ЛТ и ХТ. Группа MASCC/ISOO не нашла достаточных доказательств эффективного применения сукральфата при ОМ [7].

При исследовании местных противомикробных препаратов для лечения ОМ были получены отрицательные или неясные результаты. MASCC/ISOO не рекомендует использовать пастилки, содержащие полимиксин, тобрамицин, амфотерицин и бацитрацин, клотримазол и гентамицин, а также полимиксины, тобрамицин и амфотерицин для профилактики ОМ у пациентов, получавших ЛТ по поводу рака ОГШ. В некоторых случаях при определенных условиях лечения возможно применение анальгезии с морфином, фентанилом (подкожно), полосканием рта с морфином и доксепином. Отсутствуют рекомендации по использованию ацикловира, кларитромицина, нистатина, повидон-йода, флуконазола, гиалуроната натрия, тетракаина, диклонина, MGI-209 (с бензокаином), кокаина, аметокаина, капетаина, капсаина и габапентина [7].

Антиоксиданты. Активные формы кислорода играют важную роль в патогенезе мукозита. Следовательно, сокращение их продукции или удаление из ткани является потенциальной интервенционной стратегией. Антиоксидантные препараты способствуют уменьшению реакций слизистых оболочек путем подавления ROS или увеличения эндогенного выделения антиоксидантных ферментов [26].

N-ацетилцистеин — антиоксидант, содержащий тиоловые группы, ингибитор провоспалительных цитокинов и сфингомиелиназы. Он участвует в антиоксидантном процессе, снижая выработку ROS, миелопероксидазную активность, а также ксантидегидрогеназную и ксантиноксидазную активность. Кроме того, он включает модуляцию множества путей, известных в патогенезе мукозита, активируя ядерный фактор транскрипции (NF-κB). При полосканиях рта 10%-м раствором ацетилцистеина на треть снижалась частота развития тяжелых ОМ при ЛТ рака ОГШ, что дало основание рассматривать его как возможное средство профилактики ХТ-ОМ [24].

Витамин А (ретинол) — антиоксидант, оказывающий противовоспалительное и эпителиальное пролиферативное действие. Он способен приостанавливать митозы, что может

снизить чувствительность эпителиоцитов к ХТ. О. М. Magia и соавт. установили снижение частоты тяжелых ОМ при одновременном назначении каротина (провитамин А), ЛТ и ХТ [23].

Витамин Е (α -токоферол) может ограничивать повреждение тканей, вызванное высвобождением свободных радикалов. Результаты его исследований были противоречивы. Только в одном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании было показано, что витамин Е (токоферол) снижает окислительное повреждение слизистой оболочки полости рта и частоту мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ [27].

Глутамин — незаменимая аминокислота с антиоксидантными свойствами, ускоряющая ремоделирование слизистой оболочки [28]. При катаболическом стрессе (в том числе при развитии рака и лечении его ХТ) возникает внутриклеточный дефицит глутамина. В ряде рандомизированных исследований показано, что местное назначение суспензии глутамина при ХТ солидных опухолей значительно поднимает его локальный и общий уровень, сокращает частоту, тяжесть и длительность ОМ. Относительно пользы системного назначения глутамина единого мнения нет [29].

Орально-цинковая добавка — антиоксидант, приводящий к пролиферации эпителия, синтезу внеклеточного матрикса и заживлению ран в поврежденных тканях. Хотя существует мало доказательств, подтверждающих его эффективность, и механизм действия его не совсем ясен, применяемая системно орально-цинковая добавка может использоваться для профилактики ОМ у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, перенесших ХТ/ХЛТ [7].

Пентоксифиллин активен против TNF, ингибирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF- α и NF- κ B. Нет данных, подтверждающих его использование в клинической практике, хотя в настоящее время проводится исследование для оценки влияния пентоксифиллина и витамина Е на выраженность клинических проявлений мукозита у пациентов с раком ОГШ, получавших ЛТ [30].

Низкоинтенсивная лазерная терапия оказывает противовоспалительное действие и способствует заживлению ран. Ее профилактическое применение снижало общий риск развития серьезного мукозита у пациентов со злокачественными опухолями [31]. Лазерное излучение

усиливает синтез ДНК и РНК, а также клеточный метаболизм, способствует неоангиогенезу и стимулирует выработку коллагена, серотонина и кортизола, оказывает благоприятное противовоспалительное действие, увеличивая процессы васкуляризации, реэпителизации и репарации.

Группа экспертов MASCC/ISOO по мукозиту рекомендует использовать низкоинтенсивную лазеротерапию для профилактики мукозита полости рта у пациентов, получающих высокодозную ХТ, а также у пациентов с раком ОГШ, получающих ЛТ без сопутствующей ХТ [7, 32].

К физическим методам профилактики и лечения мукозитов относится *магнитотерапия*. Перспективным направлением является разработка методов с одновременным использованием лазерного излучения и магнитных полей [33]. Лазеротерапия локальна, дозирована и неинвазивна. Воздействие проводится на клетки и ткани извне, нормализуя окислительно-восстановительные и биосинтетические процессы в тканях. Лазеротерапия обладает обезболивающим, противовоспалительным, сосудорасширяющим, иммунорегулирующим и антигиперкоагуляционным действием. Магнитотерапия позволяет улучшить общее состояние, повысить устойчивость к различным неблагоприятным факторам, в том числе к радиационному облучению, и увеличить компенсаторные возможности организма. Кроме того, магнитотерапия оказывает обезболивающее, противовоспалительное, седативное, гипотензивное действие, интенсифицирует обменные процессы, улучшает микроциркуляцию, трофику и регенерацию тканей. Одновременное применение этих двух модальностей потенцирует эффекты друг друга. В магнитном поле действие лазеротерапии распространяется на более глубоко лежащие ткани.

В настоящее время на разных фазах развития находятся разработки биологических модификаторов, направленных на сложный патогенез мукозита.

Изучен новый пептид, полученный из Antrum Mucosal Protein-18 (AMP-18), который стимулирует рост нормальных эпителиальных клеток и уменьшает тяжесть радиационноиндуцированного ОМ на модели рака головы и шеи животных, подавляя при этом функцию раковых клеток *in vitro* [34]. Благодаря дифференциальному воздействию на апоптоз, AMP-18 может

вызывать рост и восстановление поврежденных эпителиальных клеток слизистой оболочки и в то же время ингибировать пролиферацию клеток рака ОГШ. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что нормальные и опухолевые клетки по-разному реагируют на общие биологические стимулы. Это открытие может внести существенный вклад в практику радиационной онкологии.

Недавно опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования 2-й фазы изучения врожденного иммунного ингибитора дускетида (*dusquetide*) [35]. У пациентов, перенесших ХТ по поводу рака ОГШ, продемонстрировано 50%-е уменьшение тяжелого мукозита при внутривенном использовании дускетида, наблюдалось снижение частоты клинических проявлений инфекции в полости рта, что подтвердило данные проведенного ранее доклинического исследования.

Применение клонидина (*clonidine*) в виде мукоадгезивной буккальной таблетки успешно сокращало продолжительность ОМ у пациентов, получающих ХТ при раке ОГШ. Исследования показали, что используемый местно препарат эффективно снижает активацию NF-κB и частоту тяжелого ОМ, хорошо переносится и не вызывает значительных системных реакций [36].

Изучаются терапевтические антиапоптотические стратегии, так как было показано, что апоптоз имеет решающее значение в развитии ОМ [37]. Исследуется ряд органических природных агентов для определения потенциального профилактического или терапевтического воздействия на мукозит. Витамин А, аскорбиновая кислота, мед, алоэ вера, ромашка, куркумин и другие растительные экстракты являются лишь некоторыми примерами нового подхода к профилактике и лечению лучевых реакций слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, для повышения эффективности мероприятий по профилактике и лечению ранних лучевых реакций СОПР и глотки у пациентов со злокачественными новообразованиями ОГШ при проведении ЛТ/ХЛТ необходим комплексный подход с использованием медикаментозных, химических и физических агентов для снижения радиопоражаемости окружающих нормальных тканей. Эксперты MASCC/ISOO по мукозиту рекомендуют использовать низкоинтенсивную лазеротерапию для профилактики

мукозита полости рта и глотки у пациентов, получающих ЛТ в умеренных дозах. Четких рекомендаций в отношении других методов воздействия на мукозит или других условий облучения в настоящее время не существует. Продолжаются разработки мероприятий по снижению частоты и степени лучевых реакций при ЛТ или ХЛТ у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ.

Контактная информация:

Пархоменко Лариса Борисовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры онкологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 265-35-52.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sonis S. T. *Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis*. *Oral Oncol.* 2009; 45(12): 1015—20.
2. Al-Ansari S., Zecha J., Barasch A. et al. *Oral mucositis induced by anticancer therapies*. *Curr. Oral Health Rep.* 2015; 2(4): 202—11.
3. Trotti A., Bellm L. A., Epstein J. B. et al. *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review*. *Radiother. Oncol.* 2003; 66(3): 253—62.
4. Барсуков Ю. А., Ткачев С. И., Олтаржевская Н. Д. и др. *Создание новой формы метронидазола и ее клиническое применение в схемах комплексного лечения больных раком прямой кишки*. *Тазовая хирургия и онкология*. 2012; 3: 11—8. [Barsukov Yu. A., Tkachev S. I., Oltarzhetskaya N. D. i dr. *Creation of a new form of metronidazole and its clinical application in the regimens of complex treatment of patients with colorectal cancer*. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya*. 2012; 3: 11—8. (in Russian)]
5. Gouvea L. A., Villar R. C., Castro G. J. et al. *Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82(1): 270—75.
6. Keefe D. M., Schubert M. M., Elting L. S. et al. *Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis*. *Cancer.* 2007; 109(5): 820—31.
7. Lalla R. V., Bowen J., Barasch A. et al. *MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy*. *Cancer.* 2014; 120(10): 1453—61.
8. Anthony L., Bowen J., Garden A. et al. *New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury*. *Support. Care Cancer.* 2006; 14(6): 516—8.
9. Campos M. I. D. C., Campos C. N., Aarestrup F. M. et al. *Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment*. *Mol. Clin. Oncol.* 2014; 2(3): 337—40.
10. Peterson D. E., Boers-Doets C. B., Bensadoun R. J. et al. *Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann. Oncol.* 2014; 26(5): v139—51.

11. Mallick S., Benson R., Rath G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273(9): 2285—93.
12. Hovan A. J., Williams P. M., Stevenson-Moore P. et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support. Care Cancer.* 2010; 18(8): 1081—87.
13. Svanberg A., Ohrn K., Birgegard G. Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation shows no safety concerns. *Eur. J. Cancer Care (Engl.).* 2012; 21(6): 822—88.
14. Kakoei S., Ghassemi A., Nakhaei N. R. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Int. J. Radiat.* 2013; 11(2): 117—20.
15. Sorensen J. B., Skovsgaard T., Bork E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer.* 2008; 112(7): 1600—06.
16. Stokman M. A., Spijkervet F. K., Boezen H. M. et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses. *J. Dent. Res.* 2006; 85(8): 690—700.
17. Hoffman K. E., Pugh S. E., James J. L. et al. The impact of concurrent granulocyte—macrophage colony stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: Results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual. Life Res.* 2014; 23(6): 1841—58.
18. Villa A., Sonis S. T. Mucositis: pathobiology and management. *Curr. Opin. Oncol.* 2015; 27(3): 159—64.
19. Le Q. T., Kim H. E., Schneider C. J. et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: A randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(20): 2808—14.
20. Nicolatou-Galitis O., Sarri T., Bowen J. et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support. Care Cancer.* 2013; 21(11): 3179—89.
21. Kazemian A., Kamian S., Aghili M. et al. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur. J. Cancer Care (Engl.).* 2009; 18(2): 174—8.
22. Rastogi M., Khurana R., Revannasiddaiah S. et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support. Care Cancer.* 2017; 25(5): 1439—43.
23. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front. Oncol.* 2017; 7(89): 1—23.
24. Lalla R. V., Sonis S. T., Peterson D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent. Clin. N. Am.* 2008; 52(1): 61—77.
25. Ala S., Saeedi M., Janbabai G. et al. Efficacy of sucralfate mouth wash in prevention of 5-fluorouracil induced oral mucositis: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Nutr. Cancer.* 2016; 68(3): 456—63.
26. Ozben T. Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015; 15(2): 170—8.
27. Ferreira P. R., Fleck J. F., Diehl A. et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck.* 2004; 26(4): 313—21.
28. Tsujimoto T., Yamamoto Y., Wasa M. et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol. Rep.* 2015; 33(1): 33—9.
29. Cinausero M., Aprile G., Ermacora P. et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 354.
30. Gruber S., Schmidt M., Bozsaky E. et al. Modulation of radiation-induced oral mucositis by pentoxifylline: preclinical studies. *Strahlenther. Onkol.* 2015; 191(3): 242—7.
31. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107418.
32. Migliorati C., Hewson I., Lalla R. V. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support. Care Cancer.* 2013; 21(1): 333—41.
33. Plavskii V. Yu. Principles of development of multifunctional equipment for low-intensity laser and magnetolaser therapy. *Biomed. Engin.* 2011; 45(2): 54—8.
34. Chen P., Mancini M., Sonis S. T. et al. A novel peptide for simultaneously enhanced treatment of head and neck cancer and mitigation of oral mucositis. *PLoS ONE.* 2016; 11(4): 1—16.
35. Kudrimoti M., Curtis A., Azawi S. et al. Dusquetide: a novel innate defense regulator demonstrating a significant and consistent reduction in the duration of oral mucositis in preclinical data and a randomized, placebo-controlled phase 2a clinical study. *J. Biotechnol.* 2016; 239: 115—25.
36. Tao Y., Giral J., Bensadoun J. R. et al. PO-0636: Safety profile support efficacy of gingival clonidine tablet to prevent severe oral mucositis in HNC. *Radiother. Oncol.* 2016; 119: 297—8.
37. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OncoTargets Ther.* 2016; 9: 2007—16.

Поступила 21.04.2020.

Принята к печати 12.05.2020.

А. М. ПРИСТРОМ, С. А. ХИСАМО, Л. Н. МАСЛИНСКАЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлен обзор современных литературных источников, посвященных изучению сердечно-сосудистой патологии у беременных с дефицитом массы тела. В ходе анализа данных литературы определены наиболее характерные сердечно-сосудистые заболевания для женщин с дефицитом массы тела. Проведена оценка рисков сердечно-сосудистой патологии у беременных с дефицитом массы тела.

Ключевые слова: дефицит массы тела, беременность, нарушения ритма и проводимости сердца.

The article provides an overview of modern literary sources devoted to studying cardiovascular pathology in underweight pregnant women. During the literature data analysis, the most characteristic cardiovascular diseases for underweight women were identified. The risks of cardiovascular pathology in underweight pregnant women were assessed.

Key words: underweight, pregnancy, heart rhythm and conduction disorders.

HEALTHCARE. 2021; 1: 33—37.

CARDIOVASCULAR RISKS IN UNDERWEIGHT PREGNANT WOMEN

A. M. Prystrom, S. A. Hisamo, L. N. Maslynskaya

Индекс массы тела (ИМТ), определяющий соответствие массы тела человека его росту, играет важную роль в оценке состояния здоровья. Большинство исследований демонстрируют влияние избыточной массы тела на риск развития и тяжесть течения различных заболеваний. Так, доказана корреляция избыточной массы тела с риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, онкологических и других заболеваний. В то же время недостаточная масса тела также характеризуется негативным влиянием на состояние здоровья человека. Установлено, что дефицит массы тела у женщин репродуктивного возраста чаще всего сопряжен с нарушением функции репродуктивной системы и наличием различной экстрагенитальной патологии. В связи с этим у женщин с дефицитом массы тела отмечается более высокий риск перинатальных осложнений [1, 2].

По классификации Всемирной организации здравоохранения дефицит массы тела характеризуется ИМТ от 16 до 18,5. ИМТ менее 16 говорит о выраженном дефиците массы тела [3].

Согласно данным литературы, недостаточная масса тела у женщин встречается не только в слаборазвитых странах, но и в странах с высоким уровнем жизни, что обусловлено распространением нарушений пищевого поведения. Наиболее часто дефицит массы тела встречается у женщин в возрасте 20—29 лет и достигает 15—20% [4—6].

Одним из патогенетических механизмов воздействия дефицита массы тела на организм женщины является угнетение ароматизации андрогенов, что влечет за собой снижение уровня эстрогенов и развитие нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси.

Известно, что на фоне дефицита массы тела наблюдается повышение секреции лептина — пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен. Повышение уровня лептина сопряжено с повышением секреции лютеинизирующего гормона и достоверным снижением прогестерона [7].

Другое исследование показало, что у беременных женщин с дефицитом массы тела уровень лептина был статистически значимо ниже ($9,3 \pm 1,0$ нг/мл), чем в группе беременных с нормальной массой тела ($21,45 \pm 2,2$ нг/мл), $p < 0,001$ [8].

В. О. Андреева установила, что у девушек с нервной анорексией на (средний ИМТ — 15,3) значительно снижен уровень лептина, в то время как у пациенток, находившихся в стадии редукции анорексии (средний ИМТ — 18,5), уровень лептина возрастал более чем в 4,5 раза [9].

Изменение уровня лептина на фоне выраженного дефицита жировой ткани отражается на гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и секреции лютеинизирующего рилизинг-гормона [10].

У женщин репродуктивного возраста, имеющих дефицит массы тела, чаще отмечается нарушение функции щитовидной железы. При обследовании у 11% женщин с дефицитом массы

тела был повышен уровень антител к тиреоидной пероксидазе без нарушения функции щитовидной железы, у 16% женщин выявлен гипотиреоз, при этом у 4% — манифестный. Одной из причин гипотиреоза являлся аутоиммунный тиреоидит [11, 12].

По данным исследования Т. И. Рябиченко и соавт., у пациенток с дефицитом массы тела достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречались висцеральные диспластические изменения: малые аномалии сердца, аномалии желчного пузыря и органов мочевого выделения, задержка полового развития, более поздний возраст начала менархе, частая выявляемость нарушений овариально-менструального цикла, симптомы гиперандрогении, гипоплазия матки, мультифолликулярные изменения яичников [13].

Для пациенток с дефицитом массы тела характерна высокая частота патологических состояний, сопряженных с дисплазией соединительной ткани. По данным литературы, при беременности может встречаться пролапс митрального клапана. К концу второго триместра беременности отмечается уменьшение степени пролабирования, что обусловлено физиологической гиповолемией и увеличением левых отделов сердца. Развивающиеся изменения гемодинамики компенсируют пролабирование митрального клапана путем натяжения сухожильных хорд [14, 15].

Низкий уровень железа в организме женщины вследствие накопления в нейронах тяжелых металлов влечет за собой развитие нарушений вегетативных реакций, а также расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 16, 17].

Установлено, что у женщин с дефицитом массы тела частота развития изменений со стороны органов кровообращения, в большинстве своем носящих компенсаторный характер, составляет 68% [18, 19].

Изучая влияние дефицита массы тела у беременных на состояние сердечно-сосудистой системы, необходимо оценить изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие в период физиологической беременности.

Нормально протекающая беременность сопровождается выраженными изменениями гемодинамики, которые вызваны увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет включения фетоплацентарного кровообращения. Беременность оказывает влияние на обмен белков, жиров и углеводов. В матке, пла-

центе, мышечной ткани и гепатоцитах происходит увеличение содержания гликогена. На фоне беременности наблюдается изменение фосфорно-кальциевого обмена, а также потребление клетками железа, что обусловлено развитием плода. Во время беременности происходит изменение гормонального фона, в частности, возрастает роль прогестерона. Известно, что на фоне беременности усиливается чувствительность β -адренорецепторов [20].

Установлено, что минутный объем крови уже к концу первого триместра увеличивается в среднем на 1,5 л. Также с течением беременности происходит увеличение ударного объема. Частота сердечных сокращений к третьему триместру беременности возрастает на 15—20 уд/мин. ОЦК к концу беременности увеличивается почти на 50%. Интересен тот факт, что возрастание ОЦК обусловлено в большей степени увеличением объема плазмы, чем количества эритроцитов, что влечет за собой снижение гематокрита до 33—38% и уровня гемоглобина менее 120 г/л. На фоне беременности отмечаются увеличение объема сердца в среднем на 10% и увеличение индекса мышечной массы левого желудочка до 100 г/м² [21—23].

Электрокардиографические изменения на фоне беременности сопровождаются в основном смещением электрической оси сердца влево, снижением зубца Т и сегмента ST, а также появлением экстрасистол [22, 23].

Нередко при беременности развиваются различные нарушения сердечного ритма и проводимости сердца, имеющие функциональный характер. По данным литературы, аритмии при беременности отмечаются в 20—40% случаев. Среди наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца у беременных можно выделить синусовую аритмию и тахикардию, а также наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Нарушения проводимости сердца у беременных определяются не более чем в 3% случаев и представлены в основном атриовентрикулярными и синоатриальными блокадами [20, 24].

В исследовании О. Е. Коломацкой в структуре сердечно-сосудистой патологии при беременности преобладали нарушения ритма и проводимости сердца, доля которых составила 31,7%. Среди нарушений ритма в 47% случаев встречалась желудочковая экстрасистолия, в 34% — наджелудочковая экстрасистолия, в 2,6% случаев — наджелудочковая тахикардия [3].

Нарушения ритма и проводимости сердца при беременности обусловлены, по-видимому, физиологическими изменениями, такими как увеличение ОЦК, увеличение ударного объема, повышение возбудимости адренергических рецепторов, увеличение сывороточного уровня катехоламинов, ренина и ангиотензиногена [25].

Увеличение содержания в плазме прогестерона и эстрогенов, повышающих чувствительность адренорецепторов, а также усиление синтеза оксида азота будет приводить к системной вазодилатации, носящей адаптивный характер. В то же время при беременности происходит деактивация α -адренорецепторов, и, напротив, активация β -адренорецепторов, сопровождающаяся уменьшением сократительной способности матки в целях обеспечения вынашивания плода. Именно повышение плотности β -адренорецепторов в миометрии обуславливает проаритмогенный эффект симпатoadrenalовой системы [26].

В большинстве случаев нарушения ритма сердца и проводимости при беременности клинически проявляются сердцебиением, одышкой, перебоями в работе сердца. Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии в основном характеризуются бессимптомным течением. На фоне беременности редко встречаются устойчивые нарушения ритма. В то же время устойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии способен спровоцировать острую левожелудочковую недостаточность, ухудшение фетоплацентарного кровотока, повышение тонуса матки и прерывание беременности. Также на фоне устойчивого пароксизма наджелудочковой тахикардии повышается риск фибрилляции желудочков и асистолии [26, 27].

Известно, что нарушения сердечного ритма у беременных более чем в 40% случаев имеют функциональный характер и не обусловлены органическими поражениями миокарда, что приводит к отсутствию показаний для их лечения у данной категории пациентов. Тем не менее у беременных с нарушениями сердечного ритма чаще встречаются различные перинатальные осложнения [28]. Также нарушения сердечного ритма у беременных сопровождаются задержкой внутриутробного развития и патологией со стороны нервной системы у плода [26, 28].

На сегодняшний день состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела изучено недостаточно.

По данным литературы, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин с дефицитом массы тела встречаются как в период беременности, так и у не беременных. У беременных с дефицитом массы тела в 32% случаев отмечалось снижение реполяризации, в 12% — наблюдались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Кроме того, у каждой шестой беременной женщины с дефицитом массы тела определялось замедление внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса. Распространенность пролапса митрального клапана среди беременных с дефицитом массы тела составила 43,5%. При этом пролапс митрального клапана I степени был выявлен у 19,6% беременных, пролапс II степени — у 21,7%, пролапс III степени — у 2,2% пациенток. Степень пролапса митрального клапана находится в прямой зависимости от степени выраженности дефицита массы тела. Кроме пролапса митрального клапана, у беременных с дефицитом массы тела при эхокардиографии в 7,6% случаев было выявлено снижение сократительной способности миокарда, в 2,2% — дополнительная хорда. Еще в 2,2% случаев был выявлен выпот в полость перикарда. При электрокардиографическом исследовании интервал PQ в группе беременных с дефицитом массы тела ($n=92$) составил $0,16 \pm 0,009$, в то время как в группе беременных с нормальной массой тела ($n=30$) — $0,14 \pm 0,004$ ($p < 0,05$). Продолжительность желудочкового комплекса QRS в группе беременных с дефицитом массы тела составила $0,078 \pm 0,002$, в то время как в группе беременных с нормальной массой тела — $0,08 \pm 0,001$ ($p < 0,01$) [14].

Е. В. Рудаева и соавт. исследовали нейровегетативную регуляцию сердечного ритма у беременных с дефицитом массы тела методом спектрального и математического анализа вариабельности сердечного ритма. Оценивали значения спектральной плотности мощности (СПМ) волн очень медленных (VLF), медленных (LF) и быстрых (HF) колебаний гемодинамики в исходном состоянии, при функциональных нагрузках, в периоды восстановления, резервы адаптации, соотношение между центральными и автономными контурами регуляции. Увеличение СПМ волн кардиоритма (гиперадаптивное состояние) за счет VLF и LF компонентов спектра регистрировалось

у 48% беременных женщин с дефицитом массы тела, что свидетельствовало о функциональном напряжении всех регуляторных систем организма (у беременных с нормальной массой тела — 6%; $p < 0,001$). У 36% беременных с дефицитом массы тела СПМ волн кардиоритма характеризовалась общей депрессией спектра (гипоадаптивное состояние), что свидетельствовало о недостаточности энергетического обеспечения гестационных процессов и снижении адаптационных возможностей организма матери, и статистически значимо отличалась от показателей у беременных с нормальной массой тела — 2% ($p < 0,001$) [29].

В исследовании Т. Ю. Пестриковой у беременных с дефицитом массы тела достоверно чаще диагностировалась артериальная гипотония по сравнению с беременными с нормальным ИМТ ($p < 0,001$) [30].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о негативном влиянии дефицита массы тела на состояние здоровья не только при беременности, но и у не беременных пациенток. Учитывая тот факт, что даже физиологическая беременность сопровождается развитием достаточно выраженных изменений гемодинамики и напряжением компенсаторных резервов организма, абсолютно очевидно, что дефицит массы тела у женщины может не только негативно влиять на течение беременности и состояние плода, но и провоцировать развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Актуальность проблемы и недостаточное количество данных литературы диктует необходимость дальнейшего изучения влияния дефицита массы тела на состояние сердечно-сосудистой системы у беременных женщин.

Контактная информация:

Пристром Андрей Марьянович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и ревматологии БелМАПО. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел.: +375 17 331-82-64.

Участие авторов:

Сбор информации и обработка: А. М. П., С. А. Х., Л. Н. М.
Написание текста: С. А. Х., Л. Н. М.

Редактирование текста: А. М. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдулкадырова З. К. Эффективность эстроген-гестагенных препаратов у больных с овариальной недостаточностью, связанной с дефицитом массы тела. *Вестн. СПб. ун-та*. 2006; 11(2): 103—10. [Abdulkadyrova Z. K. The efficiency of estrogen-progestin drugs in patients with ovarian insufficiency associated with body weight deficiency. *Vestn. SPb. un-ta*. 2006; 11(2): 103—10. (in Russian)]
2. Буданов П. В. Современные проблемы клинической нутрициологии в акушерстве. *Трудный пациент*. 2008; 8: 32—7. [Budanov P. V. Modern problems of clinical nutrition in obstetrics. *Trudnyy patsiyent*. 2008; 8: 32—7. (in Russian)]
3. Коломацкая О. Е., Чесникова А. И. Нарушения ритма сердца у беременных женщин — актуальность проблемы и пути ее решения. *Архив внутренней медицины*. 2016; 1: 49—53. [Kolomatskaya O. E., Chesnikova A. I. Heart rhythm disturbances in pregnant women — the urgency of the problem and the ways to solve it. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2016; 1: 49—53. (in Russian)]
4. Абдуллаева Р. Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков с дефицитом массы тела: автореф. дис. к. м. н. Москва; 2009. 22 с. [Abdullaeva R. G. Features of the formation of reproductive health in adolescent girls with underweight: avtoref. dis. k. m. n. Moscow; 2009. 22 s. (in Russian)]
5. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. Под ред. О. П. Щепина, В. А. Медика. Москва: Гэотар-медиа; 2010. 361 с. [Health of the regional population and health priorities. Pod red. O. P. Shchepina, V. A. Medika. Moscow: Geotar-media; 2010. 361 s. (in Russian)]
6. Enikeev B. V. Peculiarities of the course of pregnancy and its outcome in women with body weight deficit: abstract dis. ... cand. med. sciences. St. Petersburg; 2009. 21 s.
7. Кайгородцев А. В., Смелышева Л. Н., Мусихина Е. А., Артеян Н. А. Стресс-индуцированные гормональные показатели репродуктивной функции у здоровых девушек с различным индексом массы тела. *Человек. Спорт. Медицина*. 2018; 18(4): 35—41. [Kaygorodtsev A. V. Smelysheva L. N., Musikhina E. A., Artenyan N. A. Stress-induced hormonal indicators of reproductive function in healthy girls with different body mass index. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2018; 18(4): 35—41. (in Russian)]
8. Рудаева Е. В. Состояние основных обменных процессов и содержание лептина у беременных женщин с дефицитом массы тела. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2(3): 46—51. [Rudaeva E. V. State of basic metabolic processes and leptin content in pregnant women with underweight. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 2(3): 46—51. (in Russian)]
9. Андреева В. О. Роль лептина в патогенезе репродуктивных расстройств у девушек-подростков с синдромом нервной анорексии. *Общая реаниматология*. 2007; 3: 98—101. [Andreeva V. O. The role of leptin in the pathogenesis of reproductive disorders in adolescent girls with anorexia nervosa. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; 3: 98—101. (in Russian)]
10. Орлова В. С. и др. Маточные кровотечения пубертатного периода и соматическое неблагополучие девушек-подростков. *Мать и дитя: материалы I регион. науч. форума. Казань*; 2007: 313. [Orlova V. S. i dr. Uterine bleeding of puberty and somatic trouble of adolescent girls. *Mat i ditya: materials of I region. scientific forum. Kazan*; 2007, 313. (in Russian)]
11. Вагапова Л. Ш. и др. Тиреоидный статус и масса тела у девушек с нерегулярными менструациями, проживающих в йоддефицитном. *Клинич. и эксперимент. тиреоидология*. 2011; 7(3): 59—61. [Vagapova L. Sh. i dr.

Thyroid status and body weight in girls with irregular menstruation living in iodine deficiency. Klinich. i eksperiment. tireoidologiya. 2011; 7(3): 59—61. (in Russian)]

12. Тохунц К. А. Клинико-лабораторные характеристики у больных с нормогонадотропной яичниковой недостаточностью, обусловленной дефицитом массы тела. *Вестн. нов. мед. технологий. 2008; XV(1): 46—7. [Tokhunts K. A. Clinical and laboratory characteristics in patients with normogonadotropic ovarian insufficiency due to body weight deficiency. Vestn. nov. med. tekhnologiy. 2008; XV(1): 46—7. (in Russian)]*

13. Рябиченко Т. И., Скосырева Г. А., Карцева Т. А. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков с дефицитом массы тела. *Вестник НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина. 2011; 9(2): 44—7. [Ryabichenko T. I., Skosyreva G. A., Kartseva T. A. The state of reproductive health of adolescent girls with underweight. Vestnik NGU. Ser. Biologiya. klinicheskaya meditsina. 2011; 9(2): 44—7. (in Russian)]*

14. Олимова Л. И. Состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела: дис. ... канд. мед. наук. Душанбе; 2004. [Olimova L. I. The state of the cardiovascular system in pregnant women with underweight: dis. ... kand. med. nauk. Dushanbe; 2004. (in Russian)]

15. Титченко Л. И. Синдром пролапса митрального клапана и беременность. *Сов. медицина. 1985; 9: 69—74. [Titchenko L. I. Mitral valve prolapse syndrome and pregnancy. Sov. meditsina. 1985; 9: 69—74. (in Russian)]*

16. Мартынова А. Г., Кодочигова А. И., Киричук В. Ф. и др. Роль психофизиологических и антропометрических характеристик в возникновении психосоматической патологии: недостаточная масса тела — фактор риска? *Сарат. науч.-мед. журн. 2007; 3(3): 25—8. [Martynova A. G., Kodochigova A. I., Kirichuk V. F. i dr. The role of psychophysiological and anthropometric characteristics in the emergence of psychosomatic pathology: insufficient body weight - a risk factor? Sarat. nauch.-med. zhurn. 2007; 3(3): 25—8. (in Russian)]*

17. Атагаджиева М. С. Социальные и клинические особенности медикализации предменструального синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград. гос. мед. ун-т. Волгоград; 2010. С. 28. [Atagadzhieva M. S. Social and clinical features of medicalization of premenstrual syndrome: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd. gos. med. un-t. Volgograd; 2010. S. 28. (in Russian)]

18. Петербургская В. Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте. *Здоровье Украины: мед. газ. 2008; 10(1): 57—9. [Petersburgskaya V. F. Disorders of menstrual function at puberty. Zdorovie Ukrainy: med. gaz. 2008; 10(1): 57—9. (in Russian)]*

19. Сопровождение координаторов по вопросам охраны здоровья женщин и детей: отчет о совещании ВОЗ. Женева: ЕРБ ВОЗ; 2009. 22 с. [Meeting of focal points for women's and children's health: report of the WHO meeting. Geneva: ERB VOZ; 2009. 22 s. (in Russian)]

20. Абдрахманова А. И., Маянская С. Д., Сердюк И. Л. Нарушение сердечного ритма у беременных. *Практическая медицина. 2012; 9: 45—51. [Abdrakhmanova A. I., Mayanskaya S. D., Serdyuk I. L. Heart rhythm disorders in pregnant women. Prakticheskaya meditsina. 2012; 9: 45—51. (in Russian)]*

21. Теодореску-Эксарку И., Думитру И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека. *Бухарест: Мед изд-во; 1998. 712 с. 19. [Teodorescu-Exarcu I.,*

Dumitru I. Physiology and Pathophysiology of Human Reproduction. Bukharest: Med. izd-vo; 1998. 712 s. (in Russian)]

22. Физиологические основы здоровья человека. Под ред. акад. Б. И. Ткаченко. СПб.; Архангельск: Изд. центр Северного гос. мед. универ-та; 2001. 728 с. [Physiological Foundations of Human Health. Pod red. akad. B. I. Tkachenko. SPb.; Arkhangelsk: Izd. tsentr Severnogo gos. med. univer-ta; 2001. 728 s. (in Russian)]

23. Schannwell C. M., Schoebel F. C., Zimmerman T. et al. [Left ventricular diastolic function in normal pregnancy. A prospective study using M-mode echocardiography and Doppler echocardiography] *Dtsch. Med. Wochenschr. 2000; 125(37). P. 1069—73.*

24. Ермакова Е. А., Матюшин Г. В., Гоголашвили Н. Г., Еремина Н. П. Частота нарушений ритма и проводимости у женщин в третьем триместре беременности. *Сибирское медицинское обозрение. 2013; 1: 49—52. [Ermakova E. A., Matyushin G. V., Gogolashvili N. G., Eremina N. P. The frequency of rhythm and conduction disturbances in women in the third trimester of pregnancy. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2013; 1: 49—52. (in Russian)]*

25. Мравян С. Р., Петрухин В. А., Федорова С. И. Нарушения ритма сердца и проводимости у беременных. *Москва: МИКЛОШ; 2011. 128 с. [Mravyan S. R., Petrukhin V. A., Fedorova S. I. Violations of heart rhythm and conduction in pregnant women. Moscow: MIKLOSH; 2011. 128 s. (in Russian)]*

26. Стрюк Р. И., Шоикиемова Д. У., Борисов И. В. Аритмии при беременности: возможные причины и механизмы развития. *Lechebnoye delo. 2016; 2: 28—32. [Stryuk R. I., Shoikiemova D. U., Borisov I. V. Arrhythmias during pregnancy: possible causes and mechanisms of development. Lechebnoye delo. 2016; 2: 28—32. (in Russian)]*

27. Сулимов В. А., ред. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца у беременных. В кн.: Медикаментозное лечение нарушений ритма. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 372—81. 2. [Sulimov V. A., red. Drug treatment of cardiac arrhythmias in pregnant women. In: Drug Treatment of Rhythm Disturbances. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. S. 372—81. (in Russian)]

28. Шабала Т. В. О дифференцированном подходе к диагностике сердечных аритмий у беременных. *Педиатр., акуш. и гинек. 1989; 6: 48—9. [Shabala T. V. On a differentiated approach to the diagnosis of cardiac arrhythmias in pregnant women. Pediatr., akush. i ginek. 1989; 6: 48—9. (in Russian)]*

29. Рудаева Е. В., Ушакова Г. А. Гравидарный гемостаз у беременных с дефицитом массы тела. *Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 3: 43—9. [Rudaeva E. V., Ushakova G. A. Gravidar hemostasis in pregnant women with underweight. Mat i ditya v Kuzbasse. 2017; 3: 43—9. (in Russian)]*

30. Пестрикова Т. Ю., Князева Т. П. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела. *Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(3): 63—9. [Pestrikova T. Yu., Knyazeva T. P. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with underweight. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2019; 19(3): 63—9. (in Russian)]*

Поступила 08.10.2020.

Принята к печати 21.10.2020.



В. П. МАКСИМЧУК, Е. В. ВОРОНЦОВА

О РАБОТЕ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ НАРКОМАНИИ (отклик на статью Ф. Б. ПЛОТКИНА «ПРОФИЛАКТИКА НАРКОМАНИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»)

РНПЦ психического здоровья, Минск, Беларусь

Рассматриваются вопросы организации работы по профилактике наркомании в Республике Беларусь. Авторы статьи вступают в полемику с Ф. Б. Плоткиным о ее эффективности.

Показана роль Республиканского центра наркологического мониторинга и превентологии, одним из направлений которого является превентологическая деятельность, включающая санитарно-просветительную работу среди населения, разработку и внедрение новых технологий профилактики пьянства, алкоголизма и наркомании на территории Республики Беларусь. Упоминается о работе образовательного центра, функционирующего с 2017 г. на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», в котором в настоящее время успешно осуществляется повышение квалификации и стажировка для врачей-психиатров-наркологов.

Приведены статистические данные о работе наркологической службы по лечению и профилактике пациентов с наркоманией, рассматриваются задачи наркологической службы на перспективу.

Ключевые слова: наркомания, наркологическая служба, образовательный центр, профилактика

The article deals with the issues of organization of drug addiction preventing in the Republic of Belarus. The authors engage in a controversy with F. B. Plotkin about the efficiency of preventing drug addiction. The Republican Centre of Narcological Monitoring and Preventology role is shown. One of the Centre activities directions is the problem prevention including sanitary and educational work among the population, development, introduction of new technologies of alcohol abuse and drug addiction prevention on the territory of the Republic of Belarus. Reference is made to the work of the educational centre having operated since 2017 on the basis of the Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health and is providing successfully advanced training and internships for psychiatrists and drug addiction specialists nowadays. The article provides statistical data on the narcological service work on the addicted patients treatment and prevention of drug addiction and shows the narcological service tasks for the future.

Key words: drug addiction, narcological service, educational center, prevention.

HEALTHCARE. 2021; 1: 38—42.

ABOUT NARCOLOGICAL SERVICE PREVENTING DRUG ADDICTION IN BELARUS (RESPONDING TO F. B. PLOTKIN'S ARTICLE «PREVENTION OF DRUG ADDICTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS: THEORY AND PRACTICE»)

V. P. Maximchuk, E. V. Vorontsova

В журнале «Здравоохранение» (№ 6, 2020) была опубликована статья врача-психиатра-нарколога Ф. Б. Плоткина «Профилактика наркомании в Республике Беларусь: теория и практика». Автор посвятил ее профилактике наркомании, распространение которой является одной из наиболее важных проблем как в мире в целом, так и в Республике Беларусь.

В начале статьи Ф. Б. Плоткин ссылается на мнение ряда ведущих наркологов и ученых России, приводит их высказывания по различным аспектам наркологии и делает свои личные обобщения.

Автор указывает, что в настоящее время «наркотический пожар локализовать не удает-

ся, а проблемы нарастают», «наркотические мафии управляют государствами, имеют свои армии. Мировой терроризм подпитывается торговлей наркотиками и наркотизацией террористов». Здесь можно отметить только то, что наркотики постепенно могут расшатать устой любого общества, злоупотребление ими способствует росту преступности, привлечению молодежи к их употреблению и т. д.

С этими высказываниями автора трудно не согласится. Да, действительно, злоупотребление алкоголем, наркотиками и другими психоактивными веществами (ПАВ) к настоящему времени охватило весь мир и приняло характер пандемии. Алкоголизм, наркомания, токсикомания

поражают все новые регионы, все новые группы населения (дети, подростки, женщины, пожилые люди). Тревогу вызывает и устойчивая тенденция к росту всего спектра неблагоприятных медико-социальных последствий приема алкоголя и наркотиков. Что касается вопроса о наркологическом учете, эффективности лечения, врачебной тайне и других вопросов по организации работы наркологической службы в Республике Беларусь, здесь с автором можно поспорить.

Так, Ф. Б. Плоткин утверждает, что информация о числе пациентов, стоящих на диспансерном учете в наркологических организациях здравоохранения не отражает истинного положения дел, но с этим утверждением автора никто и не спорит. Практические врачи-психиатры-наркологи, заинтересованные министерства и ведомства всегда знали, что число наблюдаемых наркологической службой пациентов с наркоманией не показывает их реальное число в действительности. В разные годы в Республике Беларусь проводились научно-технические проекты под эгидой Всемирной организации здравоохранения по реальному подсчету истинного числа пациентов с наркоманией и было установлено, что их число в 8—12 раз больше, чем число пациентов, стоящих на диспансерном наркологическом учете.

По мнению Ф. Б. Плоткина, наркологический учет в нашей стране перестал быть добровольным: «Учетные данные передаются сторонним организациям, а законное право на конфиденциальность пациенты должны выкупать в государственных учреждениях, используя узаконенную практику платного анонимного лечения». Ф. Б. Плоткин цитирует известного врача-психиатра-нарколога из России М. Л. Зобина, руководителя ООО «Медицинский центр Доктора Зобина»: «Нравственная деградация системы государственной наркологической помощи превратила врачебную тайну в товар».

На самом деле врачи-психиатры-наркологи в Беларуси в своей работе руководствуются утвержденными нормативными правовыми документами, которые устанавливают определенные правила постановки на диспансерный учет и основания снятия с учета [1—3].

Действующими нормативными правовыми документами в Республике Беларусь предусмотрено, что лица, у которых установлен диагноз зависимости от ПАВ, подлежат диспансерному учету и динамическому наблюдению. Исключе-

ние составляют лица, обратившиеся за наркологической помощью в кабинеты (отделения) для анонимного лечения.

Согласно статье 14 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18 июня 1993 № 2435-XII, медицинская помощь гражданам республики может быть оказана анонимно в порядке и на условиях, определяемых Министерством здравоохранения Республики Беларусь [4].

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 июля 2012 г. № 111 установлено, что наркологическая и токсикологическая помощь может оказываться анонимно [5]. Анонимное лечение без постановки на учет и диспансерного наблюдения применяется в отношении пациентов с зависимостью от наркотических и ненаркотических веществ, обратившихся за медицинской помощью добровольно. Больные наркоманиями и токсикоманиями, за исключением лиц, обратившихся за наркологической помощью в кабинеты (отделения) для анонимного лечения, подлежат обязательному диспансерному учету и динамическому наблюдению.

Пациентам, получающим медицинскую помощь анонимно, не выдаются медицинские документы, подтверждающие оказание такой помощи. В интересах пациента может быть выдана на руки памятка, содержащая информацию об опасности нарушений врачебных предписаний. Введение анонимного лечения преследовало цель повысить обращаемость пациентов за медицинской помощью, а также предупредить развитие осложнений основного заболевания.

По мнению Ф. Б. Плоткина, только 1 из 10 пациентов с опиоидной зависимостью находится в поле зрения врачей-психиатров-наркологов, а другие пациенты «отечественной наркологии не доверяют и всячески уклоняются от контакта с ней». На основании этого Ф. Б. Плоткин делает вывод, что современная наркология не выполняет своих функций (оказание квалифицированной и доступной помощи наркозависимым), не является результативной и воспринимается пациентами как негуманная.

В 2008 г. Министерство здравоохранения Республики Беларусь приняло постановление от 30 апреля 2008 г. № 81, которым утверждались должности врачей-психотерапевтов, психологов и социальных работников, работающих в наркологических организациях. Это позволило качественно улучшить помощь пациентам:

помимо медицинской помощи, пациенты стали получать психологическую, психотерапевтическую и социальную помощь. На этом фоне удивляет заключение автора о том, что обилие участников в мультидисциплинарной бригаде при оказании помощи наркозависимым «неминуемо рождает анархию».

Конечно, вначале был период, когда участники бригады учились работать сообща, иногда дублировали друг друга, но постепенно этот процесс отрегулировался, помощь пациентам стала оказываться комплексно и качественно.

Ф. Б. Плоткин утверждает, что наркологи не заинтересованы в действительном отвлечении от наркотических соблазнов большинства, а тем более всех потребителей наркотиков. В случае реального снижения уровня наркотизма в обществе значительная часть задействованных в решении этой проблемы ведомств лишилась бы большей части социальных и финансовых ресурсов. В настоящее время существует «беспредельная неприкрытая коммерциализация наркологии».

Автор статьи не оставил в стороне и проводимую в Республике Беларусь профилактическую работу. Он считает, что в настоящее время практически не проводится профилактическая работа, более того, врачи-наркологи совершенно не заинтересованы в профилактике, а руководствуются в своей деятельности законами рыночной экономики, в соответствии с которыми, чем больше будет больных, чем короче будут ремиссии после лечения и чем раньше пациент придет для повторного лечения в очередной раз, тем выше окажется эффективность деятельности предприятия и, соответственно, лучше их собственное материальное положение. И в качестве доказательства своего вывода Ф. Б. Плоткин приводит цитату древнеримского писателя-эрудита I века н. э. Плиния Старшего (Гай Плиний Секунд) из «Естественной истории»: «Поразительно видеть, до чего доходит бесстыдство человеческого сердца, влекомого самой ничтожной выгодой». По мнению автора, в настоящее время в обществе присутствует декларированное признание необходимости профилактической работы, однако активных действий пока не предпринимается.

Для улучшения качества профилактической работы он предлагает создать Республиканский межведомственный учебно-методический

центр профилактики наркомании, что в целом можно приветствовать. Одной из задач данного центра должно быть проведение семинаров, выездных циклов в областных городах или районных центрах для педагогов, школьных психологов, врачей и других специалистов, желающих заниматься профилактической работой, координировать работу средств массовой информации по антинаркотической пропаганде и формированию здорового образа жизни.

Следует отметить, что уже несколько лет на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» (РНПЦ психического здоровья) создан и функционирует Республиканский центр наркологического мониторинга и превентологии (РЦНМиП), одним из направлений которого является превентологическая деятельность, включающая санитарно-просветительную работу среди населения, разработку и внедрение новых технологий профилактики пьянства, алкоголизма и наркомании на территории Республики Беларусь, разработку предложений по созданию новых организационных подходов к реализации профилактических мероприятий для органов государственного управления. РЦНМиП выполняет функции республиканского специализированного органа по осуществлению мониторинга наркологической ситуации в республике и разработке рекомендаций по эффективной реализации превентологических мероприятий в области наркологии.

В РНПЦ психического здоровья в 2017 г. создан образовательный центр (ОЦ), в котором успешно осуществляется процесс повышения квалификации для врачей психиатров-наркологов. РНПЦ психического здоровья имеет лицензию и сертификат о государственной аккредитации на право осуществлять образовательную деятельность по профилю образования «Здравоохранение», направлению образования «Профилактика, диагностика, лечение, реабилитация и организация здравоохранения». Обучение в ОЦ способствует интеграции научных разработок в медицинскую практику, передаче передового опыта ведущих специалистов в области психиатрии и наркологии специалистам всех уровней оказания медицинской помощи. Повышение квалификации по программе «Современные аспекты наркологической превентологии» (для врачей-психиатров-наркологов, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, валеологов) позволяет повысить

профессиональное совершенствование врачей-психиатров-наркологов, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, ва-леологов по вопросам построения и алгоритмам реализации профилактических программ. Слушатели получают современные знания о новых инновационных направлениях наркологической превентологии, практические навыки по конструированию превентивных программ для различных групп населения, обучаются методикам разработки программ многоуровневой профилактики, программ раннего вмешательства и программ, активизирующих местное население.

В целом, приветствуя автора статьи за то, что он обратил внимание на имеющиеся у нас в республике проблемы как в работе практических врачей-психиатров-наркологов, так и при проведении работы по профилактике наркомании, следует заметить, что в действительности не все сказанное автором можно отнести к Республике Беларусь. К сожалению, автор статьи игнорирует накопленный в республике опыт противодействия распространению употребления наркотических средств, в том числе и по проведению работы по профилактике наркомании.

Ситуация в республике начала стабилизироваться после выхода Декрета Президента Республики Беларусь от 28 декабря 2014 г. № 6 «О неотложных мерах по противодействию незаконному обороту наркотиков» [6]. Декретом установлено, что в Республике Беларусь с 1 марта 2015 г. будет создана Единая система учета лиц, потребляющих наркотические средства, ПАВ, их аналоги (Единая система), а Министерством здравоохранения обеспечивается незамедлительное представление сведений о лицах, включенных в Единую систему, в органы внутренних дел по их месту жительства (месту пребывания) для последующего принятия мер профилактического характера, а также по письменным запросам органов внутренних дел в установленные сроки.

В настоящее время в республике идет активный процесс трансформации и реструктуризации наркологической службы в направлении реализации современной лечебно-реабилитационной концепции оказания наркологической помощи. Изменения носят как количественный, так и качественный характер.

Наркология как самостоятельная служба здравоохранения в СССР начала создаваться в 1975 г., до этого времени проблемами нарко-

логических больных занималась психиатрия. В Республике Беларусь в целях предотвращения указанных выше тенденций наркологическая служба была создана в 1976 г., она представляет собой сеть специализированных учреждений, оказывающих лечебно-профилактическую, медико-социальную и медико-юридическую помощь больным алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией. Наркологическая помощь строится на основе объединения усилий государственных органов, общественных организаций и медицинских учреждений. Система наркологической помощи создана по принципу децентрализации. Имеются наркологические диспансеры, стационары, дневные стационары, лечебно-производственные мастерские, наркологические отделения на промышленных предприятиях и в сельском хозяйстве. Была создана и система внебольничной наркологической помощи, задачами которой было раннее выявление и активное лечение пациентов с алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией, а также профилактика алкоголизма и наркомании среди населения.

В системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь на 01.06.2020 развернуто 1276 наркологических коек (в 2019 г. — 1321 койка). Число коек на 10 000 населения составило 1,36 (в 2019 г. — 1,39). Функционируют 28 наркологических отделений круглосуточного пребывания. Обеспеченность местами в отделениях дневного пребывания составила 822 места (0,87 на 10 000 населения), в 2019 г. — 832 места (0,88 на 10 000 населения). Работают 26 дневных стационаров.

В амбулаторной наркологической службе в настоящее время заняты 285 врачей-психиатров-наркологов для обслуживания взрослого населения и 45 врачей-психиатров-наркологов — для обслуживания детского населения. В последние годы в наркологических организациях здравоохранения увеличился штат психотерапевтов, психологов, социальных работников.

Таким образом, наркологическая служба представляет собой сеть специализированных учреждений, оказывающих лечебно-профилактическую, медико-социальную и медико-юридическую помощь больным хроническим алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией. Общее число пациентов с наркоманией по сравнению с 2000 г. увеличилось на 65,2% — с 4545 человек в 2000 г. до 7507 в 2019 г.,

за последние 10 лет их число уменьшилось на 28,5% — с 10 495 человек в 2010 г. до 7507 в 2019 г.). Ежегодно в среднем стационарным лечением охватываются 25,4% пациентов с наркоманией, снимаются с диспансерного учета в связи с длительной ремиссией (выздоровлением) 4,1% от общего числа наблюдаемых пациентов, в связи со смертью — 1,9% пациентов от общего числа наблюдаемых диспансерных пациентов с наркоманией.

Основными задачами наркологической службы является:

- выявление и учет пациентов с алкоголизмом и наркоманией, а также лиц, злоупотребляющих лекарственными веществами;
- оказание лечебно-диагностической, консультативной и профилактической помощи пациентам с алкоголизмом, токсикоманией;
- оказание квалифицированной, специализированной помощи в стационаре и во внебольничных условиях;
- динамическое диспансерное наблюдение за пациентами с алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией;
- изучение заболеваемости алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией среди населения.

Лица, систематически злоупотребляющие спиртными напитками, уклоняющиеся от лечения, постоянно нарушающие трудовую дисциплину, общественный порядок, несмотря на принятые к ним меры административно-общественного воздействия, подлежат направлению в лечебно-трудовые профилактории (ЛТП). Постановление суда о принудительном лечении в ЛТП выносится на основании акта судебно-наркологической экспертизы, в котором указываются: необходимость принудительного лечения, возможность использования активных методов противоалкогольного лечения, способность больного к физическому труду. Пребывание в ЛТП не является лишением свободы, при успешной работе период пребывания в профилактории засчитывается в трудовой стаж. Порядок проведения принудительного лечения и его сроки определены соответствующим законодательством Республики Беларусь.

Наркологическая служба Минздрава Республики Беларусь постоянно совершенствуется и является одним из важных звеньев по проведению работы по профилактике пьянства, алкоголизма и наркомании.

Контактная информация:

Максимчук Владимир Петрович — к. м. н, доцент, врач-психиатр-нарколог.
Республиканский научно-практический центр психического здоровья.
Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 289-81-09.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. П. М.
Сбор и обработка материалов: Е. В. В.
Статистическая обработка данных: В. П. М.
Написание текста: В. П. М.
Редактирование: Е. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2020 г. № 39 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 ноября 2017 г. № 95». [Resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of April 17, 2020 № 39 «Amendments to the decree of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of November 10, 2017 № 95». (in Russian)]
2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08 мая 2020 г. № 50 «О медицинском освидетельствовании и принудительном обследовании в организациях здравоохранения, оказывающих наркологическую помощь». [Resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of May 08, 2020 № 50 «Compulsory medical examination at health institutions providing drug treatment». (in Russian)]
3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 марта 2020 г. № 22 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 июня 2018 г. № 57». [Resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of March 25, 2020 № 22 «Amendments to the resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of June 25, 2018 № 57». (in Russian)]
4. Закон Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении». [Law of the Republic of Belarus of June 18, 1993 № 2435-XII «On Public Health». (in Russian)]
5. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 июля 2012 г. № 111 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях оказания медицинской помощи, в том числе и психиатрической, помощи анонимно и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения республики Беларусь и их отдельных структурных элементов». [Resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus of July 24, 2012 № 111 «Procedure and requirements for anonymous provision of medical care, including psychiatric care and cancellation of certain resolutions of the Ministry of Public Health». (in Russian)]
6. Декрет Президента Республики Беларусь от 28 декабря 2014 г. № 6 «О неотложных мерах по противодействию незаконному обороту наркотиков». [Decree of the President of the Republic of Belarus of December 28, 2014 № 6 «Urgent measures to fight illegal drug trafficking». (in Russian)]

Поступила 20.07.2020.

Принята к печати 29.07.2020



¹Л. Ф. МОЖЕЙКО, ¹О. В. ДЯДИЧКИНА, ¹Р. Л. КОРШИКОВА, ¹Т. В. МАРКОВСКАЯ, ²Э. В. ФЕДОТОВА

АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

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

Цель исследования. Оценить влияние выбора акушерской тактики при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) в доношенном сроке беременности и незрелой или недостаточно зрелой шейке матки на течение и исход родов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 103 историй родов, историй развития новорожденных и обменных карт женщин с ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки в доношенном сроке беременности в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. В основную группу (1-я) вошли 53 беременные, у которых была применена активно-выжидательная тактика с назначением мифепристона сразу после излития околоплодных вод (ИОВ), в контрольную группу (2-я) — 50 женщин, которым проводилось родовозбуждение через 3—4 ч после ИОВ при отсутствии регулярной родовой деятельности.

Результаты. Применение активно-выжидательной тактики по сравнению с активной достоверно чаще приводит к развитию спонтанной родовой деятельности без применения утеротонических препаратов (1-я группа — 32,1%, 2-я группа — 8,0%; $p < 0,05$), снижению частоты и длительности использования простагландинов (1-я группа — 67,9%, 300 [245—360] мин; 2-я группа — 92,0%, 360 [300—420] мин; $p < 0,05$), снижению частоты абдоминального родоразрешения (1-я группа — 24,5%, 2-я группа — 44,0%; $p < 0,05$) и не влияет на состояние новорожденных при рождении, частоту осложнений в послеродовом и послеродовом периодах.

Заключение. Применение активно-выжидательной тактики при доношенной беременности с назначением мифепристона позволяет улучшить исход родов у пациенток с ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, доношенная беременность, незрелая шейка матки.

Objective. To evaluate the impact of choosing the obstetric management for the membranes prelabour rupture at term and immature or insufficiently mature cervix on the course and outcome of labour.

Materials and methods. A retrospective analysis of 103 labour case histories, hospital neonatal records and exchange cards of women with the membranes prelabour rupture at term with an immature and insufficiently mature cervix at the 1st Municipal Clinical Hospital in Minsk was carried out. The main group (1) included 53 pregnant women who had been managed while expected actively and mifepristone appointed after the membranes prelabour rupture had discharged and the control group (2) included 50 women whose labour was induced in 3—4 hours after the membranes prelabour rupture.

Results. The use of the active-expectant management when compared to the active management leads reliably oftener to the spontaneous labour development without using uterotonic drugs (group 1—32.1%, group 2—8.0%, $p < 0.05$), to decreasing of the number of cases and the prostaglandins use duration (group 1—67.9%, 300 (245—360) min; group 2—92.0%, 360 (300—420) min, $p < 0.05$), as well as to decreasing of the number of caesarean section (group 1—24.5%, group 2—44.0%, $p < 0.05$) not affecting the condition of the newborns at birth, the number of complications in the placental stage and postpartum period.

Conclusion. The active-expectant management with the mifepristone prescription can improve the labour outcome in patients with the membranes prelabour rupture with an immature and insufficiently mature cervix.

Key words: prelabour rupture of the membranes, term pregnancy, immature cervix.

HEALTHCARE. 2021; 1: 43—48.

OBSTETRIC MANAGEMENT FOR FULL-TERM PREGNANCY COMPLICATED BY MEMBRANES PRELABOUR RUPTURE
L. F. Mozheiko, V. V. Dziadichkina, R. L. Korshikova, T. V. Markouskaya, E. V. Fedotova

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) является актуальной проблемой современного акушерства, встречается при доношенном сроке беременности с частотой 8—10% [1, 2]. При ПРПО увеличивается коли-

чество осложнений в родах и в послеродовом периоде как со стороны матери, так и новорожденного. На сегодняшний день нет единого мнения об оптимальном времени ожидания спонтанного начала родовой деятельности

после ПРПО при доношенном сроке беременности и предпочтительной тактике ведения таких пациенток [3]. При ПРПО в доношенном сроке беременности применяется активная, активно-выжидательная или выжидательная тактика. При активной тактике к родовозбуждению приступают через 3—6 ч от момента излития околоплодных вод в зависимости от степени зрелости шейки матки [2]. Использование такого подхода основано на стремлении сократить безводный промежуток и, как следствие, уменьшить количество возможных гнойно-септических осложнений для матери и новорожденного. Однако при применении активной тактики у пациенток с ПРПО и отсутствием биологической готовности родовых путей к родам наблюдается увеличение частоты аномалий родовой деятельности, острой гипоксии плода, количества случаев оперативного родоразрешения [4]. Выжидательная тактика при ПРПО в доношенном сроке беременности предполагает наблюдение за естественным развитием самопроизвольной родовой деятельности в течение 24—48 ч. Применение выжидательной тактики основано на данных ряда исследований, в которых установлено, что у 70% женщин с ПРПО развивается спонтанная регулярная родовая деятельность в течение 24 ч, у 90% — в течение 48 ч [5]. Кроме того, применение выжидательной тактики ведения родов при ПРПО в доношенном сроке беременности по сравнению с активной тактикой не приводит к снижению частоты случаев оперативного родоразрешения, перинатальной смертности, не влияет на состояние детей при рождении и не увеличивает частоту неонатальных инфекций, однако при этом достоверно увеличивается вероятность развития хориоамнионита и эндометрита, а также продолжительность лечения новорожденных в отделении интенсивной терапии [6].

В настоящее время большой интерес представляет использование активно-выжидательного подхода при ПРПО в доношенном сроке беременности, который предусматривает мероприятия по подготовке шейки матки к родам с момента постановки диагноза ПРПО с применением антигестагенов, проведением родовозбуждения при наличии условий или в связи с нарастанием продолжительности безводного промежутка. Имеются лишь единичные работы, в которых представлена эффективность

применения данной тактики у пациенток с ПРПО. При этом авторы указывают на снижение частоты аномалий родовой деятельности, оперативного родоразрешения, гипоксии плода и асфиксии новорожденного, а также частоты применения медикаментозных средств для родовозбуждения при активно-выжидательной тактике [7]. Учитывая вышеизложенное, есть основания полагать, что активно-выжидательный подход при ПРПО в доношенном сроке беременности является перспективным для более широкого внедрения в практическое акушерство.

Цель исследования — оценить влияние выбора акушерской тактики при ПРПО в доношенном сроке беременности и незрелой или недостаточно зрелой шейке матки на течение и исход родов.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 103 историй родов, историй развития новорожденного и обменных карт женщин с ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки в доношенном сроке беременности. Анализ медицинской документации проводился за период с 2018 по 2019 г. в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска.

В зависимости от тактики ведения беременные были разделены на 2 группы. В основную группу (1-я) вошли 53 пациентки с одноплодной доношенной беременностью, у которых применялась активно-выжидательная тактика, включающая однократное назначение мифепристона в дозе 200 мг перорально сразу после ПРПО, при отсутствии в течение 6 ч самостоятельного развития родовой деятельности приступали к родовозбуждению раствором динопростона 0,75 мг в 19 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривенно со скоростью 0,3—4 мл/ч. В контрольную группу (2-я) включили 50 женщин с одноплодной доношенной беременностью, которым через 3—4 ч после ПРПО при отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение раствором динопростона 0,75 мг в 19 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривенно со скоростью 0,3—4 мл/ч (активная тактика).

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Математическая обработка данных включала

проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и представлены медианой (Me) и интерквартильными размахами (Q1—Q3). О достоверности межгрупповых различий количественных признаков судили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Для сравнения качественных данных двух независимых групп использовали критерий χ^2 . Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основная и контрольная группы были сопоставимы по сроку родоразрешения, паритету беременности. Срок беременности при родоразрешении в основной группе составил 273 [268—280] дня, в контрольной группе — 271 [268—278] день ($p=0,43$). Первородящими являлись 62,2% женщин в основной и 76,0% в контрольной группе ($p=0,13$). Между группами не было выявлено различий в структуре исходов предыдущих беременностей. Самопроизвольный аборт отмечен в анамнезе у 9,4% женщин 1-й группы и у 6,0% пациенток 2-й группы ($p=0,52$), неразвивающаяся беременность — у 9,4% и 4,0% ($p=0,27$), медицинский аборт — у 5,6% и 12,0% ($p=0,25$) женщин

1-й и 2-й группы соответственно. Возраст женщин в основной группе составил 29 [27—32] лет, в контрольной группе — 27 [23—31] лет ($p=0,02$). Группы были сопоставимы по антропометрическим данным. У женщин основной группы индекс массы тела до беременности составил 26,6 [25,1—29,7] кг/м², в группе контроля — 26,8 [24,7—28,8] кг/м² ($p=0,37$). Соматическая патология наблюдалась с одинаковой частотой в основной и контрольной группах — в 96,2 и 98,0% случаев соответственно ($p=0,59$). Наиболее часто у пациенток как основной, так и контрольной группы встречались заболевания системы кровообращения, эндокринной системы, органов пищеварения и органов зрения. Никотиновая зависимость имела место у 1,9% женщин в 1-й группе, у 2,0% беременных во 2-й группе ($p=0,97$). По частоте и характеру гинекологической патологии основная и контрольная группы между собой не различались.

Среди осложнений настоящей беременности у пациенток основной и контрольной групп встречались воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта, острые респираторные инфекции, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность. Структура и частота осложнений настоящей беременности у пациенток исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Осложнения беременности у пациенток основной и контрольной групп

Осложнение беременности	1-я группа	2-я группа	p
Вагинит:			
I триместр	19 (35,8%)	14 (28,0%)	0,39
II триместр	16 (30,2%)	16 (32,0%)	0,84
III триместр	24 (45,2%)	21 (42,0%)	0,74
ОРИ:			
в I триместре	14 (26,4%)	6 (12,0%)	0,06
во II триместре	14 (26,4%)	19 (38,0%)	0,21
в III триместре	4 (7,6%)	11 (22,0%)	0,04
Угроза прерывания беременности:			
в I триместре	11 (20,7%)	11 (22,0%)	0,88
во II триместре	8 (15,0%)	11 (22,0%)	0,37
в III триместре	3 (5,7%)	9 (18,0%)	0,052
Анемия легкой степени:			
в I триместре	2 (3,8%)	3 (6,0%)	0,60
во II триместре	5 (9,4%)	8 (16,0%)	0,32
в III триместре	10 (19,0%)	18 (36,0%)	0,051
Инфекция мочевыводящих путей:			
в I триместре	3 (5,7%)	2 (4,0%)	0,69
во II триместре	2 (3,8%)	6 (12,0%)	0,12
в III триместре	6 (11,3%)	6 (12,0%)	0,92
Плацентарная недостаточность	12 (22,6%)	6 (12,0%)	0,16
Многоводие	2 (3,8%)	4 (8%)	0,36

Всем пациенткам при поступлении в родовое отделение проводились клинический осмотр, термометрия, специальное акушерское и инструментально-лабораторное обследование. Оценку зрелости шейки матки проводили по модифицированной шкале Е. Х. Бишопа [7]. При этом у 67,9% женщин основной группы и у 58,0% беременных контрольной группы диагностирована незрелая шейка матки, недостаточно зрелая шейка матки была у 32,1% и 42,0% женщин соответственно ($p=0,29$). Регулярная родовая деятельность через 6 ч после приема мифепристона развилась у 32,1% пациенток 1-й группы, во 2-й группе регулярная родовая деятельность без применения медикаментозных средств для родовозбуждения диагностирована только у 8,0% женщин ($p=0,003$). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых также было установлено, что применение мифепристона приводит к повышению сократительной активности матки в течение 6—7 ч без дополнительного назначения утеротонических средств [8].

Как свидетельствуют исследования, динопростон с целью родоиндукции в основной группе использовали достоверно реже, чем в контрольной группе (у 67,9 и 92,0% пациенток соответственно, $p=0,003$). Обращает внимание на тот факт, что продолжительность введения динопростона в 1-й группе составила 300 [245—360] мин, что достоверно меньше, чем во 2-й группе — 360 [300—420] мин ($p=0,001$). Согласно собственным наблюдениям и последним данным литературы, антигестагены способствуют не только ускорению биохимических процессов созревания шейки матки, но и повышают чувствительность миометрия к простагландинам и окситоцину без индуцирования сократительной активности миометрия [9]. Окситоцин в связи с коррекцией слабости родовой деятельности вводили 8 пациенткам основной группы,

причем 4 — после применения динопростона, в контрольной группе — 6 роженицам после введения динопростона ($p=0,65$). Различий между группами в продолжительности введения окситоцина выявлено не было (в 1-й группе — 215 [180—260] мин, во 2-й группе — 160 [120—180] мин, $p=0,17$). Следует отметить, что особенностью ведения первого периода родов у пациенток основной группы явилось более частое применение региональных методов обезболивания (43,7%) по сравнению с роженицами контрольной группы (24,0%) ($p=0,038$). Также необходимо указать, что, несмотря на разные подходы в тактике ведения пациенток исследуемых групп, продолжительность первого периода родов не имела достоверных различий и составила в основной группе 470 [340—560] мин, в контрольной группе — 469 [350—525] мин ($p=0,75$).

Частота абдоминального родоразрешения беременных в 1-й группе оказалась значительно ниже (24,5%), чем во 2-й группе (44,0%) ($p=0,037$). Показания к операции кесарева сечения представлены в табл. 2, из которой следует, что основными для оперативного родоразрешения явились острая гипоксия плода и слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Общая продолжительность второго периода родов в основной группе составила 25 [20—30] мин, в контрольной — 22 [20—30] мин ($p=0,19$). Во втором периоде родов у 3,7 и 4,0% пациенток основной и контрольной группы соответственно была диагностирована острая гипоксия плода, что явилось показанием к вакуум-экстракции плода ($p=0,95$). Продолжительность безводного периода в 1-й группе женщин была больше — 755 [621—864] мин, чем во 2-й группе — 640 [560—780] мин ($p=0,01$).

Антропометрические показатели новорожденных основной и контрольной групп были сопоставимы по весу и росту: в 1-й группе — 3290

Таблица 2

Структура показаний к операции кесарева сечения у женщин основной и контрольной групп

Показания	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=22)	p
Слабость родовой деятельности	5 (38,5%)	8 (36,5%)	0,90
Острая гипоксия плода	8 (61,5%)	11 (50,0%)	0,51
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	—	1 (4,5%)	0,44
Дистоция шейки матки	—	1 (4,5%)	0,44
Клинически узкий таз	—	1 (4,5%)	0,44

Таблица 3

Оценка новорожденных по шкале Апгар основной и контрольной групп

Оценка по шкале Апгар	1-я группа	2-я группа	p
К 1-й минуте:			
6 баллов	0 (0,0%)	2 (4,0%)	0,14
7 баллов	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0,33
8 баллов	52 (98,1%)	48 (96,0%)	0,52
К 5-й минуте:			
ИВЛ	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0,33
8 баллов	47 (88,7%)	47 (94,0%)	0,52
9—10 баллов	5 (9,4%)	3 (6,0%)	0,34

Таблица 4

Осложнения третьего периода родов и послеродового периода в основной и контрольной группах

Осложнение	1-я группа	2-я группа	p
Частичное плотное прикрепление плаценты	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0,16
Полное плотное прикрепление плаценты	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0,33
Дефект последа	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0,39
Гематома влагалища	1 (1,9%)	1 (2,0%)	0,97
Лохиометра	2 (3,8%)	1 (2,0%)	0,59

[3000—3580] г и 52 [50—53] см, во 2-й группе — 3315 [3040—3620] г и 51 [50—53] см соответственно ($p>0,05$). Оценка по шкале Апгар представлена в табл. 3, данные которой свидетельствуют, что достоверных различий на 1-й и 5-й минуте в исследуемых группах не выявлено. Преимущественно дети родились здоровыми и лишь 1 ребенок в основной группе на 5-й минуте был подключен к аппарату ИВЛ.

Продолжительность третьего периода родов варьировала от 10 до 30 мин, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Структура осложнений в третьем периоде родов и послеродовом периоде представлена в табл. 4.

Как следует из табл. 4, несколько чаще осложненное течение третьего периода родов наблюдалось у рожениц основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы, в то время как в послеродовом периоде значимых различий между группами не выявлено. В родах и послеродовом периоде антибактериальные средства ввиду длительности безводного промежутка более 12 ч оперативного родоразрешения, ручного обследования полости матки назначали 67,9% рожениц 1-й группы и 86,0% женщин 2-й группы ($p=0,03$). Средняя продолжительность пребывания в акушерском стационаре среди пациенток основной группы составила 5 [3—5] сут, контрольной группы — 5 [4—6] сут ($p=0,016$). Некоторое увеличение

койко-дней у пациенток 2-й группы обусловлено большей долей беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения.

Таким образом, активно-выжидательная тактика с назначением мифепристона пациенткам при доношенной беременности, осложненной ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки, позволяет снизить частоту применения в родах простагландинов, процент абдоминального родоразрешения, не оказывая влияния на состояние новорожденных, течение послеродового и послеродового периодов.

Контактная информация:

Можейко Людмила Федоровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 331-59-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Ф. М., О. В. Д., Э. В. Ф. Сбор и обработка материала: О. В. Д., Р. Л. К., Т. В. М. Статистическая обработка данных: О. В. Д. Написание текста: Л. Ф. М., О. В. Д. Редактирование: Л. Ф. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 217. Obstet. Gynecol. 2020; 135(3): 739—43.*
2. *Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод). Акушерство и гинекология. 2013; 9: 123—34. [Baev O. R., Vasilchenko O. N., Kan N. E. i dr. Premature rupture of the membranes (premature discharge*

of amniotic fluid). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 9: 123—34. (in Russian)]

3. Астафьев В. В., Назарова С. В., Ли А. Д., Подзолкова Н. М. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2017; 4(4): 187—93. [Astafiev V. V., Nazarova S. V., Li A. D., Podzolkova N. M. Modern state of the problem of the premature rupture of membranes during full-term pregnancy (review of literature). *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva*. 2017; 4(4): 187—93. (in Russian)]

4. Hannah M. E., Ohlsson A., Farine D. et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(16): 1005—10.

5. Middleton P., Shepherd E., Flenady V. et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or

more). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1: CD005302.

6. Болотских В. М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 3: 32—5. [Bolotskih V. M. Experience with mifepristone used in early amniorrhea. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 3: 32—5. (in Russian)]

7. Bishop E. H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964; 24(2): 266—8.

8. Fassett M. J., Wing D. A. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 65(2): 112—5.

9. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum. Reprod.* 1994; 9(1): 131—61.

Поступила 28.05.2020.

Принята к печати 17.06.2020.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Андреева Н. Л. и соавт. Актуальные подходы к ведению беременности при раке щитовидной железы

Лекции и обзоры

- ✓ Кириллюк А. А. Основные аспекты оказания фармацевтической помощи при реализации назальных деконгестантов
- ✓ Строчкий А. В. Варикоцеле
- ✓ Чистый А. А. Классификация сосудистых аллографтов

Обмен опытом

- ✓ Юрковский А. М. и соавт. Диагностическое значение степени экспрессии биомаркеров Collagen IV, CD 34 и Vimentin у пациентов с ограниченной склеродермией
- ✓ Долголикова А. А. и соавт. Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у реципиенток почечного трансплантата в периоде постменопаузы

¹Д. М. НИТКИН, ¹Д. Т. ТАРЕНДЬ, ¹А. Д. ГАПОНЕНКО, ²П. В. МИЛОШЕВСКИЙ, ²С. А. ЛЮБЕЦКИЙ

МЕСТО ЛАПАРОСКОПИИ В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ: ОПЫТ КЛИНИКИ ГУО «БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможности современных методов лапароскопической хирургии в лечении доминирующих урологических заболеваний.

Материал и методы. Проанализирована лапароскопическая хирургическая активность в урологических отделениях УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 2002 по 2019 г.

Результаты. За период с 2002 по 2019 г. на базе клиники БелМАПО/МОКБ выполнено 1376 лапароскопических операций. Среднее количество выполняемых лапароскопических операций за последние 10 лет составляет 101,5 в год. Спектр лапароскопических операций увеличен в 3 раза. С 2010 по 2018 г. внедрены в практику лапароскопические вмешательства при основных урологических заболеваниях.

Заключение. Внедрение лапароскопической техники в урологии демонстрирует минимальную травматичность операций, эффективность, сокращение времени пребывания пациентов в стационаре, быстрое восстановление трудоспособности. Опыт нашей клиники показал реальную возможность внедрения высокотехнологичных вмешательств в повседневную урологическую практику. Выполнение лапароскопических операций необходимо начинать с простых вмешательств для отработки базовых основ лапароскопии с постепенным освоением навыков и переходом к более сложным техникам. Освоение лапароскопических методик невозможно без симуляционных технологий.

Ключевые слова: лапароскопия, урология.

Objective. To assess the capabilities of modern methods of laparoscopic surgery in the treatment of dominant urological diseases.

Materials and methods. The laparoscopic surgical activity in the urology departments of Minsk Regional Clinical Hospital in the period from 2002 to 2019 was analyzed.

Results. For the period from 2002 to 2019, 1376 laparoscopic surgeries had been performed on the basis of the urological departments of Minsk Regional Clinic Hospital. The average number of laparoscopic surgeries performed over the past 10 years was 101.5 surgeries per year. Over the past 10 years, the range of laparoscopic operations had increased 3 times. Laparoscopic interventions for major urological diseases were introduced into practice from 2010 to 2018.

Conclusion. The laparoscopic technology introduction in urology demonstrates the operations minimal invasiveness, efficiency, reduction of patients' hospital stay and quick recovery. Our clinic experience demonstrates the real possibility of introducing high-tech interventions into everyday urological practice. Laparoscopic operations are to be started with simple interventions to develop the laparoscopy basic principles with skills gradual development and the transition to more complex techniques. The laparoscopic techniques development is impossible without practicing simulation technologies.

Key words: laparoscopy, urology.

HEALTHCARE. 2021; 1: 49—54.

PLACE OF LAPAROSCOPY IN MODERN UROLOGY: EXPERIENCE OF BELARUSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION CLINICAL HOSPITAL

D. M. Nitkin, D. T. Tarend, A. D. Haponenka, P. V. Milasheuski, S. A. Liubetski

В последние десятилетия развиваются малоинвазивные технологии в медицине. Не обошла данная тенденция и такую медицинскую отрасль, как урология. На смену травматичным открытым операциям пришло выполнение лапароскопических вмешательств.

Несмотря на необходимость наличия широкого спектра высокотехнологичных дорогостоящих инструментов, имеются явные преимущества эндовидеохирургических операций по сравнению с открытыми: отсутствие травматичного широкого доступа, снижение сроков

госпитализации и нетрудоспособности пациента, хороший косметический результат [1]. При онкологической патологии лапароскопические вмешательства обеспечивают не только малоинвазивность, но и радикальность лечения.

Первая лапароскопическая операция проведена с помощью урологического эндоскопа — цистоскопа. Первую диагностическую лапароскопию (вентроскопию) выполнил русский врач-гинеколог Д. С. Отт в 1901 г. [2]. В урологии первую лапароскопическую операцию осуществил

в 1976 г. N. Cortesi с целью диагностики брюшного крипторхизма [2].

С конца прошлого столетия открытая урологическая хирургия активно заменяется малоинвазивной благодаря постоянному совершенствованию видеозендоскопических технологий. В 1990 г. J. Hulbert выполнил лапароскопическое иссечение кисты почки. В 1991 г. впервые с применением лапароскопии были выполнены нефрэктомия (R. V. Clayman), адреналэктомия (S. Kiyotaki), радикальная простатэктомия (W. Shuessler). В 2000 г. I. S. Gill провел лапароскопическую цистэктомию.

Дальнейшее развитие лапароскопической техники связано с появлением новых усовершенствованных методов визуализации (технология 4K сверхвысокой четкости, 3D — высокой четкости, гибкие инструменты), улучшением в технологии применения троакаров (однопортовая методика лапароскопии, применение оптических троакаров), усовершенствованием методов гемостаза (использование ультразвуковой энергии, модификации биполярной энергии), применением новых методик сшивания и лигирования, гибких инструментов [3, 5]. Все эти устройства в первую очередь улучшают эргономику для хирурга и, следовательно, могут оказывать положительное влияние на качество выполняемой операции. Однако развитие высокотехнологичной лапароскопической техники требует огромных инвестиций.

Одной из особенностей выполнения лапароскопических вмешательств является необходимость приобретения определенного набора навыков, сильно отличающихся от открытой хирургии. Среди них — пространственная ориентация в двумерной среде, манипуляции длинными инструментами с уменьшенной тактильной обратной связью, аккомодационный эффект [6]. Приобретение навыков в лапароскопии на самом деле сложнее, чем в открытой хирургии. С этим связана необходимость обязательного обучения хирургов в симуляционных центрах [7].

Цель исследования — оценить возможности современных методов лапароскопической хирургии в лечении доминирующих урологических заболеваний.

Материал и методы

Была проанализирована лапароскопическая хирургическая активность в урологических отделениях УЗ «Минская областная клиническая больница» (МОКБ) в период с 2002 по 2019 г.

Результаты и обсуждение

Впервые лапароскопическое вмешательство по поводу урологической патологии в клинике было выполнено в 2002 г. За период с 2002 по 2019 г. всего проведено 1376 лапароскопических операций. С каждым годом сохраняется тенденция к увеличению их числа (рис. 1).

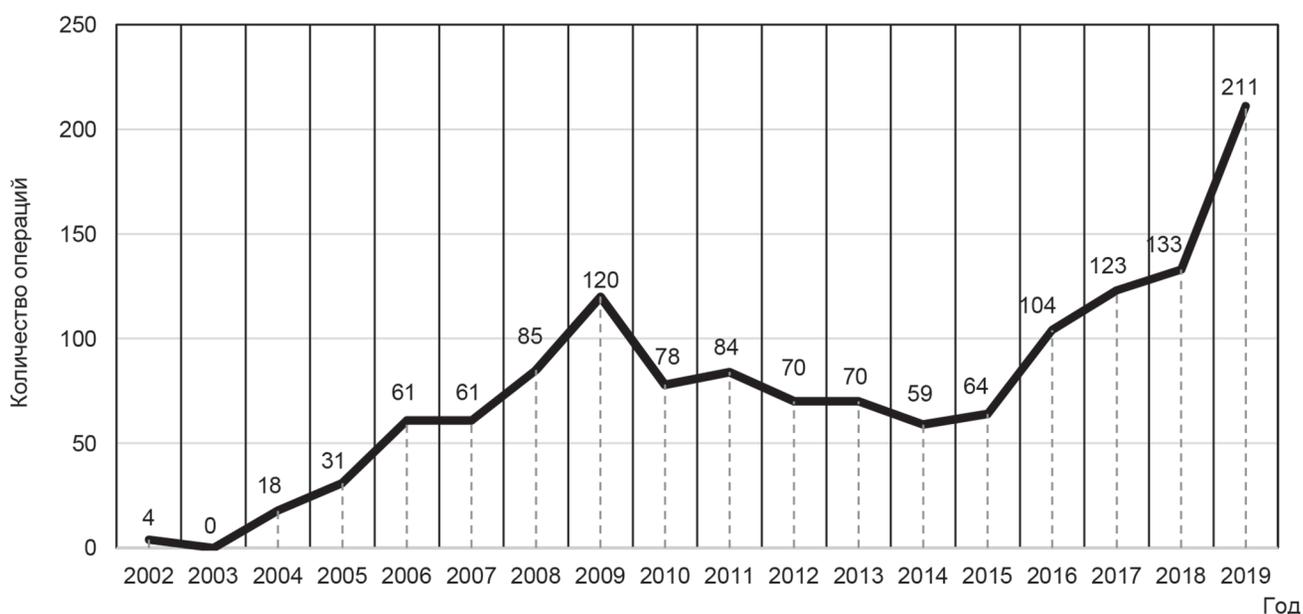


Рис. 1. Динамика количества лапароскопических операций, выполненных в клинике урологии БелМАПО/МОКБ с 2002 по 2019 г.

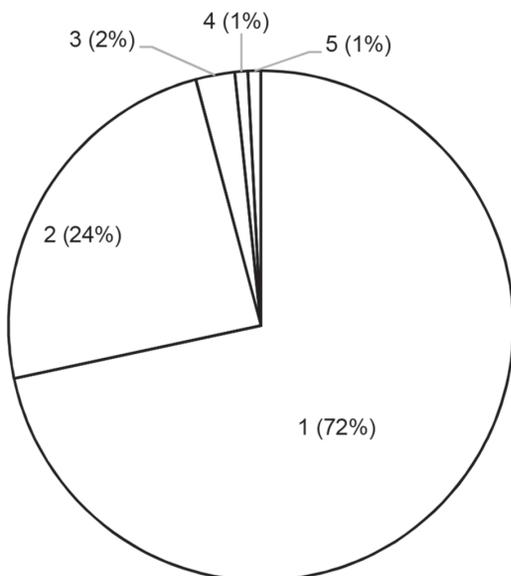
Среднее количество выполняемых лапароскопических операций за последние 10 лет составляет 101,5 в год. Благодаря усердной и кропотливой работе сотрудников кафедры урологии и нефрологии БелМАПО и урологических отделений МОКБ за последние 10 лет удалось увеличить спектр лапароскопических операций в урологии в 3 раза (рис. 2, 3).

На первых этапах внедрения лапароскопии в клинике урологии БелМАПО/МОКБ совершались оперативные вмешательства для отработки преимущественно базовой лапароскопической техники: постановка портов, ориентация в рабочей зоне, работа с манипуляторами (диссектором, ножницами), выделение, резание и коагуляция. Первыми операциями были иссечение простых кист почек, нефрэктомия по разработанной в клинике методике, дренирование брюшной полости.

С набработкой опыта активно начали внедряться более сложные лапароскопические операции: с 2010 г. — нефрэктомия, с 2011 г. — пиелопластика при гидронефрозе, с 2015 г. — уретеролитотомия в верхней и средней трети мочеточника, в 2016 г. — пиелолитотомия и геминефрэктомия, в 2017 г. — уретропексия по

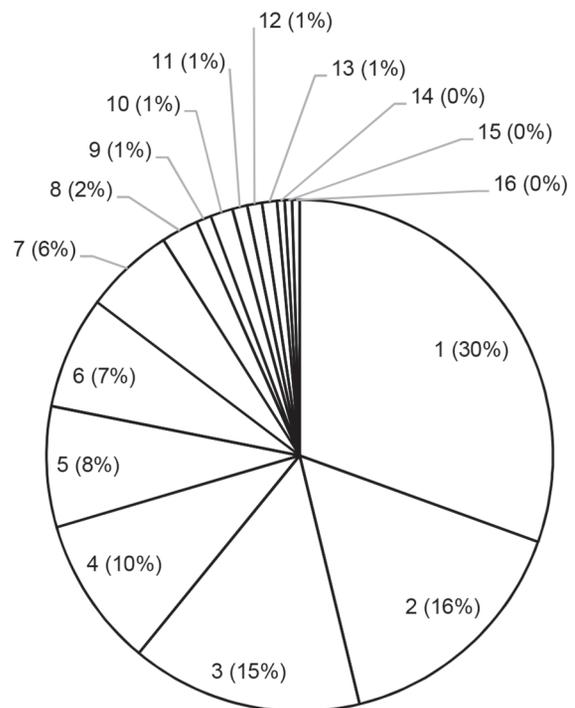
Берчу при недержании мочи у женщин.

С 2018 г. на базе МОКБ лапароскопическим методом выполняются фистулопластика при высоких пузырно-влагалищных свищах, резекция почки со злокачественной и с доброкачественной опухолью, удаление дивертикулов мочевого пузыря, уретропексия по Берчу с паравагинальной коррекцией при недержании мочи у женщин, радикальная нефрэктомия, радикальная нефруретерэктомия с парааортальной или паракавальной лимфодиссекцией при опухолях мочеточника и лоханки. В 2019 г. впервые на базе клиники выполнены лапароскопическая аденомэктомия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы



- 1 — Иссечение кист
- 2 — Нефрэктомия
- 3 — Установка к. Тэнкхоффа
- 4 — Пиелолитотомия
- 5 — Орхэктомия

Рис. 2. Спектр лапароскопических операций, выполненных в клинике урологии БелМАПО/МОКБ в 2009 г.



- 1 — Иссечение кист
- 2 — Резекция почки
- 3 — Пиелопластика
- 4 — Уретропексия по Берчу
- 5 — Нефрэктомия
- 6 — Нефруретерэктомия
- 7 — Уретеролитотомия
- 8 — Нефрэктомия
- 9 — Аденомэктомия
- 10 — Пиелолитотомия
- 11 — Резекция кисты надпочечника
- 12 — Дивертикулэктомия
- 13 — Установка к. Тэнкхоффа
- 14 — Фистулопластика
- 15 — Орхэктомия
- 16 — Нефрэктомия с тромбэктомией из почечной вены

Рис. 3. Спектр лапароскопических операций, выполненных в клинике урологии БелМАПО/МОКБ в 2019 г.

и лапароскопическая простатэктомия при раке предстательной железы.

Совместно с врачами других специальностей (хирурги, гинекологи) нередко выполняются симультанные операции, к примеру иссечение кисты почки и холецистэктомия, резекция правой почки и холецистэктомия, резекция почки и адреналэктомия.

Число конверсий составило примерно 1%. В основном конверсии возникали на этапе внедрения и освоения новых лапароскопических операций. При прохождении кривой обучения вероятность конверсии приближалась к 0%.

В последнее время при лечении опухолей верхних мочевых путей все чаще осуществляется лапароскопическое вмешательство с программируемой конверсией. Во время операции лапароскопический этап включает нефруретерэктомию с выделением мочеточника ниже подвздошных сосудов и перемещение удаленной почки в малый таз, парааортальную или паракавальную лимфодиссекцию. Второй этап — выполнение открытой резекции мочевого пузыря с тазовой лимфодиссекцией и извлечение из брюшной полости удаленных почки и мочеточника.

Большой объем лапароскопических операций составляют вмешательства при онкологической патологии: радикальная нефрэктомия, радикальная нефруретерэктомию с резекцией мочевого пузыря, резекция почки, радикальная простатэктомия. В 2019 г. доля вмешательств при данной патологии составила 40,9% от общего количества лапароскопических операций. С каждым годом все чаще осуществляются малоинвазивные вмешательства. Так, доля открытых по отношению к общему количеству нефрэктомий, выполненных в 2019 г., составила 30,7%. Открытая нефрэктомия в основном выполняется при злокачественных опухолях больших размеров. Средняя продолжительность лапароскопической нефрэктомии составила 112 ± 8 мин.

Слингговые операции — золотой стандарт в оперативном лечении стрессового недержания мочи. Полноправной альтернативой таким операциям является лапароскопическая уретропексия по Берчу, которая требует минимальных финансовых затрат, но серьезного лапароскопического навыка. Нередко за помощью обращаются женщины с симптомами стрессового недержания мочи в сочетании с пролапсом

переднего отдела тазового дна (цистоцеле), вызванного нарушением целостности пубоцервикальной фасции. В таких случаях лапароскопическая уретропексия по Берчу комбинируется с коррекцией данного дефекта путем дополнительной фиксации пубоцервикальной фасции к сухожильной дуге таза (паравагинальная коррекция) (рис. 4). За период 2002—2019 г. было выполнено 43 лапароскопические уретропексии по Берчу; эффективность лапароскопической техники не уступает sling-методикам. Средняя продолжительность операции составила 101 ± 21 мин. Рецидив наблюдался в 10,53% случаев.

Существует ряд лапароскопических операций, которые выполняются в МОКБ не рутинно. Осуществление лапароскопических вмешательств при мочекаменной болезни остается дискуссионным, и точное место лапароскопии в этих случаях до сих пор не определено. Тем не менее, согласно руководству Европейской ассоциации урологов, рекомендуется выполнение лапароскопической уретеролитотомии при крупных конкрементах в проксимальных отделах мочеточника как альтернатива уретероскопии и дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

В клинической больнице показанием к лапароскопической уретеролитотомии является наличие у пациента крупного «вклиненного» конкремента верхней или средней трети мочеточника, когда ретроградная контактная уретеролитотрипсия и дистанционная литотрипсия могут быть не только неэффективны, но и чреваты серьезными осложнениями, самое частое из которых — стриктура мочеточника в зоне

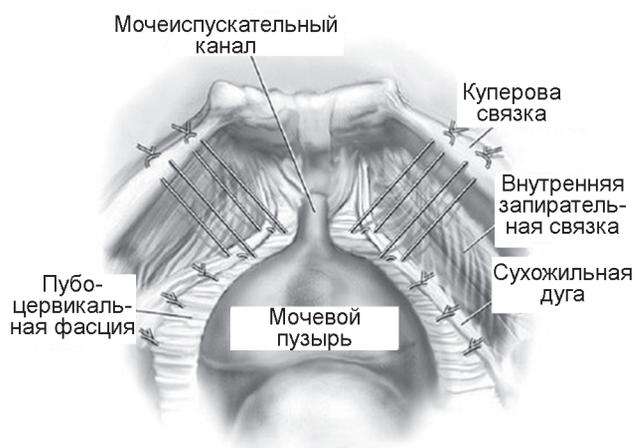
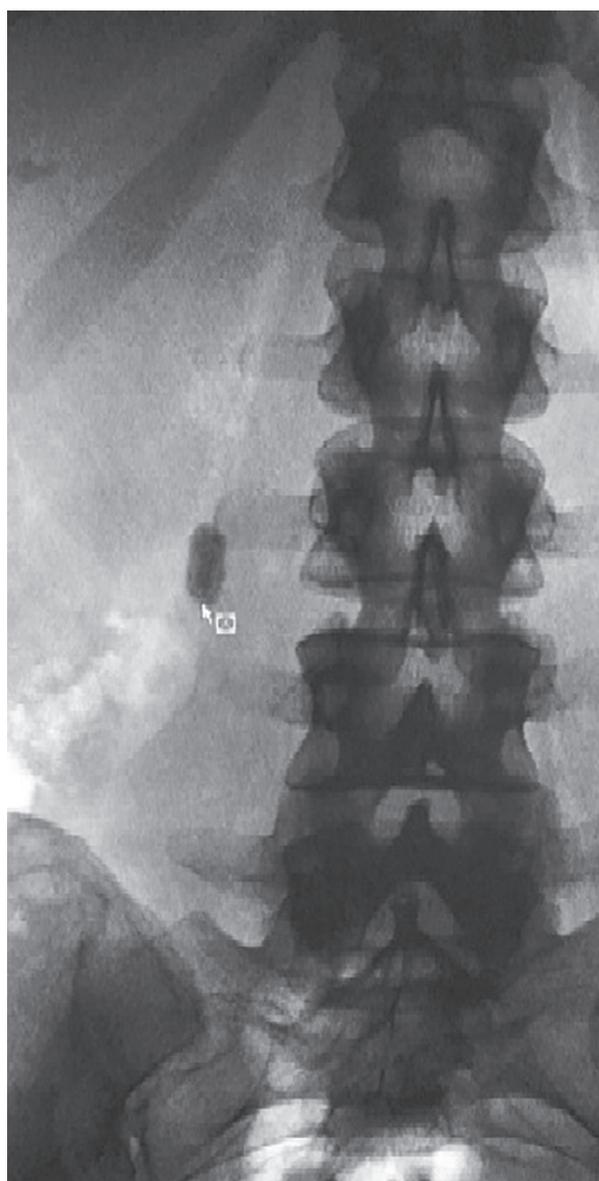


Рис. 4. Схема операции уретропексии с коррекцией пролапса тазовых органов

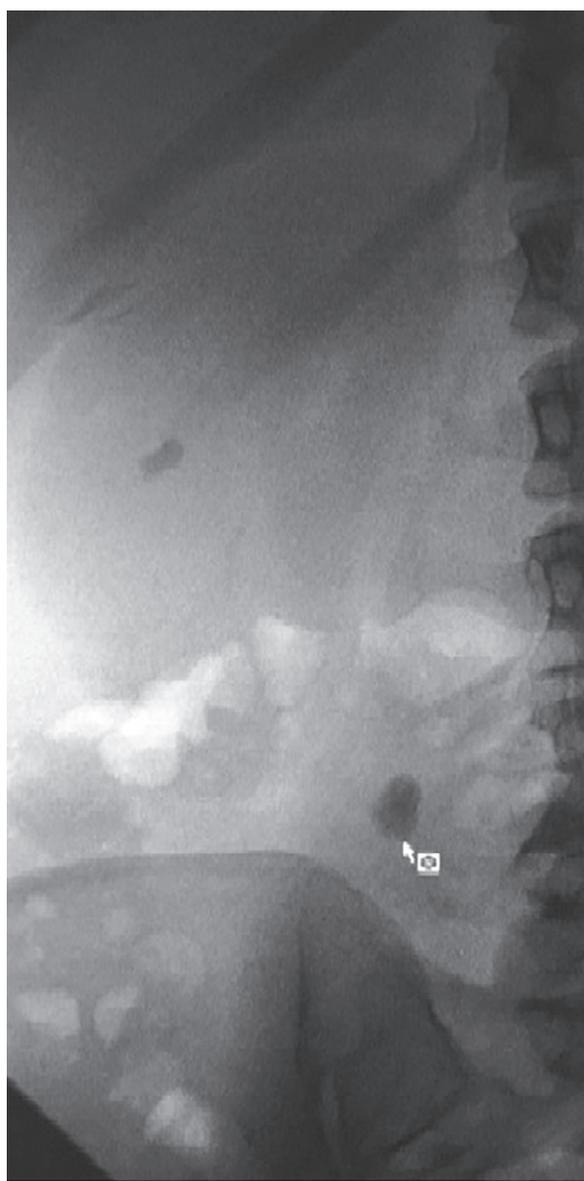
стояния камня (рис. 5). Однако количество подобных операций несоизмеримо низко по сравнению с традиционными методами лечения конкрементов мочеточника (рис. 6).

Лапароскопическая пиелолитотомия выполняется при внепочечном расположении лоханки и конкрементах размером более 2 см. За весь период в МОКБ выполнено 11 лапароскопических пиелолитотомий (средняя продолжительность — 119 ± 10 мин) и 35 уретеролитотомий (средняя продолжительность — 91 ± 30 мин). В ряде случаев прибегают к выполнению антеградного интраоперационного или ретроградного послеоперационного стентирования мочеточника.

Таким образом, внедрение лапароскопической техники в урологии демонстрирует минимальную травматичность операций, эффективность, сопоставимую с открытыми вмешательствами, сокращение времени пребывания пациентов в стационаре и более быстрое восстановление трудоспособности. Опыт МОКБ демонстрирует реальную возможность внедрения высокотехнологичных малоинвазивных вмешательств в повседневную урологическую практику, но это требует усердной и кропотливой работы слаженной команды единомышленников. Выполнение лапароскопических операций необходимо начинать с простых вмешательств (иссечение кист почек) для отработки



а



б

Рис. 5. Конкремент верхней трети (а) и средней трети (б) правого мочеточника на обзорной урограмме перед лапароскопической уретеролитотомией

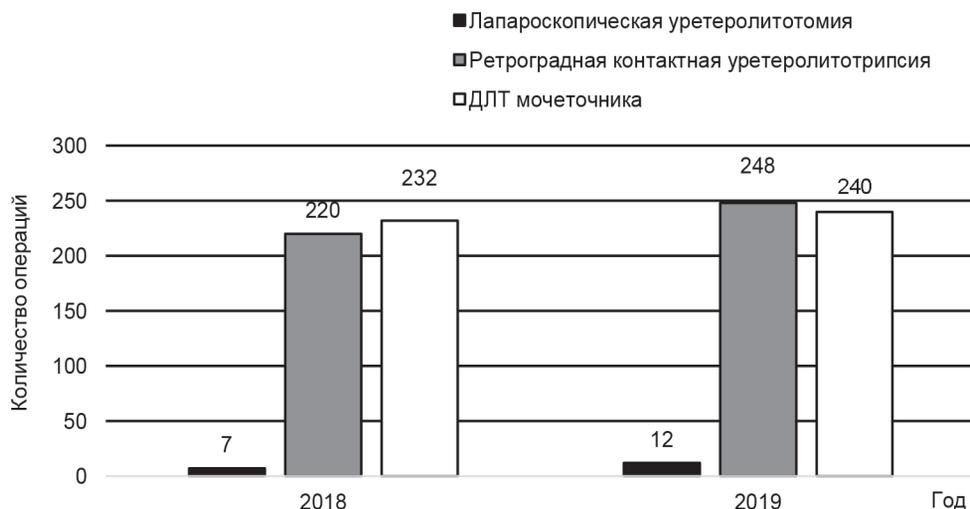


Рис. 6. Сравнительный анализ хирургического лечения камней мочеточников в клинике урологии БелМАПО/МОКБ 2018—2019 гг.

базовых основ лапароскопии с постепенным освоением навыков и переходом к более сложным техникам. Неоспорим тот факт, что освоение и внедрение лапароскопических методик невозможны без симуляционных технологий, которые позволяют унифицировать и стандартизировать процесс обучения специалиста.

Контактная информация:

Любецкий Сергей Александрович — врач-уролог.
Минская областная клиническая больница.
Агр. гор. Лесной-1, 223040, Минский р-н.
Сл. тел. +375 17 265-21-88.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. М. Н., Д. Т. Т., А. Д. Г., П. В. М., С. А. Л.

Сбор и обработка материала: П. В. М., С. А. Л.

Статистическая обработка данных: П. В. М., С. А. Л.

Написание текста: Д. Т. Т., П. В. М., С. А. Л.

Редактирование: Д. М. Н., Д. Т. Т., А. Д. Г., П. В. М., С. А. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павлов В. Н., Пушкарев А. М., Измайлов А. А. и др. Применение лапароскопических технологий в урологии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2006; 1: 107—10. [Pavlov V. N., Pushkarev A. M., Izmaylov A. A. i dr. *Laparoscopic techniques applied in urology. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2006; 1: 107—10. (in Russian)]

2. Хатьков И. Е., Барсуков Ю. А., Атрощенко А. О. и др. История развития лапароскопической хирургии. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 2: 35—9. [Khatkov I. E., Barsukov Yu. A., Atroshchenko A. O. i dr. *History of laparoscopic surgery. Onkologicheskaya koloproktologiya*. 2012; 2: 35—9. (in Russian)]

3. Cortesi N., Ferrari P., Zambarda E. et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*. 1976; 8(1): 33—4.

4. Кудрявцев Ю. М. Лапароскопическая урология (опыт внедрения на примере городского урологического центра). *Вестник урологии*. 2015; 2: 13—20. [Kudryavtsev Yu. M. *Laparoscopic urology (implementation experience on the example of the City Urological Center)*. *Vestnik urologii*. 2015; 2: 13—20. (in Russian)]

5. Rassweiler J. J., Teber D. *Advances in laparoscopic surgery in urology. Nat. Rev. Urol*. 2016; 13(7): 1—13.

6. Van der Poel H., Brinkman W., van Cleynenbreugel B. et al. Training in minimally invasive surgery in urology: European Association of Urology/International Consultation of Urological Diseases consultation. *BJU Int*. 2016; 117: 515—30.

7. Autorino R., Haber G.-P., Stein R. J. et al. *Laparoscopic Training in Urology: Critical Analysis of Current Evidence. J. Endourol*. 2010; 24(9): 1377—90.

Поступила 23.06.2020.

Принята к печати 10.08.2020.



РЕЗОЛЮЦИЯ ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ СНГ: «МЕНЕДЖМЕНТ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА — ПРАКТИКА СЕГОДНЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЗАВТРА»

Вопросы новых терапевтических возможностей при нарушениях менструального цикла (МЦ) с учетом общей тенденции к росту доли данной патологии в структуре гинекологической заболеваемости в странах СНГ сейчас стоят особенно остро и требуют пристального внимания. Ведущие специалисты сфокусировались на поиске новых решений и подходов с учетом актуальных научных данных и потребностей пациенток.

16 сентября 2020 г. в онлайн-формате состоялся Форум экспертов по менеджменту менструального цикла. В работе форума приняли участие эксперты из России, Беларуси, Казахстана и Узбекистана: Подзолкова Н. М., Иванюшкина-Кудина О. Л., Захаренкова Т. Н., Укыбасова Т. М., Гребенникова Г. А., Копобаева И. Л., Бегимбекова Л. М., Алиева Д. А., Худаярова Д. Р., Асранкулова Д. Б.

Значимость нарушений менструального цикла и состояние проблемы в разных странах

Менструальную функцию оценивают по регулярности и длительности МЦ, продолжительности менструации, объему менструальной кровопотери. Классификация нарушений менструального цикла включает широкий спектр нозологий [1]. Согласно критериям FIGO (2018), аномальное маточное кровотечение (АМК) — это любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста (по регулярности, продолжительности и объему). Так, в норме продолжительность менструального цикла варьирует от 24 до 38 дней, нормальная длительность менструации составляет 3—8 дней, регулярность определена как регулярное изменение от самого короткого до самого длинного цикла в пределах ≤ 7 —9 дней. Норма объема кровопотери оценивается самой пациенткой как таковая, которая не влияет на качество ее жизни [4]. Согласно опубликованным данным, распространенность аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте составляет от 11 до 13% от общей популяции [3] и данное состояние ассоциируется со снижением показателей, характеризующих качество жизни женщин, как в физическом, так и психологическом аспектах [4].

Член правления Российского общества акушеров-гинекологов, д.м.н., профессор Н. М. Подзолкова отметила, что нарушения менструального цикла (НМЦ) являются междисциплинарной проблемой, не только характерной для различных возрастных групп, но и сложной с точки зрения диагностики и лечения, что требует углубленной подготовки врачей гинекологов по смежным вопросам общей эндокринологии и терапии.

Кроме того, в последние годы явно заметна драматическая тенденция к снижению рождаемости и фертильности, а также значительному увеличению доли нарушений менструального цикла в структуре гинекологической заболеваемости в странах СНГ. Главный внештатный детский гинеколог г. Минска О. Л. Иванюшкина-Кудина поделилась актуальной демографической ситуацией в Республике Беларусь, которая, несмотря на прикладываемые усилия, ухудшается. В последние годы наблюдается снижение показателя общей рождаемости

на фоне явного роста доли НМЦ в структуре гинекологической заболеваемости среди подростков и женщин репродуктивного возраста. Профессор Национального научного центра материнства и детства КФ «УМС», г. Нур-Султан Т. М. Укыбасова отметила, что в Казахстане доля НМЦ в структуре гинекологической амбулаторной помощи за период с 2002 по 2019 г. выросла более чем в 2 раза, а в структуре гинекологической стационарной помощи — практически в 1,8 раза, тогда как обращаемость к профильным специалистам по другим причинам осталась на прежнем уровне. Данные по Узбекистану представила профессор Д. А. Алиева, зав. поликлиникой РСНПМЦ АиГ г. Ташкента. Со слов спикера, по данным 2019 г., расстройства ритма и объема менструаций составляют 10,6% в целом в структуре гинекологической патологии, а среди девочек 15—18 лет эта цифра достигает практически 35%!

В ходе обсуждения выяснилось, что, к сожалению, общим для стран СНГ является отсутствие единого подхода к менеджменту НМЦ, что находит свое отражение в разрозненности клинических протоколов и, порой, в устаревших терапевтических решениях. Это, в свою очередь, подталкивает к необходимости совершенствования клинической практики, включения хорошо изученных методов диагностики и лечения НМЦ в клинические рекомендации и ежедневную практику врачей.

Таким образом, унификация, уточнение методов ведения пациенток с НМЦ и выбор оптимальной тактики лечения пациенток репродуктивного возраста является важнейшей ступенью на пути к улучшению оказания гинекологической помощи.

НМЦ как интегративный показатель здоровья женщины: диагностические вопросы, лечебные аспекты

В ходе форума эксперты заострили внимание на функциональных нарушениях характера менструаций, связанных с овариальной дисфункцией (АМК-О), а также с эндометриальными факторами (АМК-Е) в соответствии с классификацией FIGO 2018 [5].

Согласно рекомендациям, в настоящее время в терапии АМК используются негормональные препараты (НПВС, транексамовая кислота), хирургические методы (абляция эндометрия, гистерорезектоскопия, эмболизация

маточных сосудов), гормональные лекарственные средства (гестагены, комбинированные гормональные контрацептивы и, для восстановления эндометрия, эстрогены), а также внутриматочные системы с левоноргестрелом [1, 6].

После исключения органических причин в репродуктивном возрасте первой линией терапии АМК является консервативное лечение [3]. В ходе дискуссии эксперты были единогласны в том, что для успешной терапии пациентки с НМЦ нуждаются в патогенетически обоснованном лечении. Ведь, как справедливо отметила профессор Н. М. Подзолкова, НМЦ — это революционная ситуация для организма женщины, «когда верхи не могут, а низы — не хотят», так как в их основе лежат нарушения в одном из звеньев регуляции МЦ, таких как полноценность гонадотропной стимуляции, адекватное функционирование яичников, взаимодействие центрального и периферического уровней регуляции.

Таким образом, чтобы нормализовать естественный МЦ, важно не подавлять выработку собственных гормонов и овуляцию. Следовательно, терапия НМЦ должна соответствовать следующим важнейшим критериям: во-первых, не нарушать синтез гонадотропных и половых гормонов, во-вторых, не подавлять овуляцию и, в-третьих, способствовать «запуску» собственного (физиологического) механизма регуляции МЦ [7]. Профессор Н. М. Подзолкова в ходе своего выступления отметила еще некоторые пункты, имеющие важное значение при выборе оптимального лекарственного средства, а именно: профиль безопасности, противопоказания, а также необходимость индивидуализировать терапию, взяв за основу данные доказательной медицины.

Как единогласно заметили эксперты, для нормализации МЦ неоправданно часто используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний* к применению с данной конкретной целью. Согласно данным исследований, КОК вызывают подавление синтеза гонадотропных (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов [8]. Также отмечено, что комплаентность пациенток при использовании КОК может быть недостаточно высокой для использования в лечебных целях, а также существует необходимость учитывать риски, связанные с профилем безопасности [17, 10]. В частности, по данным многочисленных исследований и метаанализов, прием КОК с целью контрацепции, содержащих этинилэстрадиол в сочетании с гестагенами III—IV поколения (диеногест, дроспиренон и др.) ассоциирован с более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), чем при применении с гестагенами I—II поколения (левоноргестрел, норгестимат и др.). Ежегодный риск развития ВТЭ у женщин, принимающих КОК с гестагенами III—IV поколения (диеногест, дроспиренон и др.), составляет от 8 до 12 случаев на 10 000 женщин [10]. Таким образом, назначение КОК с целью нормализации менструальной функции может быть нецелесообразно ввиду подавления нормального взаимодействия в рамках гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также повышения риска возникновения тромбозов.

Патогенетически обоснованной терапией при нарушениях менструального цикла являются гестагены в циклическом режиме. Они способствуют прекращению индуцированного эстрогенами роста эндометрия, стабилизируют сосудистую сеть эндометрия и блокируют неограниченный рост сосудов, запускают каскад свертывания крови, обладают гемостатическим и антифибринолитическим действием (через PAI-1), а также тормозят активность матриксной металлопротеиназы. Согласно современным данным, препаратом выбора для терапии АМК является дидрогестерон [11—13]. Дидрогестерон вызывает соответствующую фазе секреторную трансформацию эндометрия, селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов, обусловленных взаимодействием с другими рецепторами. Соответственно, дидрогестерон не обладает эстрогенным, андрогенным и глюкокортикоидным действием, а также в обычных дозах не подавляет овуляцию [14, 15, 18]. С целью нормализации МЦ целесообразно назначать препарат, который будет поддерживать наступление овуляции, которая, в свою очередь, невозможна без достаточного и быстрого повышения уровня ЛГ в середине МЦ. Согласно имеющимся данным, поддержание пика ЛГ частично или, возможно, полностью зависит от преовуляторного подъема прогестерона, возрастающего с 11-го дня МЦ. Поддержание необходимого преовуляторного пика прогестерона обеспечивает применение дидрогестерона с 11-го по 25-й день МЦ [24]. Данная схема продемонстрировала высокую эффективность в клинических исследованиях, причем достигнутый во время лечения эффект сохраняется длительно после отмены препарата [25].

Кроме того, дидрогестерон обладает противовоспалительным эффектом при лечении АМК благодаря доказанному воздействию на увеличение продукции прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который запускает механизмы иммуносупрессии. Также дидрогестерон более выражено по сравнению с прогестероном снижает выработку провоспалительных цитокинов, тем самым оказывая сильное иммуномодулирующее действие [16, 17].

В ходе форума профессор Н. М. Подзолкова представила результаты проведенного ею совместно с Т. Ф. Татарчук, А. М. Доцановой, Г. З. Ешимбетовой и Л. В. Сумятиной многоцентрового международного наблюдательного исследования использования терапии дидрогестероном для нормализации МЦ в рутинной клинической практике. **Первичной целью** была оценка влияния терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ. **Вторичной** — оценка регулярности МЦ во время и после лечения, изменений продолжительности МЦ, интенсивности менструальных болей, уровня тревоги, а также удовлетворенности пациенток и клинической эффективности в конце терапии. Дизайн исследования: проспективное, неинтервенционное, нерандомизированное, неконтролируемое, несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование было проведено в 64 исследовательских центрах на территории России,

*Только комбинированный оральные контрацептив, содержащий эстрадиол/диеногест, имеет зарегистрированное показание — лечение тяжелых и/или длительных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании пероральной контрацепции.

Украины, Казахстана и Узбекистана. Набор пациенток и скрининг: в исследование включены 996 женщин в возрасте 18—40 лет с нерегулярными МЦ на протяжении 3—6 мес, которым дидрогестерон в виде таблеток для перорального применения (по 10 мг) был назначен один или два раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ для терапии недостаточности прогестерона. Визиты пациенток были в начале исследования, после 3 и 6 циклов терапии дидрогестероном (окончание терапии), затем после 3 и 6 мес последующего наблюдения. Для большей объективизации данных все пациентки вели дневник, в котором фиксировались: даты начала и окончания менструального периода, длительность менструального кровотечения, оценка психического состояния (тревоги) в течение менструации (по 11-балльной шкале), длительности (в днях) и выраженности боли (по 11-балльной шкале). Результаты: среди пациенток, завершивших терапию (955), у 946 (99,1%) наблюдался 1 и более регулярный МЦ. В течение периода последующего наблюдения у 680 (79,1%) из 860 пациенток отмечалось 6 и более регулярных МЦ. По оценке пациенток, интенсивность менструальных болей и уровень тревоги значительно снизились во время терапии ($p \leq 0,0001$ по сравнению с исходными значениями); данная тенденция сохранялась также во время 6-месячного периода после завершения терапии. Терапия дидрогестероном ассоциировалась с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением (856 (89,6%) из 955); клинический ответ был оценен как хороший или отличный у 819 (85,8%) из 955 пациенток. В общей сложности, только 16 (1,6%) из 986 пациенток сообщили о побочных явлениях. Выводы: терапия дидрогестероном про-

демонстрировала свою эффективность в нормализации МЦ, снижении интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в период терапии и 6-месячного периода после завершения лечения. Дидрогестерон способствует восстановлению полноценной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и предотвращает вторичные проявления менструальных нарушений [13].

Резюме

Проблема нарушений МЦ актуальна в странах СНГ и встречается у женщин репродуктивного возраста с частотой 10—15%. Алгоритмы диагностики и терапии нуждаются в регулярном пересмотре и разъяснении для практикующего гинеколога по мере обновления международных рекомендаций. Ведение пациенток подразумевает комплексный подход. Основой лечения при отсутствии органических нарушений является консервативная терапия — симптоматическая (НПВС, гемостатические препараты, в частности, ингибиторы фибринолиза) и патогенетическая (гормональная) терапия. Высокоселективный гестаген дидрогестерон имеет убедительную доказательную базу при НМЦ: согласно недавним исследованиям с участием более 2000 пациенток, подтверждена высокая эффективность в восстановлении регулярного МЦ с долгосрочным эффектом после окончания лечения, снижении обильности кровотечений и повышении качества жизни, а также продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата [20—23]. В рекомендациях РФ дидрогестерон рекомендован в качестве первой линии терапии функциональных нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста [1, 12, 19].

Участники форума

Алиева Дилфуза Абдуллаевна	— д.м.н., профессор, зав. поликлиникой РСНПМЦ АиГ, г. Ташкент, Узбекистан.
Асранкулова Дилором Бахтияровна	— д.м.н., профессор, зав. кафедрой АиГ Андижанского Государственного Медицинского Института, г. Андижан, Узбекистан.
Бегимбекова Ляззат Мыктыбековна	— к.м.н., доцент, зав. кафедрой "Акушерство, гинекология и педиатрия" МКТУ им. Х.А. Ясави, г. Шымкент, Казахстан.
Гребенникова Галина Александровна	— ведущий специалист Института репродуктивной медицины (ИРМ), эксперт в области СРЗП, исполнительный директор Казахской ассоциации по половому и репродуктивному здоровью (КМПА), г. Алматы, Казахстан.
Захаренкова Татьяна Николаевна	— к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь.
Иванишкина-Кудина Оксана Леонидовна	— ассистент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, главный внештатный детский гинеколог МЗ РБ, г. Минск, Беларусь.
Копобаева Ирина Леонидовна	— ассистент-профессор кафедры «Акушерство, гинекология и перинатология» НАО «Медицинский университет Караганды», Президент Карагандинского филиала КМПА, г. Караганда, Казахстан.
Подзолкова Наталья Михайловна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, г. Москва, Россия.
Укыбасова Талшын Мухадесовна	— д.м.н., профессор, Национальный научный центр материнства и детства КФ «УМС», г. Нур-Султан, Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, И. Б. Манухина, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и дополн. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2017. 1048 с.
2. Ely J. W., Kennedy C. M., Clark E. C., Bowdler N. C. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19(6): 590—602.
3. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 152(2): 133—7.
4. Matteson K. A., Raker C. A., Clark M. A., Frick K. D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J. Womens Health (Larchmt)* 2013; 22(11): 959—65.
5. Munro M. G., Critchley H. O. D., Fraser I. S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Intern. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143 (3): 393—408.
6. Pinkerton J. A. V. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. *Menopause.* 2011. 18(4): 453—61.
7. Межевитинова Е. А., Довлетханова Э. Р. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. *Гинекология.* 2010; 3: 18—25.
8. K. Birch Petersen. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive time span. Human reproduction. Abstract book eshre 2014 — Munich, Germany — 29 June to 2 July volume 29, supp 1 2014. P. 85.
9. Madden T., Secura G. M., Nease R. F., et al. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213: 46. e1-6.
10. Плавинский С. Л., Баринова А. Н., Озолиня Л. А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(6): 92—9. DOI: 10. 20953/1726-1678-2019-6-92-99.
11. Lockwood C. J. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause (New York, NY).* 2011. 18 (4): 408.
12. Приказ Минздрава России от 01. 11. 2012 № 572н (ред. от 12. 01. 2016). Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Зарегистрировано в Минюсте России 02. 04. 2013 N 27960.
13. Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A., et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; Mar; 32(3): 246—9.
14. Schindler A. E. et al. Reprint of classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61 (1—2): 171—80.
15. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009; 65: S3—S11.
16. Торшин И. Ю. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. *Гинекология.* 2009; 11 (5): 9.
17. Raghupathy R., AlAzemi M. Modulation of cytokine production by the dydrogesterone metabolite dihydrodydrogesterone. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015; 74 (5): 419—26.
18. American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.*, 1986; 46: 1062—6.
19. Приказ Минздрава России от 24. 12. 2012 N 1473н Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи женщинам при аномальных кровотечениях (маточных и влагалищных) различного генеза. Зарегистрировано в Минюсте России 01. 04. 2013 N 27957.
20. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(8): 667—71.
21. Taniguchi F. et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An openlabel multicenter clinical study. *J. Obstet. and Gynaecol. Res.* 2019; 45(1): 168—75.
22. Tajjamal A & Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicentre, observational study. *Gazz Med. Ital.* 2015; 174(9): 391—8.
23. Wang L. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding-ovulation dysfunction patients. *World J. Clin. Cases.* 2020; 8 (15): 3259.
24. Соловьева А. В., Чегус Л. А. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе. *Акушерство и гинекология.* 2020; 8: 29—38 [https://dx. doi. org/10. 18565/aig. 2020. 8. 29-38](https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38).
25. Сибирская Е. В., Пивазян Л. Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19(2): 129—35. DOI: 10. 20953/1726-1678-2020-2-129-135.



ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1272. The Great Coronavirus Pandemic of 2020: 7 Critical Lessons. Пандемия коронавируса 2020 года: 7 важных уроков. Установлены 7 важных уроков коронавирусной пандемии: 1) необходимо создавать устойчивые и надежные структуры в системе здравоохранения, позволяющие быстро обнаруживать, оценивать, анализировать и реагировать на вызовы пандемии. Даже в странах с высоким уровнем доходов населения не хватало возможностей для адекватного лечения большого количества пациентов с COVID-19 и обеспечения средствами защиты медицинских работников. Все системы здравоохранения потребовали дополнительных мощностей, чтобы справиться с чрезвычайными ситуациями при переполнении госпиталей; 2) самым большим показателем успеха в борьбе с COVID-19 является завоевание политическими лидерами доверия общественности; 3) необходимо консолидировать взаимодействие научных работников, руководителей государства и учреждений системы здравоохранения. Политические лидеры иногда высказывают сомнения в достоверности научных данных, что негативно сказывается на деятельности учреждений здравоохранения и оказании медицинской помощи. Если лидерам не удастся проводить политику, основанную на достоверных научных данных, принимаемые меры будут неадекватными; 4) государства должны осуществлять инвестиции в биомедицинские исследования не только во время критических эпидемических ситуаций и кризисного состояния системы здравоохранения, но и в межпандемические периоды; 5) в период пандемии COVID-19 усилилось неравенство в доступе к медицинским услугам, в результате чего население во всех странах выражает недовольство несправедливостью при оказании социальной и экономической помощи. Основной акцент при оказании медицинской помощи необходимо делать на ее доступность; 6) ограничения при оказании неотложной медицинской помощи должны основываться на фактических данных и реализовываться только при отсутствии других альтернатив; 7) необходимо глобальное международное сотрудничество с целью ускорения научных исследований и практических разработок, а также производства и обеспечения равноправного доступа к диагностическим тестам, лекарственным средствам и вакцинам.



1273. COVID-19 Deaths Among US Clinicians. Смертность от COVID-19 среди клиницистов США.

С февраля 2020 г. более 100 000 сотрудников системы здравоохранения США заразились COVID-19, 641 человек умер. Авторы отмечают, что общее количество умерших не учитывает истинное число случаев смерти среди медицинского персонала. При анализе заболеваемости 7000 медицинских работников с COVID-19 установлено, что 66% из них работали в домах престарелых и интернатах. Около 33% из почти 6000 зарегистрированных случаев произошли среди младшего медперсонала, 29% — медсестер, врачей — около 3%. Среди неклинического персонала заразился 581 работник. Смертность медицинских работников от COVID-19 наиболее распространена среди мужчин-афроамериканцев в возрасте старше 65 лет. Сопутствующие заболевания имели 92% умерших, в то время как у выживших они отмечались в 41% случаев. Более 59% умерших страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями или диабетом; у 30% наблюдалось их сочетание. Авторы рекомендуют обязательное использование масочного режима в медицинских учреждениях, проведение ПЦР бывшим пациентам перед выходом на работу и предоставление оплачиваемых отпусков при заболевании. Адекватное распределение средств индивидуальной защиты среди медицинского персонала является основным средством снижения риска заражения COVID-19.



1274. Therapy for Early COVID-19. A Critical Need. Раннее лечение COVID-19. Критическая потребность.

В настоящее время существуют различные варианты лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19, требующих госпитализации, при этом кортикостероиды являются методом выбора для больных, находящихся в критическом состоянии. Наряду с этим отсутствуют методы лечения, доказавшие свою эффективность на ранней стадии развития вирусной инфекции, которые предотвратили бы прогрессирование заболевания, необходимость в госпитализации и развитие осложнений. Примером противовирусных препаратов для раннего лечения COVID-19 являются МК-4482 — пероральный биодоступный ингибитор рибонуклеозидов, который первоначально был разработан для лечения гриппа, аэрозольный препарат интерферона-β1а, разработанный для лечения вирусных инфекций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и камостат мезилат — ингибитор сериновой протеазы, рекомендованный для лечения хронического панкреатита и послеоперационного рефлюкс-эзофагита. Также разрабатываются лекарственные средства, содержащие специфичные для SARS-CoV-2 противовирусные антитела. При легкой и умеренной тяжести заболевания возможно использование плазмы выздоравливающих пациентов, гипериммунного γ-глобулина, также тестируются продукты моноклональных и поликлональных антител. Данные лекарственные средства могут быть эффективны в начальной стадии заболевания COVID-19 для снижения вирусемии и улучшения результатов лечения. Учитывая продолжительность пандемии COVID-19, оправданы целевые инвестиции для разработки



новых лекарственных средств для лечения пациентов в ранней стадии заболевания. Предотвращение госпитализации и развития хронических последствий COVID-19 не только спасет жизни заболевших, но и уменьшит нагрузку на медицинские учреждения, которые занимаются лечением пациентов с последствиями перенесенного COVID-19. Лекарственные средства для эффективного раннего амбулаторного лечения COVID-19, вероятно, скоро будут получены и усилия в этом направлении заслуживают безусловной поддержки медицинского сообщества и общественности.

1275. Science Denial and COVID Conspiracy Theories Potential Neurological Mechanisms and Possible Responses. Отрицание научных данных и приверженность антинаучным данным и теориям при COVID.

Реакция со стороны ряда высших должностных лиц США на пандемию COVID-19 характеризовалась отрицанием эффективности масочного режима, антивакцинных мероприятий, приверженностью к сомнительным теориям о происхождении COVID-19 и поддержкой непроверенных методов лечения. Изучение COVID-19 сопровождается огромным массивом новых данных об эпидемиологии заболевания и методах лечения. Они постоянно обновляются, что требует непрерывной систематизации и объективного анализа, который не всегда приводит к достоверным выводам. Люди, как правило, формируют свои убеждения на основе имеющихся фактов и личного опыта. Интерпретация данных о COVID-19, к тому же не всегда достоверных, для человека, не обладающего высокой научной грамотностью, может быть весьма непростой задачей. Обычно в таких случаях люди склонны больше доверять данным, полученным из источников информации, которым они больше доверяют, которые зачастую отрицают существование реальных угроз. Вместо того, чтобы критически анализировать информацию, которую трудно понять и которая потребует усилий для ее усвоения, проще использовать простые, понятные и оптимистичные сведения. Человек часто видит то, что хочет видеть. Ложные представления о COVID-19 чаще возникают у тех, кто не способен к объективной оценке научной информации. Медицинское сообщество должно прилагать постоянные усилия для повышения медицинской грамотности населения. Ученые, клиницисты, эксперты в области здравоохранения должны участвовать в диалоге с населением по таким вопросам, как использование различных защитных средств, масок, вакцин и лекарственных препаратов. Доступные веб-сайты, на которых публикуются достоверные данные о здоровье, должны противодействовать источникам ложной информации, наносящей вред здоровью. Систематический анализ того, «что пошло не так» во время пандемии COVID-19 является важной обязанностью научного медицинского сообщества. Клиническая медицина и здравоохранение находятся на переднем крае национальных проблем, связанных со здоровьем населения. Когда побеждает наука, побеждают все.



1276. Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19. Пожилые люди и последствия COVID-19 для психического здоровья.

Пандемия 2020 г. стала уникальным стрессовым фактором, затронувшим все мировое гражданское сообщество. Для пожилых людей характерны большие опасения в плане развития неблагоприятных последствий пандемии: тяжелые осложнения, высокая смертность, нарушение привычного уклада жизни, трудности доступа к медицинской помощи и адаптации к новым медицинским технологиям (телемедицина), а также боязнь в связи с тем, что изоляция усугубит состояние их психического здоровья. Однако, вопреки ожиданиям, пожилые люди оказались более устойчивы к развитию тревожных состояний, депрессии и психическим расстройствам, связанных со стрессом, по сравнению с более молодым населением. Во время начальной фазы пандемии наблюдалось меньшее негативное влияние на психическое здоровье среди пожилых людей по сравнению с другими возрастными группами. У них отмечается более низкий уровень тревожных и депрессивных расстройств, связанных со стрессом, чем у лиц молодого возраста. Для пожилых людей, находящихся в изоляции, наличие близких родственников выполняет защитную функцию, по сравнению с другими группами населения. Благоприятным фактором является наличие житейской мудрости — черты личности, состоящей из следующих компонентов: просоциальное поведение (сочувствие и сострадание), регуляция своего эмоционального состояния, способность к саморефлексии, решительность при принятии решения при наличии разных точек зрения, консультирование по социальным вопросам и высокая духовность. Они более устойчивы к одиночеству. Многие пожилые люди не обладают достаточным ресурсом, необходимым для борьбы со стрессом при COVID-19. Сюда относятся материальные ресурсы (отсутствие доступа к интеллектуальным технологиям), социальные (несколько членов семьи или друзей), когнитивные или биологические (неспособность заниматься физическими упражнениями или работать). Особенно значима роль компьютерных технологий, которые стали важным фактором в поддержании социальных связей, а также доступа к медицинским услугам в области психического здоровья. Клиницисты должны учитывать важность нефармакологических подходов, которые более эффективны, чем фармакотерапия, в лечении хронического, продолжительного стресса и тревожных состояний: когнитивно-поведенческую терапию, поощрение физической активности, увеличение контактов и общения с другими людьми, обучение эмпатии, участие в занятиях, способствующих повышению духовности. Такие подходы улучшают способность и умение справляться с трудностями, повышают устойчивость к стрессу, уменьшают чувство одиночества. Понимание факторов и механизмов, управляющих личной устойчивостью к различным негативным факторам, поможет



в выборе медицинских вмешательств у пожилых людей и других групп населения, чье психическое здоровье может быть нарушено. Полученные данные отражают опыт первой волны пандемии COVID-19 в странах с высоким уровнем доходов населения.

1277. Trends in Outpatient Care Delivery and Telemedicine During the COVID-19 Pandemic in the US.

Тенденции в оказании амбулаторной помощи и использования телемедицины во время пандемии COVID-19 в США. Пандемия COVID-19 резко изменила структуру оказания медицинской помощи в США. Изменения в законодательстве позволили страховым компаниям оплачивать широкий спектр телемедицинских услуг населению, что начали использовать многие врачи и учреждения здравоохранения. Изучено количество амбулаторных обращений за медицинской помощью в 2020 г. среди 16,7 миллионов человек, имеющих коммерческую страховку. Еженедельная частота обращений за телемедицинскими консультациями увеличилась с 0,8 до 17,8 на 1000 пациентов (увеличение в 17 раз); амбулаторные посещения сократились с 102,7 до 76,3 на 1000 пациентов (снижение 30%); общее количество обращений (телемедицина и личные посещения) снизилось с 103,5 до 94,1 (уменьшение на 9,1%). Наблюдались значительные географические различия в количестве посещений, проведенных с помощью телемедицины (от 8,4% в Южной Дакоте до 47,6% в Массачусетсе). В каждом штате имело место снижение общего количества посещений, что свидетельствует о широком диапазоне отсроченного лечения в течение первых месяцев пандемии COVID-19. В период пандемии наблюдалось ограничение доступа населения к оказанию медицинской помощи, более высокая заболеваемость и смертность, напрямую не связанные непосредственно с пандемией. Использование возможностей телемедицины в начальный период пандемии COVID-19 способствовало снижению объема амбулаторной помощи.



1278. Hospital-Acquired SARS-CoV-2 Infection. Lessons for Public Health. Госпитальная инфекция SARS-CoV-2. Уроки системы здравоохранения.

По данным ВОЗ, во всем мире на работников здравоохранения приходится 1 из 7 случаев заболевания COVID-19. Заболеваемость медиков составляет 2747 на 100 000, в общей популяции — 242 на 100 000 человек. Данные, указывающие на повышенный риск заболеваемости медицинских работников, следует интерпретировать с осторожностью, поскольку, во-первых, многие из этих случаев заболевания произошли либо до введения обязательного использования масок, либо когда их было недостаточно; во-вторых, невозможно различить, когда произошло заражение – в учреждении здравоохранения или вне его. В-третьих, медработникам, как правило, чаще производят диагностическое тестирование по сравнению с другими группами населения. С самого начала пандемии COVID-19 установлено, что госпитали являются благоприятным местом для заражения вирусом. Обзор первой волны пандемии в Китае показал, что 44% случаев заражения были внутрибольничными. Отмечена эффективность использования хирургических масок медицинскими работниками и пациентами в снижении передачи COVID-19 в госпиталях. Маски оказались эффективными, несмотря на невозможность физического дистанцирования. Авторы делают два вывода: 1) стационары с хорошо контролируемым масочным режимом безопасны в плане инфицирования; 2) использование хирургических масок эффективно в переполненных больничных помещениях, особенно при хорошей вентиляции. Во время проведения процедур с образованием аэрозолей (интубация, эндоскопия) необходимо использовать респираторы N 95. Учреждения здравоохранения должны обеспечивать медицинский персонал и всех пациентов достаточным количеством масок. Для медицинских работников должно быть предоставлено адекватное, хорошо вентилируемое и достаточное по площади помещение для перерывов в работе, приема пищи и отдыха, контакты и разговоры в это время необходимо свести к минимуму. Следует использовать универсальные средства защиты глаз, особенно во время клинических осмотров.



Подготовил Ю. Г. Дегтярев

Ознакомиться с предыдущими материалами данной рубрики
можно на сайте www.zdrav.by в разделе «Дайджест медицинской литературы».



В Цюрихе в 1863 г. вышло в свет руководство профессора Т. Бильрота «Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie» («Общая хирургическая патология и терапия»), где автор в 50 лекциях изложил обширный материал, включающий в себя накопленные к тому времени знания по хирургии и смежным дисциплинам. Руководство оказалось необычайно популярным, при жизни Т. Бильрота переиздавалось 15 раз, и было переведено на французский, английский, испанский, венгерский, русский и японский языки.

В 1866 г. руководство вышло в России. «В наше время, — вспоминал профессор В. И. Разумовский (1857—1935), — это была самая популярная книга среди студенчества, да и вообще за мою жизнь я не знаю другой книги по хирургии столь популярной». В рецензии, опубликованной в журнале «Русская медицина», было написано:

«Новое издание знаменитого сочинения проф. Бильрота является в высшей степени отрадным явлением в нашей литературе. Целые поколения медицинской молодежи воспитывались этой книгой на первых же шагах их клинической деятельности. Она учила их любить хирургию. Издание медицинского сочинения у нас на Руси представляет почти небывалое явление и в общей литературе, объясняющееся лишь громадными достоинствами и незаменимым значением ее для всего медицинского мира».

Несмотря на то, что лекции Т. Бильрота в настоящее время сильно устарели, они не потеряли своей прелести и заслуживают быть прочитанными. В опубликованной в данном номере «Здравоохранения» первой лекции руководства обращает на себя внимание глубокое знание предмета автором и то, с каким почтением и благодарностью Т. Бильрот, являвшийся сам светилом медицинской науки, пишет о своих предшественниках и учителях. Он знал себе цену, однако это нисколько не мешало ему ценить и уважать своих коллег. Надеемся, читатели журнала по достоинству оценят эрудицию и литературное мастерство выдающегося хирурга.

Редакция

ТЕОДОР БИЛЬРОТ
профессор хирургии в Цюрихе

ОБЩАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

Лекция I.

Милостивые государи!

Изучение хирургии, которое вы начинаете этими лекциями, в настоящее время почти повсюду и вполне справедливо считается необходимостью для практического врача. Я вижу громадный прогресс в том, что теперь уже не отделяют так строго, как прежде, хирургию от медицины. В самом деле, различие между терапией и хирургией чисто внешнее, а деление их — искусственное, возникшее, с одной стороны, из истории развития, а с другой — из обширности и постоянно возрастающего содержания всей врачебной науки. В течение этого курса вы не раз будете иметь случай убедиться, что для хирурга необходимо знание внутренних и общих болезненных процессов в человеческом теле, что поражения наружных частей тела представляют совершенную аналогию с болезненными процессами внутренних органов и что все различие обуславливается только тем, что в хирургии мы имеем местные изменения тканей большей частью перед глазами, тогда как о местных болезнях внутренних органов нам приходится заключать по одним внешним их проявлениям. Общее влияние местных изменений на целый организм хирург должен знать так же основательно, как и тот, кто занимается преимущественно изучением болезней внутренних органов. Одним словом, хирург только тогда может верно судить о состоянии здоровья своих больных, когда он в то же время и врач-терапевт. С другой стороны, и врач, который отказывается от хирур-

гической практики и занимается исключительно лечением внутренних болезней, обязан иметь и достаточный запас хирургических сведений, если не желает делать промах за промахом. Не говоря уже о том, что врач, живущий в деревне или небольшом городке, не всегда имеет под рукой товарища, к которому мог бы во всякое время отсылать больных с хирургическими болезнями, очень часто от скорого и точного распознавания этих болезней зависит жизнь больного, так как во многих случаях только быстрый и правильный образ действия врача может спасти от верной смерти. Если, например, из раны обильно льется кровь, или постороннее тело попадает в дыхательное горло и больному ежеминутно угрожает опасность задушения, то тут некогда медлить, а должно как можно скорее пустить в ход необходимые хирургические приемы, — иначе больной погиб! Также точно и в других случаях врач, ничего не смыслящий в хирургии, может наделать очень много бед одним только неумением оценить значение данного случая; он может запустить болезнь, которую легко было бы устранить при своевременной и соответственной хирургической помощи, может дать ей усилиться до степени неизлечимости и таким образом, вследствие недостаточных хирургических познаний, он наносит своим больным громадный, непоправимый вред. Поэтому непростительно, когда врач игнорирует хирургию, занимаясь только одной терапией, но еще непростительнее будет, если вы уже теперь станете пренебрегать изучением хирургии, успокаиваясь

на рассуждении: я не хочу заниматься операциями, потому что они имеют мало приложения в обыкновенной практике, да и при том же я не чувствую себя способным к ним. Как будто вся хирургия только и состоит, что в одних операциях! Я надеюсь сообщить вам совершенно иное, лучшее воззрение на эту отрасль медицины, чем сейчас упомянутое, которое, к сожалению, еще слишком распространено. Хирургия имеет дело с явными повреждениями органов и поэтому представляет меньше трудностей относительно анатомического распознавания болезней; но не увлекайтесь слишком этим преимуществом ее над терапией! Оставив уже в стороне то обстоятельство, что повреждения, требующие хирургической помощи, очень часто лежат глубоко и скрыто, вы увидите, что от хирургического распознавания и предсказания, также точно и от лечения, требуется гораздо больше, чем от терапевтического вмешательства при внутренних болезнях. Я не отвергаю, что терапия во многих отношениях имеет больше привлекательности, именно по причине тех трудностей, которые она должна побеждать, при определении места и свойств болезненного процесса, — трудностей, которые она часто преодолевает с блестящим успехом. Кроме того, в ней сплошь и рядом требуются очень глубокие и тонкие соображения, чтобы из известной группы припадков и данных, заимствованных из объективного исследования больного, вывести определенный результат. Врачи-терапевты могут с гордостью указать на анатомическую диагностику болезней легких и сердца, в которой, благодаря неумолимим исследованиям, они достигли, наконец, такого совершенства, что в состоянии начертить картину изменений в пораженных органах так же верно, как будто они имели их перед глазами. Какая честь для терапии, когда она, основываясь только на исследовании больного и взаимной связи припадков, получает ясное представление о болезненных свойствах органов, совершенно скрытых, каковы почки, печень, селезенка, кишки, головной и спинной мозг. Какое торжество искусства — узнать болезнь органа, о физиологическом отпадении которого, как, например, надпочечных желез, мы не имеем ни малейшего даже понятия! Эти результаты, добытые терапией, служат некоторым вознаграждением за то, что в ней мы относительно чаще, чем в хирургии, бываем принуждены сознаться в бессилии нашей врачебной помощи, хотя надо и то сказать, что цель и пределы наших терапевтических действий значительно уяснились, благодаря успехам анатомической диагностики.

Привлекательная сторона таких умственных соображений, требуемых в терапии, обильно вознаграждается в хирургии большей определенностью и ясностью в распознавании и лечении, и таким образом достоинства обеих этих отраслей врачебной науки совершенно уравновешивают друг друга. Кроме того, не должно забывать, что анатомическая диагностика, — я разумею, распознавание патологических изменений в пораженном органе, — есть, прежде всего, лишь средство, облегчающее достижение цели,



именно — излечение болезни. Отыскать причины болезненного процесса, точно предсказать его течение, привести его к самому удачному исходу или задержать его дальнейшее развитие — вот существенные задачи врача, и разрешение их одинаково трудно как в хирургии, так и в терапии. От хирурга требуется еще одно искусство — искусство оперировать. В этом искусстве, как и во всяком другом, есть своя техническая сторона: оперативная техника основывается на точном знании анатомии, на упражнении и на личном даровании. И в технических приемах дарование может быть заменено опытностью. вспомните, как Демосфен при помощи одного настойчивого упражнения преодолел недостаток, который мешал ему быть оратором!

Этой-то, без всякого сомнения, необходимой техникой хирургия долгое время отделялась от медицины в собственном смысле. Можно проследить исторически, как это отделение произошло, как оно все более и более разрасталось, благодаря требованиям практики, и как в течение нынешнего столетия оно снова признано несоответствующим цели и устранено. Уже само слово «хирургия» показывает, что первоначально с ним соединялось понятие только о технической стороне. «Хирургия» происходит от $\chi\epsilon\iota\rho$ и $\epsilon\rho\gamma\omicron\upsilon$, что слово в слово значит «рукодействие», или, как оно обозначалось в средние века любимым плеоназмом, «хирургическое рукодействие» (*Handwirkung der Chirurgie*).

Цель этой лекции вовсе не состоит в том, чтобы представить вам полный очерк истории хирургии, но мне кажется важным и небезынтересным сообщить вам беглый обзор внешнего и внутреннего развития

нашей науки, чтобы уяснить различные, в некоторых странах еще до сих пор существующие учреждения, относящиеся до так называемого «врачебного персонала». Подобная история хирургии может вам понадобиться впоследствии, когда вы приобретете уже определенный взгляд на достоинства или недостатки известных систем, методов и операций. Тогда вы получите ключ к объяснению многих теперь еще странных для вас факторов, особенно в области оперативной хирургии, а также и целых законченных периодов в историческом развитии хирургии. Те же исторические сведения, знание которых совершенно необходимо для уразумения самого дела, я буду сообщать вам при изложении соответственных болезней. Теперь же я хочу представить вам некоторые главные моменты из истории развития хирургии и хирургического сословия.

У древних народов врачебное искусство находилось в тесной связи с религиозными обрядами. Таким образом, у индусов, аравитян, египтян, а также у греков оно считалось божественным откровением, дарованным жрецам и распространявшимся дальше путем предания. Филологи не всегда были одинакового мнения о древности недавно открытых санскритских писем; прежде их относили к 10—14 веку до Р. Хр., теперь же почти всеми признано, что они написаны в I веке нашего летосчисления. Самое важное для медицины санскритское сочинение — это Аюр-Веда (Ayur-Veda, «книга познания жизни»): оно написано Сусрутой (Susruta); надо думать, что это сочинение написано не ранее времени римского императора Августа. Врачебное искусство рассматривалось тогда как нечто целое, что видно из следующих слов: «только соединение медицины и хирургии в состоянии образовать вполне хорошего врача. Врач, не владеющий одной из этих отраслей, похож на птицу с одним крылом». В то время хирургия, без всякого сомнения, была наиболее развитой частью врачебного искусства; мы находим упоминания о большом числе инструментов и операций, и рядом с этим справедливое замечание, что «самый лучший инструмент — рука»; лечение ран было простое и целесообразное; наконец, была уже известна большая часть хирургических болезней.

У греков все врачебные познания первоначально были сосредоточены в лице Асклепия (Эскулапа), сына Аполлона и ученика кентавра Хирона. Асклепию воздвигнуты были многие храмы, и в первое время врачебное искусство составляло наследственное достояние жрецов этих храмов. Впоследствии при этих храмах возникли разные школы асклепиадов. Хотя с каждого поступавшего на службу при храме в качестве асклепиева жреца требовалась клятва (сохранявшаяся до нашего времени и подлинностью которой, впрочем, сильно оспаривается многими) — передавать свои знания во врачебном искусстве только таким же, как он, жрецам, однако многие случаи указывают нам, что в то время, одновременно с жрецами, уже существовали и другие врачи. А из одного места клятвы даже ясно видно, что в то время, как

и теперь, существовали врачи-специалисты, в нынешнем значении этого слова, посвятившие себя известному только роду операций; в клятве говорится именно: «никогда не стану я производить камнесечения, а предоставлю это дело тем, кому оно надлежит». Более подробные сведения о различных категориях врачей мы имеем со времени Иппократа. Он был один из последних асклепиадов, родился в 460 г. до Р. Хр., на острове Косе, жил частью в Афинах, частью в фессалийских городах и умер в 377 г. до Р. Хр. в Лариссе. В то время, когда в греческой науке блистали имена Пифагора, Платона, Аристотеля, можно было ожидать, что и медицина также будет разрабатываемая научным образом. И действительно, сочинения Иппократа, из которых многие сохранились до наших времен, приводят нас в изумление. Ясное классическое изложение, порядок в расположении предмета, глубокое уважение к врачебному искусству, тонкая критическая наблюдательность везде господствуют в сочинениях Иппократа, возбуждая в нас и в этой области удивление и почтение к древней Греции, и ясно показывают, что здесь передаются не просто собранные на веру медицинские догматы, а что это уже настоящая врачебная наука, обработанная в научном и техническом отношении. В иппократовой школе медицинская наука составляла одно целое; медицина и хирургия были соединены вместе, между тем как врачебное сословие уже состояло из различных классов. Кроме асклепиадов были и другие, также хорошо образованные врачи, а также помощники врачей, обученные подавать механическую врачебную помощь, гимнасты, шарлатаны и кудесники. Врачи принимали к себе учеников для обучения врачебному искусству. Из некоторых замечаний Ксенофонта видно, что были даже особые врачи при войсках, особенно во время персидских войн; в походах они располагались вблизи царской палатки вместе с прорицателями и флейтчиками. Легко понять, что в то время, когда в Греции ставили так высоко телесную красоту, особое внимание обращалось на наружные повреждения. Вследствие этого учение о переломах и вывихах костей было развито по преимуществу у врачей иппократова периода. До нас дошли сведения о многих трудных операциях, равно как о значительном числе тогдашних инструментов и хирургических снарядов. Что касается ампутаций, то дело было совсем наоборот; вероятно, большая часть больных соглашалась лучше умереть, чем остаться калеками; конечность отнималась только в том случае, если она омертвела, например, была поражена гангреной.

Иппократова наука на первый раз не могла пойти очень далеко по причине недостаточных познаний в анатомии и физиологии. Правда, в этом направлении были сделаны слабые попытки в Александрийской школе, которая несколько столетий процветала под покровительством Птолемея, и при содействии которой, после победы Александра Великого, греческий дух проник, по крайней мере на время, в некоторые страны Востока. Но александрийские врачи вско-

ре вступили на путь философских построений и мало обогащали врачебную науку новыми анатомическими наблюдениями. В этой школе медицина впервые разделилась на три особые части — диететику, внутреннюю медицину (терапию) и хирургию.

Вместе с греческой цивилизацией греческое врачебное искусство перешло в Рим. Первыми римскими врачами были греческие рабы. Вольноотпущенным из них позволялось заводить бани, и здесь-то в первый раз нашими соперниками и собратями по ремеслу являются цирюльники и банщики, которые очень долго парализовали в Риме уважение к врачебному званию. Только мало-помалу философски образованные люди стали изучать сочинения Иппократа и александрийцев и сами занялись врачебной практикой, не прибавив, впрочем, к науке ничего существенно нового. Крайняя неспособность к собственной научной производительности проявлялась тогда в энциклопедической переработке различнейшего рода научных сочинений. Известный труд такого рода, «De artibus», принадлежит Авлу Корнелию Цельсу (Aulus Cornelius Celsus, жил от 25—30 г. до Р. Хр. и до 45—50 г. после Р. Хр., в царствование императора Тиберия и Клавдия). До нас дошли из этого сочинения 8 книг «De medicina»; по ним мы можем судить о состоянии тогдашней медицины и хирургии. Эти остатки древнего Рима заслуживают нашего внимания, хотя представляют только род краткого учебника, вроде тех, какие часто пишутся и теперь. Некоторые оспаривали даже, что Цельс был врачом и сам занимался медицинской практикой. Но такое сомнение не основательно: судя по способу его изложения, должно думать, что он, во всяком случае, имел свой собственный взгляд на вещи, а 7-я и 8-я книги, в которых содержится хирургия, по своей ясности положительно не могли быть написаны человеком, не изучившим этого дела практически. Из них видно, что хирургия и особенно оперативная ее часть со времен Иппократа и александрийцев значительно продвинулись вперед, Цельс упоминает уже о пластических операциях, о грыжах и описывает способ ампутаций, который употреблялся иногда и в настоящее время. Знаменито одно место из 7-й книги, в котором изображаются качества хирурга. Так как оно характеризует весь дух, господствующий в книге, то я сообщу его вам подлинными словами: «Esse autem Chinirgus debet adoescens, aut certe adolescentiae propior, manu streua, stabili, nec unquam intrermscente, eaque non minus dextra ac sinistra promptus, acie oculorum acri claraque, animo intrepidus, immisericors, sic, ut sanari veit eum, quern accipit, non ut clamore ejus motus vel magis, quam res desiderat, properet, vel minus, quam necesse est, secet: perinde facial omnia, ac si rtullus ex vagitibus alterius adfectus oriretur». (С этим сходно изречение одного знаменитого английского хирурга, если не ошибаемся, Купера. Он требует, чтобы совершенный хирург имел «женскую руку, орлиный глаз и львиное сердце»).

Хирургические инструменты, недавно найденные в Помпее, засыпанной землетрясением через не-

сколько десятков лет после Цельса, показывают, что техническая сторона оперативных пособий уже в то время была доведена до значительного совершенства. Пинцеты, щипцы, ножи, ножницы, зеркала, катетеры, хранящиеся в неаполитанском музее, сделаны из бронзы весьма изящно и целесообразно. Странное чувство овладело мною при виде этих, почти 2000-летних хирургических доспехов моего римского коллеги, которые, что касается формы, очень мало отличаются от наиболее употребительных инструментов нашего времени. *Ars longa, vita brevis!* [Жизнь коротка, искусство (наука) вечно!].

Самое замечательное явление между римскими врачами представляет Клавдий Гален (131—201 по Р. Хр.). До нас дошло 83 подлинных его медицинских сочинения. Гален возвратился к основному положению Иппократа, именно, что наблюдение должно быть основанием врачебной науки и значительно подвинул медицину, в особенности анатомию. Для своих секций он употреблял преимущественно трупы обезьян, редко трупы людей. Анатомия Галена, равно как и вся философская система, в которую он, к сожалению, облек всю медицину и которую он все-таки ставил выше самого наблюдения, считалась непогрешимой в течение более 1000 лет. Значение Галена для истории медицины громадно, между тем как хирургию он мало подвинул вперед и мало занимался ею практически: в то время существовали уже особые хирурги, частью гимнасты, частью цирюльники и банщики, вследствие чего хирургия передавалась по преданию, как ремесло. Напротив, внутренняя медицина долгое время оставалась в руках врачей-философов; последние, конечно, изучали и комментировали также хирургические сочинения Иппократа, александрийцев и Цельса, но мало обращали внимания на хирургию с практической точки зрения.

Так как мы намерены представить только беглый обзор истории хирургии, то могли бы теперь пропустить несколько веков, даже целое тысячелетие; хирургия в этот громадный промежуток времени не только не продвинулась ни на шаг вперед, но даже обнаружилась заметное движение назад. Византийский период был вообще неблагоприятен для развития наук, и разве только одна александрийская школа обязана ему кратковременным возрождением. Даже известнейшие врачи последних дней Рима, как Антиль (Antyllus в 3-м веке), Орибазий (326—403 после Р. Хр.), Александр Траллесский (525—605 после Р. Хр.), Павел Эгинский (660) и те сделали для хирургии очень мало. Что касается внешнего положения врачей и их школьного образования, то в этом отношении замечаются кое-какие улучшения; так, например, при Нероне была учреждена гимназия, при Андроине — атеней, учебные заведения, в которых преподавалась и медицина, а при Трояне основана даже особая *Schola medicorum*. На военно-медицинскую часть у римлян обращали особое внимание; установлены были придворные врачи «*Archiatři palatini*» с титулом «*Perfectissimus*», «*Eques*» или «*Comes archiatrorum*», вроде нынешних придворных советни-

ков (гофратов), тайных медицинских советников или разных лейб-медиков, орденов кавалеров и т.д. Мы обязаны арабам сохранением медицины во время всеобщего упадка наук в период Византийской империи. Общее возрождение этого народа под влиянием Магомета с 608 г. много способствовало и оживлению науки. При посредстве александрийской школы и ее отпрысков на Востоке, именно несторианской школы, иппократова врачебная наука во всем ее позднейшем развитии дошла до арабов; они разрабатывали эту науку и, хотя в несколько измененном виде, снова перенесли ее через Испанию в Европу, где она развивалась под их покровительством до тех пор, пока владычеству арабов не был положен конец Карлом Мартеллом. Известнейшие арабские врачи на хирургическом поприще, сочинения которых дошли до нашего времени, были: Разес (850—932), Авиценна (980—1037), Абульказем († 1106) и Авензоар († 1162); особенно важны для хирургии сочинения двух последних врачей. Оперативная хирургия в то время находилась в упадке по причине отвращения арабов к крови, проистекающего отчасти из законов Корана; зато каленое железо было употребляемо ими в таких обширных размерах, которые для нас почти непонятны. Арабские врачи обращали особое внимание на распознавание хирургических болезней. Образовательные учреждения у арабов стояли уже на очень высокой степени развития: особенно славилась школа в Кордове, и во многих местах были заведены больницы. Образование врачей происходило уже не частным образом, но большая часть учеников врачебной науки должна была воспитываться исключительно в специальных медицинских учреждениях. Это отразилось также и на народах Запада. Рядом с Испанией наука процветала особенно в Италии. На юге Италии, а именно в Салерно, при Тирренском заливе, возникла известная Салернская школа. По всей вероятности, она основана в 802 г. Карлом Великим и около XII века была в самом цветущем состоянии. По новейшим исследованиям, это не была монастырская школа; все учителя в ней люди светские; были там даже и учительницы, занимавшиеся составлением сочинений; известнейшая из них — Тротула. В этой школе очень мало или вовсе не занимались самостоятельными исследованиями, а придерживались большей частью сочинений древних. Замечательно еще то, что в Салернской школе мы в первый раз встречаем ученую корпорацию, которая раздавала титулы доктора и магистра. Вскоре императоры и короли более и более стали обращать внимание на науки и начали заводить университеты. Так были основаны университеты: в 1224 году в Неаполе, в 1250 году в Павии и Падуе, в 1205 году в Париже, в 1243 году в Саламанке и в 1348 году в Праге; эти учреждения получили право давать академические степени. Философия занимала самое почетное место в ряду университетских наук, почему и медицина в университетах долгое время подчинялась ее влиянию. Медицинское образование следовало частью Галеновой, частью арабской, частью новым медико-философским

системам, и все наблюдения подводились под одну из этих систем. Это и служило главным препятствием развитию естественных наук, — представляло род нравственных оков, которых не в силах были сбросить с себя даже замечательнейшие люди того времени. Анатомия, написанная в 1314 г. Мондинно де-Луцци, мало отличается от Галеновой, хотя автор и основывается на нескольких вскрытиях человеческих трупов. Что касается хирургии, то о существенном ее развитии не может быть и речи. Ланфранки (Lanfranchi † 1300), Гвидо де-Каулиако (Шольянский, в начале 14 века), Бранка (в середине 15 века) — вот немногие, достойные некоторого внимания, имена знаменитых хирургов того времени.

Прежде, нежели мы перейдем к отрадному возрождению естественных наук и медицины в XVI веке, мы должны изложить вкратце, каким образом в сказанное время было организовано врачебное сословие вообще, потому что это важно для его исторического развития. Были, во-первых, врачи, философски образованные, частью светские, а частью монахи; они преподавали медицину в университетах и в других учебных заведениях, т.е. комментировали старинные сочинения: анатомические, хирургические, а равно специально-медицинские; они же и практиковали, но хирургической практикой занимались мало.

Затем центрами науки были монастыри; в особенности бенедиктинцы очень много занимались медициной, а также хирургической практикой, хотя на последние занятия высшие духовные власти смотрели неодобрительно, так что иногда для производства операции требовалось особое разрешение. Собственно практические врачи того времени были люди, частью жившие в одном месте, частью кочевавшие с места на место. Первые обыкновенно получали образование в медицинских школах и приобретали право практики только под известными условиями. Император Фридрих II издал в 1224 году закон, по которому врачи должны были прежде изучать 3 года «логику», т.е. философию и филологию, потом 5 лет медицину и хирургию и, наконец, несколько лет обязаны были упражняться в практике под надзором какого-нибудь старшего врача, прежде чем они получают право заниматься практикой или, как выразился недавно один экзаменатор, «прежде чем они будут спущены на публику».

Кроме этих оседлых врачей, из которых большая часть были доктора и магистры, в то время было множество странствующих врачей, род странствующих учеников, которые вместе с арлекинами объезжали ярмарки и за деньги предлагали свое искусство. Этот класс так называемых шарлатанов, которые играли большую роль в драматических произведениях средних веков и которые еще в настоящее время вызывают смех публики в «Любовном напитке» Доницетти и в «Деревенском цирюльнике» Диттердорфа, в средние века жестоко обманывали народ. Они были также «безчестны» как флейтчики, скоморохи и палачи. Этот класс странствующих лекарей даже и в настоящее время не совсем еще вымер, хотя в XIX веке

они не таскаются по ярмаркам, но зато практикуют в салонах в качестве докторов, исцеляющих разные неисцелимые болезни, лечащих травами, сомнамбулистов.

Теперь, если мы спросим, как относились ко всему этому обществу те люди, которые занимались хирургической практикой, то следует заметить, что хотя этой отраслью медицины при удобном случае и занимались почти все поименованные шарлатаны, были, однако же, особые хирурги, которые, соединяясь в корпорации, образовали «честный» гражданский класс. Первые практические сведения они приобретали частным образом от своих наставников-мастеров, а дальнейшее свое развитие получали частью из книг, частью в учебных заведениях. Эти хирурги были большей частью оседлые, но кроме того, были между ними и бродячие, как например, операторы грыж, каменной болезни, окулисты и в их руках сосредоточивалась оперативная хирургическая практика. Впоследствии мы встретим между этими «мастерами» нашего искусства людей действительно очень замечательных. Кроме того, хирургической практикой занимались также банщики и цирюльники, точно также как это было у римлян, но закон позволял им заниматься только малыми хирургическими операциями, т.е. ставить рожки, пускать кровь, вправлять вывихи и лечить переломы костей.

Понятно, что при таких различных и едва ли строго разграничимых правах разных врачебных специальностей, бывало много споров, особенно в больших городах, где сталкивались все классы врачебного сословия. В Париже, например, хирургическая корпорация «College de St. Come» желала иметь такие же права, какими пользовались члены медицинского факультета, а именно — стремились достигнуть ученых степеней бакалавра и лицензиата. Цирюльникам и банщикам в свою очередь захотелось заниматься всей хирургией подобно членам Коллегии св. Космы. Чтобы унижить последних, т.е. хирургов, члены факультета вняли просьбам цирюльников и, несмотря на обоюдные временные уступки, взаимная борьба продолжалась долгое время — можно сказать, что она продолжается даже до сих пор, в тех местностях, где еще существуют так называемые *chirurgi puri* (хирурги первого разряда и цирюльники) и *medici puri*.

Не далее, как десяток лет назад, это дробление врачебного сословия отменено почти во всех немецких государствах тем, что перестали выдавать дипломы на степень *chirurgi puri* и *medici puri*, а остались только врачи, которые изучили медицину, хирургию и акушерство. Чтобы покончить здесь с внешней стороной дела, следует отметить, что в одной Англии осталось довольно строгое различие между хирургами (*surgeons*) и врачами (*physicians*), особенно в городах, между тем как в деревнях так называемые общие практиканты (*general-practitioners*) занимаются и медициной, и хирургией и вместе с тем содержат аптеки.

В Германии, в Швейцарии и во Франции вследствие стечения обстоятельств врач часто занимается

более хирургической практикой, нежели медицинской; но врачебное сословие и тут тоже по закону состоит из врачей и их помощников или цирюльников-хирургов, получающих право ставить рожки, пускать кровь и пр., если они выдержат установленный экзамен. Такая же организация введена и в войсках, где так называемые ротные хирурги (*Compagnie-Chirurgen*) с чином фельдфебеля играли прежде печальную роль под властью батальонных и полковых врачей.

Обратясь снова к историческому развитию хирургии, мы должны начать с 16-го века, когда вследствие реформации, изобретения книгопечатания и пробудившегося критического духа произошел большой переворот во всех науках и искусствах. Наблюдение природы снова вступило в свои права и начало хотя и медленно, но постепенно сбрасывать с себя оковы схоластики. На первом плане было возрождение, можно сказать даже открытие вновь анатомии, развитие которой теперь быстро двинулось вперед. Везалий (1513—1564), Фаллопия (1532—1562), Евстахий († 1579) были основателями нашей современной анатомии. Их имена, равно как и многих других анатомов того времени, уже известны вам по названиям отдельных частей тела. Господствовавшей Галеновой и арабской системам знаменитый Бомбаст Теофраст Парацельс (1493—1554) противопоставил скептическое-критическое направление; с его времени опыт стал считаться главным источником медицинского знания. Когда же Уильям Гарвей (1578—1658) открыл кровообращение и Азелли (1581—1626) — лимфатические сосуды — прежние анатомия и физиология должны были уступить место новой современной науке, которая и продолжает развиваться непрерывно до наших дней. Правда, нужно было ждать довольно долго, пока, наконец, и практическая медицина, подобно анатомии и физиологии, освободилась от философского гнета. Система строилась за системой и вместе с господствующей философией вновь перестраивалась и медицинская теория. Только с развитием патологической анатомии в нынешнем столетии практическая медицина вступила на твердую анатомо-физиологическую почву, на которой она стоит и теперь, по крайней мере, в целом и в главных явлениях, и которая образует надежный оплот против всех философско-медицинских систем. Правда, и это анатомическое направление влечет за собою опасность — впасть в крайности и односторонность! Ниже мы поговорим об этом предмете.

Теперь мы проследим внимательно научное развитие хирургии с 16-го века до нашего времени.

Замечательно, что в средние века разработка хирургии исходила преимущественно от цеховых хирургов и менее от ученых профессоров хирургии в университетах. Германские хирурги должны были получать свои знания большею частью от заграничных университетов, хотя и перерабатывали их отчасти совершенно самостоятельно. Здесь следует упомянуть имена: Иеронима Брушвига (род. 1430 г.), страсбургского уроженца из семейства Салерн, Ганса Герсдорфа (около 1520), Феликса Вюрца († 1576), хи-

ругра в Базеле, все они оставили сочинения, сохранившиеся до нашего времени. Феликс Вюрц, как мне кажется, самый замечательный из них, он обладал острым критическим умом. Затем уже более отличались своими знаниями: Фабриций Гольденский (Fabriz von Hilden, 1560—1634), городской врач в Берне, и Готфрид Пурман, бывший в 1674—1679 хирургом в Хальберштадте и Бреславле. Люди эти в своих сочинениях высказывали пламенную привязанность к своей науке; они были убеждены в достоинстве и безусловной необходимости строгих анатомических познаний и старались распространять эти воззрения посредством своих сочинений и частных наставлений своим ученикам и помощникам.

Между французскими хирургами 16 и 17 века славнее всех Амвросий Паре (1517—1590). Сначала он был только простой цирюльник, но потом за свои большие заслуги по части хирургии был принят в корпорацию св. Косьмы. Очень долго состоял он полевым хирургом, часто разъезжал для консультаций и наконец поселился в Париже. Паре подвинул хирургию очень тонкою для тогдашнего времени критикою способов лечения и особенно восставал против ненужного хлама врачебных средств того времени. Некоторые из его работ, например о лечении огнестрельных ран, должно назвать классическими, а введением перевязки сосудов при ампутациях он обессмертил свое имя. Паре как преобразователь хирургии может быть поставлен рядом с Везалием — преобразователем анатомии.

Трудами названных людей, к которым присоединяются и другие более или менее даровитые ученые, наука пробавлялась до 17-го века; новые, более важные успехи в хирургии, совершены уже в 18 веке. Между тем, споры между членами факультета и коллегиею св. Косьмы в Париже продолжались непрерывно. Замечательнейшие члены этой последней положительно оказали больше заслуг, чем профессора хирургии. Фактически это подтверждается тем, что в 1731 г. была основана «хирургическая академия», которая во всех отношениях была сравнена с медицинским факультетом. Это специальное хирургическое учреждение возвысилось до такой степени, что вся хирургия Европы почти целое столетие находилась под его влиянием. Конечно, явление это было не частное, оно шло рядом с общим влиянием Франции, с ее всемирным умственным владычеством, которое великая нация до сих пор еще не может позабыть, хотя после войн 1813—14 г. немецкая наука навсегда освободилась от французского влияния. Во главе движения в хирургической академии тогда стояли: Жан Луи Пти (Petit 1674—1766), Петр Иос. Дезо (Desault 1744—1795), Петр-Франциск Перси (Percy, 1754—1825) и многие другие. Их можно смело считать вместе с нижепоименованными английскими врачами основателями нынешней хирургии.

Уже в 17 столетии хирургия в Англии была очень развита, а в 18 веке она возвысилась на еще более значительную степень. Этому возвышению способствовали по преимуществу Персиваль Пот (Percival Pott 1713—1768), Уильям и Джон Гунтеры (W. and

J. Hunter, 1728—1793), Бенджамин Бель (Bell 1749—1806), Уильям Чезелден (Cheselden, 1688—1752), Алекс. Монро (1696—1767) и др. Между ними Джон Гунтер является величайшим гением как в анатомии, так и в хирургии. Его сочинение о воспалении и ранах служит главным основанием наших нынешних воззрений.

Сравнительно с этими знаменитостями имена немецких хирургов 18 века мало известны. По большей части они всю свою мудрость заимствовали из Парижа и не заявили себя почти никакими оригинальными работами. Относительно замечательнее были следующие из них: Лоренц Гейстер (Heister, 1683—1758), Иоганн Ульрих Бильгвер (Bilguer 1720—1796), Христ. Антон Теден (Theden, 1719—1797). Но с наступлением нынешнего столетия немецкая хирургия стала развиваться все более и более. Карл Зибольд (Siebold, 1736—1807), Август-Готлоб Рихтер (1742—1812) были замечательные люди; первый действовал в качестве профессора хирургии в Вюрцбурге, а последний — в Геттингене. Некоторые сочинения Рихтера заслуживают внимания и в наше время, особенно его маленькая книжка о переломах.

Вы видите здесь, что при переходе в нынешнее столетие на передний план начинают выступать опять профессора хирургии, и они удерживают за собой это место, потому что на самом деле занимались хирургией практически. Предшественник старика Рихтера на хирургической кафедре в Геттингене знаменитый Альберт Галлер (1708—1777), физиолог и в то же время стихотворец, один из последних полигисторов говорит: «Etsi Chirurgiae cathedra per septemdecim annos mihi concredita fuit, etsi in cadaveribus difficillimas administrationes chirurgicas frequenter ostendi, non tamen unquam vivum hominem incidere, sustinai, nimis ne nocerem veritus». Для нас это почти невероятно! Вот такой громадный успех сделан в течение одного столетия!

В начале нынешнего века пальма первенства все еще оставалась за французскими хирургами: Бойе (Boyer, 1757—1833), Дельбе (Delpech 1777—1832), в особенности Дюпюитрен (Dupuytren, 1778—1835) и Жан Доминик Ларрей (Larrey, 1766—1843) были неограниченными властелинами в области хирургии. Рядом с ними в Англии возник также непоколебимый авторитет Эстли Купера (Sir Astley Cooper, 1768—1841). Ларрей, постоянный спутник Наполеона I, оставил много сочинений; записки его вы прочтете впоследствии с большим интересом. Дюпюитрен прославился своими в высшей степени умными и основательными клиническими лекциями. Монографии и лекции Э. Купера будут возбуждать в вас удивление. Немецкая хирургия этого времени ограничивалась переводами известных французских и английских хирургических сочинений. Но вскоре и у немцев последовало основательное и самостоятельное развитие хирургии в самой удачной форме. Лица, которые вызвали национальное развитие немецкой хирургии, были между прочими: Иоган Непомук Руст (Rust 1775—1840) в Берлине, Филип Вальтер (Walter,

1782—1849) в Мюнхене, Карл Фердинанд Грефе (Graefe, 1787—1840) в Берлине, Конрад Мартин Лангенбек (Langenbeck, 1776—1850) в Геттингене, Иоганн Фридрих Диффенбах (Dieffenbach, 1795—1847), Каэтан Текстор (Textor, 1782—1860) в Вюрцбурге. Я мог бы назвать еще некоторых действующих на хирургическом поприще, но они еще не принадлежат истории.

Упомяну еще об одном обстоятельстве, именно о введении в хирургию утоляющих боль веществ. Наш век, во-первых, гордится открытием серного эфира и хлороформа и приложением их в операциях всякого рода. В 1846 г. из Бостона впервые было сообщено, что зубной врач Мортон по предложению своего друга д-ра Джаксона употреблял при дергании зубов с блестящим успехом вдыхание серного эфира. В 1849 г. Симпсон, профессор акушерства в Эдинбурге, ввел в хирургическую практику вместо эфира еще лучше действующее средство — хлороформ, который, несмотря на многократные опыты над другими болеутоляющими веществами, составляет до сих пор незаменимое средство.

Согласно моему прежнему замечанию относительно немецкой хирургии, должен прибавить, что в настоящую пору она стоит на такой же степени развития, как у всех остальных народов и даже едва ли не выше, чем во Франции. Для научного изучения хирургии нам нет более необходимости ездить в Париж; хотя с другой стороны не подлежит сомнению, что для каждого врача полезно расширять свою опытность и свои познания поездкой в чужие края. В научном отношении, как для хирургии, так и для медицины вообще Англия занимает первое место.

Громадным своим успехом в 19 столетии хирургия обязана тому, что она стремится соединить в себе все медицинские знания. Если, следовательно, образованный врач сумел приобрести эти знания, да притом вполне владеет искусственною стороною хирургии, то он может похвалиться, что достиг высшего идеала всей медицины.

* * *

Прежде, нежели мы приступим к изложению нашего предмета, я предположу вам некоторые замечания об изучении хирургии, как она преподается в наших университетах, или как она должна преподаваться.

Если для прохождения всего курса медицины установлен четырехлетний срок, то я не советую вам начинать хирургию раньше 5-го полугодия. Очень часто у многих из вас проявляется желание как можно поскорее окончить приготовительные курсы, чтобы затем начать изучение практических предметов. Конечно, теперь это должно случаться реже, с тех пор как в университетах введены курсы анатомии, микроскопии, физиологии, химии и пр., в которых вам уже предоставляется практическая действительность; но, несмотря на то рвение, возможно, ранее вступить в клиники все еще велико. Это происходит, конечно, из желания с самого начала все испытать самому и это, кажется гораздо интереснее, чем набивать го-

лову вещами, применение которых к практике еще не осознано. Но вы забываете при этом, что нужно известное упражнение необходимо пройти школу наблюдения для того, чтобы извлекать действительную пользу из всего того, что встречается на практике. Если кто, освободясь от школьной дисциплины, захотел бы сейчас вступить в больницу в качестве ученика, то он почувствовал бы себя в положении дитяти, которое только начинает собирать жизненный опыт. Но что значит детская опытность для позднейшей философии жизни, для искусства жить с людьми? Как поздно мы извлекаем истинную пользу из самых обыкновенных наблюдений, ежедневно встречающихся в жизни! Путь эмпирического изучения медицины слишком медленный и требующий громадных трудов, так что только слишком даровитые и неутомимые люди, идя по этому пути сквозь множество ошибок, наконец, добиваются каких-нибудь основательных знаний. Не следует слишком высоко ставить «наблюдение», «опыт»; уметь критически наблюдать и из этих наблюдений извлекать истинную опытность есть в некотором роде искусство, талант, наука — в этом и заключается шаткая сторона эмпирии. Обыкновенная публика знает наблюдение и опыт в простом, обыденном, а не в научном смысле этого слова и опытность какого-нибудь старого пастуха зачастую предпочитает опытности врача; к сожалению, публика в этом отношении иногда права, ибо между нашими сотоварищами встречается немало старых пастухов! Но довольно! Если вам врач или кто-нибудь станет рассказывать о своих наблюдениях, о своей опытности, то старайтесь прежде всего узнать, что за человек ваш рассказчик!

Такая неблагоприятная оценка наивной эмпирии вовсе не обязывает непременно изучить все содержание медицины, прежде чем вы приступите к практическим занятиям, но общий обзор того, что может встретиться вам, безусловно, необходим; вы должны несколько познакомиться с орудиями, прежде чем начнете сами работать ими. Другими словами: общая патология и терапия и *materia medica* должны быть вам знакомы хотя бы в общих чертах, прежде чем вы перейдете к постели больного. Общая хирургия есть только часть общей патологии, и потому вы должны изучить ее прежде, чем вступите в хирургическую клинику. Кроме того, вы сколько возможно должны познакомиться с нормальной гистологией, по крайней мере с ее общей частью, а патологическую анатомию и гистологию слушать вместе с общею хирургией в 5-м полугодии.

Общая хирургия, составляющая предмет этих лекций как я сказал, есть часть общей патологии только она ближе к практике, чем последняя. Содержание ее составляет учение о ранах, воспалениях и опухолях наружных или доступных снаружи частей тела. Специальная или анатомио-топографическая хирургия занимается хирургическими болезнями отдельных частей тела, насколько они поражают различные ткани и органы, занимающие данные местности; здесь мы будем говорить, например, вообще

о ранах — о способе их лечения, о содержании их вообще; в частной же хирургии будет речь о ранах головы, груди, живота, причем специально будет рассматриваться одновременное участие кожи, костей, внутренностей.

Будь возможность курс хирургии продолжать много лет в каком-нибудь большом госпитале и будь при этом соединено строгое клиническое обсуждение каждого отдельного случая с продолжительным изучением на дому, быть может, не было бы необходимости систематически излагать частную хирургию в особых лекциях. Но так как есть очень много хирургических болезней, которые даже в самых больших госпиталях не попадают ни разу в течение многих лет, а знание которых, тем не менее, врачу, безусловно, необходимо, то ни в каком случае не будут излишни чтения по частной хирургии, если только они излагаются кратко и сжато. Когда я был студентом, мне часто случалось слышать такого рода рассуждения: «Зачем слушать специальную хирургию и специальную патологию, когда я гораздо удобнее могу прочитать их дома?» Это, пожалуй, справедливо, но к сожалению исполняется слишком редко и гораздо чаще принимаются впервые за чтение специальных сочинений в последнее полугодие, когда грозит экзамен. Но эта отговорка несостоятельна и с другой стороны; *viva vox* (живая речь) учителя как говорил старик Лангенбек в Геттингене, действительно обладавший *viva voce* в лучшем значении этого слова, живое слово учителя всегда действует (или по крайней мере должно действовать) гораздо сильнее и гораздо увлекательнее, чем прочитанные мертвые слова. Но что преимущественно придает цену лекциям практической медицины — это демонстрации на рисунках и препаратах, опыт и т.д., которыми сопровождается чтение лекций. Я высоко ценю демонстративное преподавание медицины, ибо по собственному опыту очень хорошо знаю, что преподаваемое таким способом сильно привлекает и глубоко запечатлевается в памяти учащихся. Кроме этих двух курсов общей и частной хирургии, вы должны упражняться практически на трупах, что можно отложить до следующих полугодий. Мне всегда желательно было, чтобы гг. студенты проходили курс хирургических операций в 6-м или 7-м полугодии вместе с частной хирургией, причем я имел бы возможность предоставить им самим производить в клинике под моим личным руководством некоторые операции, особенно ампутации. Врач всегда имеет более смелости при операциях, когда ему прежде во время студенчества приходилось делать их на живых людях.

Как скоро вы прослушаете курс общей хирургии, вы вступите слушателями в хирургическую клинику и тогда в 7-м и 8-м полугодиях вы как практиканты

будете иметь возможность, с одной стороны, проверить свои знания в данных случаях, а с другой стороны, вы привыкните быстро собирать свои познания, чтобы уметь отличить важное от неважного и вообще научитесь тому, что именно требуется для практики. При этом вы будете в состоянии замечать пробелы в ваших знаниях и пополнять их домашними прилежными занятиями. Когда вы окончите таким образом 4-летний курс, выдержите экзамены и значительно увеличите круг ваших знаний, занявшись в течение нескольких месяцев или года в каком-нибудь здешнем или заграничном большом госпитале, вы разовьетесь настолько, что будете в состоянии правильно обсуждать хирургические случаи, которые представляются вам на практике. Но если кто из вас захочет сделаться хирургом-специалистом и оператором, то в таком случае цель его далеко еще не достигнута. Тогда он снова должен возвратиться к упражнениям на трупах, должен состоять 1—2 года ассистентом в каком-нибудь хирургическом отделении, неутомимо изучать хирургические монографии, прилежно записывать истории болезней и пр. и пр., одним словом — опять пройти весь курс практической школы. Вы должны строго изучить и госпитальную службу, и уход за больными, короче: вы должны изучить все мелочи, относящиеся к больному, для того, чтобы на практике иметь полную власть над вверенным вам врачебным персоналом.

Вы видите, что следует много работать, много учиться; но с терпением и прилежанием вы достигнете всего. Терпение и прилежание составляют *condition sine, qua non* (необходимое условие) для изучения медицины.

Слово «студент» происходит от «studere», — учиться; поэтому вы должны заниматься очень усердно. Учитель указывает вам только на то, что ему кажется самым необходимым; он может дать вам различное направление. То, что он вам передаст положительного, вы можете записать и унести с собою домой, но чтобы это положительное перешло в ваше сознание, чтобы оно стало вашею духовною собственностью, этого вы можете достигнуть только собственною умственною работою, а эта-то умственная переработка и есть то, что называется «изучением» *Studium*.

Если же вы останетесь пассивными участниками в приобретении ваших знаний, то конечно вы сможете со временем сделаться «ученым», но знания ваши в таком случае никогда не будут живы и производительны, и вы никогда не сделаетесь хорошим «практическим врачом». Старайтесь поэтому усвоить себе все ваши наблюдения, сделать их личным вашим достоянием и постоянным предметом размышлений, тогда вы наверно почувствуете истинное удовольствие и наслаждение от такого рода умственной работы!



Ю. К. АБАЕВ

СМЫЧОК И СКАЛЬПЕЛЬ ТЕОДОРА БИЛЬРОТА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Дням доброй жизни есть число,
но доброе имя пребывает вовек.
Сир. 41:16

Статья посвящена выдающемуся ученому, основателю классической австро-немецкой хирургической школы, основоположнику желудочной хирургии Теодору Бильроту, блестящему практику и теоретику, одаренному музыканту. Акцентировано внимание на новаторской деятельности ученого — разработке новых методов оперативного лечения. Охарактеризован вклад в улучшение организации работы госпиталей, освещена его роль во введении методов асептики, антисептики и медицинской статистики. Подчеркнуто значение внедрения принципов гуманности и правдивости в клиническую медицину, уделено внимание педагогической и научно-литературной деятельности. Наряду с этим замечательный хирург представлен как виртуозный музыкант, авторитетный критик и талантливый литератор.

Ключевые слова: Т. Бильрот, основатель австро-немецкой хирургической школы, основоположник желудочной хирургии, операция, клиническая медицина, музыка.

The article is devoted to Theodore Billroth, a pronounced scientist, founder of the classic Austrian-German surgery school, the originator of surgical gastric interferences, a luminous practitioner and theoretician, a talented musician. The attention is focused on the scientist's innovative activities – development of new methods for surgical management. His impact to improving the hospitals work organization is characterized, his role in introducing methods of asepsis, antiseptics, and medical statistics. The importance of introduction of the humanity and truthfulness principles into clinical medicine is stressed, attention is paid to the pedagogic and scientific-literary activities. At the same time, the outstanding surgeon is shown as a brilliant musician, authoritative critic, and talented man of letters.

Key words: Th. Billroth, founder of classic Austrian-German surgery school, originator of surgical gastric interferences, operation, clinical medicine, music.

HEALTHCARE. 2021; 1: 71—80.

THEODORE BILLROTH'S BOW AND LANCET

Yu. K. Abayev

Несмотря на значительный период времени, прошедший после кончины основателя классической австро-немецкой хирургической школы Теодора Бильрота, его величественный образ по-прежнему привлекает внимание. Талантливый клиницист, проявивший себя едва ли не во всех областях хирургии, остался в памяти как человек, наделенный ясным живым умом и тонким художественным вкусом. Его творческая активность пришлась на вторую половину XIX века — золотой век немецкой хирургии, время, когда оперативная техника достигла небывалого совершенства. Имя гениального хирурга навсегда вписано золотыми буквами в историю медицины как автора новаторских оперативных вмешательств, воспитавшего целую плеяду талантливых учеников и последователей. Однако сегодня фамилия ученого часто ас-

социируется лишь с двумя техниками резекции желудка и кровоостанавливающим зажимом «без зубчиков». Время беспощадно, свет ярких красок неотвратимо меркнет даже на полотнах великих мастеров, сохраняя лишь темные силуэты и неясные тени, но благодарные потомки должны поддерживать яркий свет великих личностей, тех, кто является идеалом для подражания, символом профессионализма, человечности и благородства [1—6].

Христиан Альберт Теодор Бильрот родился 26 апреля 1829 г. в Бергене-на-Рюгене (Передняя Померания, Пруссия) в семье протестантского пастора. В детстве проявлял большую склонность к музыке, которой собирался посвятить всю жизнь, однако его уговорили поступать на медицинский факультет университета. Изучал медицину в Грейфсвальде, Геттингене,

диплом врача получил в Берлинском университете, где учился под руководством известных клиницистов Б. Лангенбека, И. Л. Шенлейна, Л. Траубе, М. Г. Ромберга. В 1852 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную патологическим изменениям в легких после двухстороннего пересечения блуждающих нервов. В 1855 г., завершив ознакомительную поездку в хирургические клиники Парижа и Вены, получил место ассистента в Берлинской клинике Шарите у Б. Лангенбека. Одновременно с хирургической практикой Т. Бильрот работал на кафедре патологической анатомии у Р. Вирхова (1821—1902). В 1856 г. стал приват-доцентом сразу по двум кафедрам — хирургии и патологической анатомии Берлинского университета. Совместная деятельность с Р. Вирховым была настолько плодотворной, что молодого ученого пригласили занять кафедру патологической анатомии в Грейфсвальде, однако предложение он отклонил [3, 7, 8].

В 1859 г. Т. Бильрот назначен на должность профессора и директора хирургической клиники в Цюрихе. Наряду с хирургической деятельностью он продолжал исследования в области патологии и микробиологии. Впервые описал трабекулы селезенки, строение железистых полипов, развитие кровеносных сосудов. Издал труды по патологической анатомии, которые в последующем лягут в основу прикладной «научной хирургии» Э. Бергмана, А. Бира и Ф. Зауэрбуха.

В 1867 г. по приглашению кронпринца Рудольфа Т. Бильрот переезжает в Вену, где принимает руководство университетской кафедрой и клиникой хирургии, оставаясь их бессменным руководителем до самой смерти. Венский период деятельности оказался необычайно плодотворным, именно в Вене полностью раскрылся интеллектуальный и творческий потенциал ученого. Практически сразу после вступления на кафедру он публикует труд «Erfahrungen auf dem Gebiete der praktischen Chirurgie» («Опыт работы в области практической хирургии»), основная цель которого — уничтожение остатков ремесленной практики средневековой хирургии и аргументация необходимости ее коренной реорганизации. Реорганизация коснулась всех разделов хирургии: структуры и режима работы госпиталей, диагностики, лечения и ухода за больными, принципов корпоративной этики.

В то время санитария и гигиена не были особо почитаемы в медицине. Еще в середине XIX века в палатах, никогда не проветриваемых и не убираемых, царили грязь и смрад. Больные лежали на койках, расставленных близко одна от другой. Пациенты с высокой температурой и гноящимися ранами находились рядом с только что перенесшими операции, или готовящимися к ней, выздоравливающие — рядом с умирающими. Не в лучшем состоянии были операционные. В центре стоял обыкновенный стол, в углу на табурете — миска с водой, в которой врачи мыли окровавленные руки. Инструменты не стерилизовались, вместо ваты употребляли корпию — клубки нитей из старого полотняного белья. Огромное количество больных погибало от осложнений. Скальпель иногда сравнивали с гильотиной. Смертность достигала 60%. Причина столь трагической статистики заключалась в господствовавшей эпидемии «больничной горячки», которая всегда заканчивалась смертью [5, 9].

Хирурги приходили в больницу в одной и той же одежде, загрязненной кровью и гнойными выделениями, что не только никого не удивляло, но даже являлось предметом гордости, потому что служило доказательством опыта. Увидев доктора в таком одеянии, пациент тешил себя надеждой, что попал в надежные руки. Профилактике инфицирования значения не придавали. Пепел сигары врача иногда падал в открытую брюшную полость и это никого не смущало. Учитель Т. Бильрота — знаменитый Б. Лангенбек оперировал в сюртуке с едва поднятыми рукавами, причем операции производил поочередно «гнойным» и «чистым» больным. А ведь немецкие врачи тогда считались одними из лучших в мире и имели все самое передовое в области медицинского оборудования и инструментария.

Т. Бильрот ввел в качестве неукоснительного к исполнению правило поддержания в чистоте госпитального помещения, персонала и больных, обязательное ношение врачами ежедневно сменяемого белого халата («медицинский китель»). Следуя примеру венгерского акушера И. Ф. Земмельвейса (1818—1865), активно пропагандировал обработку рук перед операцией хлорной водой, одним из первых поддержал антисептический метод Дж. Листера (1827—1912), а затем и асептику. Для профилактики раневых осложнений внедрил влагонепроницаемую

повязку «Бильрот-батист». Принятые меры позволили значительно сократить число операционных осложнений [10—12].

Реформы не ограничились лечебным процессом. Большую известность приобрели ежегодные отчеты клиники Бильрота, в которых была представлена статистика хирургических заболеваний с анализом отдаленных результатов лечения. Т. Бильрот буквально шокировал врачебное сообщество, начав публиковать отчеты о своих операциях, хотя они были и неутешительными. «Неудачи нужно признавать немедленно и публично, ошибки нельзя замалчивать. Важнее знать об одной неудачной операции, чем о дюжине удачных», — говорил Бильрот, решительно пресекая любые попытки сокрытия и статистических махинаций. «Только слабые духом, хвастливые болтуны и утомленные жизнью боятся открыто высказаться о совершенных ими ошибках, — подчеркивал он, — кто чувствует в себе силу сделать лучше, тот не испытывает страха перед сознанием своей ошибки». «Наши успехи идут через горы трупов», — широко известная максима Т. Бильрота. Считая смерть неизбежным спутником прогресса хирургии, он требовал анализа каждого летального исхода и поиска новых обоснованных решений в диагностике и лечении. Большое значение придавал уходу за больными, видя в этом не только залог успеха проведенной операции, но и акт милосердия. «Помогая другому, каждый тем самым содействует своему личному счастью. Многие желают его достигнуть, но не знают, как взяться за дело. Суметь помочь страдающему — несомненно, одна из самых прекрасных способностей, которыми только располагает человек», — считал Т. Бильрот [5].

Систематическое изучение патологии нашло свое отражение в постулировании ученым обязательного проведения патоморфологической диагностики. Он настаивал, чтобы каждый умерший пациент подвергался аутопсии с целью установления причины смерти. «Только посредством точного знания возможно избежать ошибок и создать новые возможности для целенаправленного лечения», — считал ученый. Его идеи поддержали такие авторитеты в области патологической анатомии, как К. Рокитанский и Р. Вирхов [13, 14].

Во время франко-прусской войны 1870—1871 гг. Т. Бильрот убедился, насколько вредна

неправильно оказываемая медицинская помощь. «Я не мог больше выдержать то, что повязки накладывались любой из женщин-волонтеров, и столь обильно и часто смачивались водой, что больные в считанные минуты становились мокрыми насквозь. И хотя я с уважением отношусь к регулируемому орошению ран, эту систему, намеренно вызывающую гниение, я уже не мог выдержать», — писал Бильрот. Из фронтального опыта он вынес идею создания учебного заведения, которое готовило бы ухаживающий персонал. При его активном участии создано училище для подготовки медицинских сестер, для которого он написал учебник «Уход за больными на дому и в госпитале», переведенный на несколько языков, представляющий интерес и в наши дни [15].

Характеризуя Т. Бильрота как выдающегося хирурга, необходимо представить его как блестящего оператора и основоположника желудочной хирургии. Основой технического мастерства было доскональное знание анатомии нормальных и патологически измененных тканей, четкое обоснование целесообразности и тщательное планирование оперативного вмешательства, а также постоянное совершенствование хирургической техники. Внедрение антисептического метода и ингаляционного наркоза открыло поистине безграничные возможности для хирургического творчества ученого [13]. Говоря о новаторстве Бильрота-хирурга, следует подчеркнуть, что любые оригинальные оперативные вмешательства анализировались им, прежде всего, через призму этических и моральных норм. Будучи убежденным христианином, он категорически отрицал любую возможность рассматривать пациента в качестве объекта хирургического эксперимента. «При показании к операции, — говорил Т. Бильрот, — всегда задаю вопрос: позволю я провести на себе то, что хочу сделать на больном?» Новое оперативное вмешательство получало право на апробацию в клинике только после многократной отработки в анатомическом театре и в эксперименте на животных [6].

Мечтой Т. Бильрота была резекция желудка. В 1810 г. было показано, что у собаки можно удалить часть желудка, сшить оставшуюся часть с двенадцатиперстной кишкой и животное будет нормально питаться. Собака, оперированная студентом медицинского факультета Гиссенского университета К. Т. Мерремом,

выздоровела настолько, что сбежала от экспериментатора. Но как произвести подобную операцию человеку, когда любое ранение в живот было смертельным? В течение длительного времени хирурги с насмешкой относились к эксперименту Меррема, называя его «бредом» и «фантазией». Немецкий хирург И. Ф. Диффенбах, которого Н. И. Пирогов назвал гениальным самородком, писал: «В подобных операциях нечего искать выздоровлений и они имеют не большее практическое значение, чем “юношеские грезы” Меррема над больным привратником». Таких пациентов он относил к категории «Noli me tangere!» (Не тронь меня!) [16—18].

Первым эту операцию в 1879 г. больному раком желудка дерзнул выполнить француз Ж. Э. Пеан. Пациент умер. Еще одна неудачная попытка была предпринята в 1880 г. польским хирургом Л. Ридигером. Продумав технику резекции желудка, Т. Бильрот долго не осмеливался ее осуществить, наблюдая, как терпят фиаско другие. Он бы еще долго не решился, если бы не музыка его друга композитора Иоганна Брамса (1833—1897) [6, 19]. В конце 1880 г. в клинику поступила 43-летняя Тереза Хеллер. Она теряла в весе, испытывала боли в животе, усвоить могла только простоквашу, бледность, рвота — все указывало на карциному. Но Т. Бильрот никак не мог решиться оперировать, пока на рождественском концерте не услышал первое исполнение Трагической увертюры И. Брамса. Великолепная музыка как будто говорила: «Смотри, какого совершенства можно добиться, а в своем деле ты так можешь?» И он рискнул. 29 января 1881 г. впервые в истории медицины Т. Бильрот успешно удалил часть желудка вместе с раковой опухолью. Операция длилась полтора часа. Опухоль занимала нижнюю треть желудка, это был грозный перстневидноклеточный рак, давший метастазы в лимфатические узлы. Больная была обречена, но сейчас речь шла о возможности самой операции. Послеоперационный период протекал благополучно. По этому поводу студенты медицинского факультета устроили праздничный митинг и факельное шествие. Слух об успешной операции облетел всю Европу. Счет резекциям желудка пошел на сотни [8, 9, 14].

Блестяще владея техникой операций, Т. Бильрот разработал ряд новых революционных для второй половины XIX века вмеша-

тельств: резекция шейного отдела пищевода (1871), ларингэктомия (1872), простатэктомия (1873), обширная резекция языка (1874), атипичная резекция печени (1875), тиреоидэктомия (совместно с Э. Кохером, 1875), внутривлагалищная экстирпация матки. Имя Бильрота носят операции уранопластики, герниопластики, гепатопексии, артропластики коленного сустава и, наконец, классическая операция дистальной резекции желудка в I и II модификациях (1881, 1885). Хирургия гастродуоденальной зоны и кишечника в клинике Бильрота достигла наивысшего расцвета. Существует документальное подтверждение того, что резекцию желудка по первому способу он выполнял за 15 мин [8, 11, 20].

Т. Бильрот был одним из самых известных и разносторонних хирургов своего времени. Его операции открыли новые возможности в хирургии, онкологии и гинекологии. Любопытный, открытый для всего нового, находясь в авангарде стремительно развивающейся медицины, он исследовал наркоз с использованием различных средств и разработал особую смесь эфира и хлороформа («наркоз Бильрота»). Хирургические идеи ученого-новатора открыли простор для творчества его учеников. Не будет большим преувеличением сказать, что операции, носящие имена Вельфлера, Черни, Гаккера, Микулича являются реализацией идей их учителя [5, 10].

Слава Т. Бильрота шагнула далеко за пределы европейского континента и привлекала к нему огромное количество больных со всех концов света, всех социальных слоев и сословий. Его приглашали к императорам, королям и правителям восточных стран. В 1877 г. он оперировал Н. А. Некрасова, у которого был рак прямой кишки. Наложённая по поводу низкой кишечной непроходимости колостомы позволила продлить жизнь поэту [21, 22].

Т. Бильрот был не только виртуозный хирург, но и разносторонне образованный исследователь, взявший на себя гигантское обязательство: все накопившиеся к тому времени научные данные по патологической анатомии, экспериментальной патологии и физиологии использовать для решения проблем хирургии. Его не удовлетворяли рамки, в которые была заключена обычная деятельность хирурга. С энтузиазмом он, первый хирург Европы, углубляется в микроскопические исследования, тратит

годы на изучение природы различных видов патологии и установление роли микрофлоры при септических процессах. Результатом исследований стала монография «*Socobacteria septica*». Впечатление медицинской общественности от нее огромно. Один из основоположников бактериологии Р. Кох (1843—1910) в 1890 г. писал Бильроту о том, что находится под большим впечатлением от его исследований [6].

Жизнеописание Т. Бильрота невозможно представить вне контекста его педагогического наследия. Оно поистине колоссально и включает в себя целую плеяду учеников и последователей — блистательных хирургов, составивших цвет европейской хирургии, ставших в свою очередь основателями новых научных направлений. Одно перечисление их имен представляет краткий экскурс в историю хирургии конца XIX — начала XX столетий: А. Вельфлер, В. Черни, А. Винивартер, К. Гуссенбауэр, В. Гаккер, Я. Микулич-Радецкий, А. Нарат, Р. Гершуни, А. Эйзельсберг, Ф. Зальцер. Его учеником был лауреат Нобелевской премии 1909 г. швейцарский хирург Э. Кохер [2, 5, 23].

Способность окружать себя талантливыми учениками, приумножающими славу учителя, свойственна лишь выдающимся личностям. Что же Т. Бильрот ставил во главу угла обучения в хирургической клинике? Каким образом ему удалось зародить традиции хирургического братства и преемственности поколений? Обратимся к словам Мастера:

- Я считаю своей обязанностью не только работать самому, но и воспитывать молодежь в духе научного исследования, так что не жалую потраченного времени.

- Я предоставляю операции на гортани, желудке, кишечнике своим ассистентам и не вижу в этом ничего особенного. Я воспитал учеников, которые эти операции так же хорошо делают, как и описывают. Мои ученики Черни, Гуссенбауэр, Винивартер, Микулич, Вельфлер — все это немецкие хирурги первого ранга.

- Традиция в моей клинике столь сильна, что молодой ассистент так же хорошо делает операции, как я сам.

- Нужно быть молодым и свежим и самому много работать, чтобы воспитывать учеников. Они создаются не путем передачи концентрированного опыта и накопленного знания, но гораздо более путем постоянного соприкосновения.

- Путь хирурга то венчается ослепительным сиянием славы, то повергает его в темную бездну безысходной тоски и отчаяния, обрекает на муки томительного ожидания и неизвестности. И через трудности, порой невероятные, через боль, кровь, страдания и сомнения, через дни, проведенные в постоянном нервном напряжении и бессонные ночи, через соперничество, не всегда носящее дух честного состязания, через длинную цепь мелких и неприглядных событий врач обязательно приходит к великолепному результату, если ему удастся выстоять во всех перипетиях этой жестокой борьбы.

- Хирургия требует фанатичной преданности делу, величайшей самоотдачи, немыслимой аккуратности, добросовестности и педантизма, беспрекословной покорности в соблюдении правил и инструкций.

- Наука хирургии подобна грозному повелителю, одинаково щедрому на роскошные награды и суровые взыскания.

- В хирургии необходимо обладать значительной долей здорового честолюбия и огромной работоспособностью для неустанного труда по самосовершенствованию.

- Если любовь учеников и благодарность друзей останутся верны учителю до конца дней его, можно с уверенностью сказать: он был счастливый человек.

Высочайший авторитет клинициста, энциклопедическая образованность и душевная щедрость объединяли вокруг Т. Бильрота не только хирургов, но и представителей других врачебных специальностей. Он был основателем венской академической медицинской школы. Известные профессора: интернист Й. Шкода, офтальмолог Ф. Арльт, дерматолог Ф. Р. Герба, физиолог Э. В. Брюкке и другие нередко обращались к нему за советом [3, 6].

Клиника Венского университета в конце XIX века стала поистине хирургической Меккой. «В Вену, к Бильроту!» — таким был девиз врачей из разных стран, стремившихся увидеть все самое лучшее и передовое в хирургии. В клинике Бильрота работали многие русские хирурги. В разное время здесь обучались Н. Д. Монастырский, В. И. Разумовский, Л. Л. Левшин и другие, ставшие руководителями ведущих хирургических клиник. Профессор В. П. Вознесенский писал: «Колыбель русской хирургии — венская школа» [3, 19]. Позднее врачи

петербургской школы творчески переработали технику Бильрота. Русский хирург Н. В. Экк модифицировал резекцию желудка настолько удачно, что сам автор с увлечением пользовался усовершенствованной методикой.

Особого внимания заслуживает отношение к Т. Бильроту великого Н. И. Пирогова (1810—1881). Являясь хирургом с непревзойденным клиническим и научным авторитетом, при этом весьма критичным и неохотно раздающим похвалы, он так охарактеризовал венского коллегу: «Бильрот — наш великий ученый и выдающийся ум. Его творчество признано и оценено. Да позволено будет и мне оказаться столь же достойным и высокополезным его единомышленником и преобразователем». Сам факт обращения заболевшего Н. И. Пирогова к знаменитому коллеге за консультацией свидетельствует о высокой оценке его профессиональных и нравственных качеств. Т. Бильрот обследовал Н. И. Пирогова, исключив у него злокачественный характер язвы на слизистой оболочке верхней челюсти. Существует версия, что венский хирург из гуманных соображений умышленно скрыл от русского коллеги правду о его болезни (поздняя стадия рака). Перед отъездом из Вены Николай Иванович получил фотографический портрет Бильрота с надписью: «Уважаемый маэстро Николай Пирогов! Правдивость и ясность в мыслях и чувствах, в словах и делах, — это ступени лестницы, которая ведет людей к обители богов. Быть, как Вы, смелым и убежденным наставником на этом не всегда безопасном пути, неуклонно следовать за Вами — мое усерднейшее стремление. Ваш искренний почитатель и друг Теодор Бильрот» [24—27].

В хирургии авторитет Т. Бильрота был безраздельным. В Цюрихе совместно с Б. Лангенбеком и Э. Ю. Гурльтом он основал «Archiv für klinische Chirurgie», ставший впоследствии самым авторитетным хирургическим журналом Европы. На основе клинических и экспериментальных наблюдений, а также исследований в области патологии Т. Бильрот переработал все разделы хирургии, сделав ее научно обоснованной дисциплиной. Феноменальная наблюдательность и аналитические способности позволили создать ставший впоследствии классическим учебник «Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 50 Vorlesungen» («Общая хирургическая патология и терапия

в 50 лекциях») (1863). Это был едва ли не первый удачный опыт системного изложения накопленных к тому времени знаний по хирургии и смежным дисциплинам, сравнимый по своему значению с трудами Авиценны (980—1037) и «Хирургией» Альбукасиса (936—1013) [28, 29]. Венцом научной публицистической деятельности можно считать создание и участие Т. Бильрота в качестве главного редактора двух многотомных трудов «Handbuch der Chirurgie» и «Deutsche Chirurgie», десятилетиями считавшихся настольными руководствами хирургов Европы и Америки [2, 5].

Т. Бильроту нравилась литературная деятельность, и у него это получалось. «С пером в руке, — говорил он, — я странным образом преображаюсь; ни за что на свете не сумел бы выразить то, что на бумаге легко изливается из души». Наряду с многочисленными научными публикациями (160 научных трудов) к литературному наследию ученого относятся стихи, некоторые он положил на музыку собственного сочинения, а также обширная переписка, изданная в 1896 г. отдельной книгой, выдержавшая несколько изданий. Временами его письма носят характер захватывающих поэтических произведений, а в описании живописных уголков Италии он проявил себя настоящим художником.

Занимаясь научными исследованиями и практической хирургией, Т. Бильрот никогда не забывал о любимой им с детства музыке. Страстную любовь к гармонии звуков и чувствам, рождаемым ими в человеческой душе, он пронес через всю жизнь. Широкою, поэтичную натуру Бильрота невозможно было ограничить рамками официального академизма, его созидательная энергия и постоянная потребность в творчестве реализовывалась и совершенно иным образом — в гармонии звуков. По сути, музыка была его alter ego.

Еще в годы обучения в Геттингене мастерство Т. Бильрота как скрипача и пианиста было настолько признано, что он выступал аккомпаниатором в местном театре. При этом сам Бильрот, не имеющий профессионального образования, относился к своим музыкальным способностям критически и, тем не менее, получил известность как талантливый музыкант и тонкий критик. В Цюрихе в течение семи лет он официально являлся ведущим музыкального раздела в «Neue Zeitung Züricher» и в качестве приглашенного музыканта выступал

в симфоническом оркестре. В ответ на недоумение коллег по поводу столь серьезного увлечения музыкой, несколько странно сочетающегося с его сугубо материалистической научной и практической деятельностью, Т. Бильрот говорил: «Только поверхностный взгляд может в наше время видеть в науке и в искусстве две противоположности. Воображение соединяет их воедино» [8].

В то время взаимопроникновение изящных искусств и медицины было скорее правилом, чем исключением. Многие любители музыки и выдающиеся впоследствии, а в то время начинающие музыканты, регулярно собирались в доме у профессора Бильрота на творческие вечера. По всеобщему признанию, он виртуозно играл на скрипке и виолончели, был великолепным пианистом и настолько тонко чувствовал музыкальную гармонию, что всегда был желанным гостем и критиком на любом концерте. Говорили, что ланцет и смычок в его руке смотрятся одинаково профессионально [27].

Он был знаком со всеми композиторами Европы второй половины XIX века, чьи произведения исполнялись в Венском оперном театре. В музыкальном мире его помнят, прежде всего, в контексте многолетней дружбы с И. Брамсом. В юности Т. Бильрот написал фортепианный концерт и несколько камерных произведений, впоследствии уничтоженных самим автором. Возможно, он дружил с тем, кем мечтал стать сам. Для них обоих, выходцев из Северной Германии, музыка стала центром необыкновенной дружбы, где глубокое уважение, сердечное участие и честная взаимная критика сделали возможными отношения длиной почти в 30 лет.

Тонкий знаток музыки, Т. Бильрот мог предвидеть, будет ли музыкальное произведение иметь успех. Он предрек Брамсу, что его «Песни любви» не поймут, потому что люди в массе своей не хотят учиться. «От искусства требуют, чтобы оно было веселым, — говорил он, — а для большинства веселость заканчивается, если их фантазию и чувства ведут не по дороге привычных представлений. Большинство хочет иметь дело с приятным искусством, пережевывая уже знакомые ощущения». Это было сказано в 1874 г. С тех пор композитор всегда отправлял своему другу партитуры новых произведений, ожидая от него всесторонней и объективной оценки. Т. Бильрот мог точно разъяснить

музыку словами. И. Брамс признавал: «Ты очень ловко обращаешься с пером и говоришь другим, о чем я произношу монологи с самим собой» [28].

Большая часть камерной музыки И. Брамса для струнных инструментов впервые исполнена в доме Бильрота с непосредственным участием хозяина в качестве музыканта. Два струнных квартета посвящены ему непосредственно. В часы размышлений Т. Бильрот любил исполнять Баха. В произведениях великого соотечественника его привлекали строгость формы, точность музыкального выражения мысли, сочетание страстности и хладнокровия.

Венцом размышлений о музыкальной гармонии и влиянии музыки на человека явилось эссе «Кто такой музыкально одаренный человек?», где анализировалось влияние музыки на психическое состояние и соматические функции. Т. Бильрот идентифицировал различные когнитивные навыки, участвующие в восприятии музыки. Используя метод анализа, он пытался разгадать природу восприятия звуков, ритма, значение и связь громкости, тона и высоты звука и подойти к решению проблемы музыкальной одаренности и способности сочинять музыку. По сути, это была попытка применить научный метод для выявления музыкального таланта [27, 28].

К жизни Т. Бильрот относился довольно легко, что вовсе не означало — легкомысленно. Много в силу высокой одаренности его натуры давалось ему без чрезмерной затраты сил, будь то музыка, наука или оперативная техника. Столь же быстро налаживались профессиональные контакты с коллегами и просто интересными людьми. Большой популярностью Т. Бильрот пользовался у студентов, которым импонировало то, что он, безусловно точный и аккуратный в своей профессиональной деятельности, в повседневной жизни был совершенно чужд буквоедства. Блистательный хирург, обладавший энциклопедическими знаниями во всех областях медицины, вместе с тем был благосклонным и снисходительным профессором, отчего на экзамен к нему студенты записывались чрезвычайно охотно.

Ничто человеческое, в том числе и слабости, выдающемуся ученому не были чужды. Давно замечено: многие врачи, среди которых встречаются и самые активные хирурги, делаются крайне осторожными, когда речь заходит

об оперативном лечении их собственных недугов [30]. Так было и с Т. Бильротом, когда в Цюрихе его «прихватил» приступ печеночной колики. Он выразил полную готовность использовать все существующие консервативные методы лечения, лишь бы врачи не заводили ужасных разговоров про операцию. В другой раз, в Вене, когда его начали беспокоить сильнейшие боли, указывающие на застрявший камень в левом мочеточнике, он категорически отказался от помощи коллег-хирургов и уповал только на консервативные средства, поглощая в несметных количествах Карлсбадскую воду [31].

Привычка Т. Бильрота плотно поесть при ограниченной двигательной активности привела к тому, что вес его достигал 120 кг. Неотъемлемым спутником работы ученого были стрессовые ситуации, которые он «гасил» коньяком и сигарами. Словом, худшее сочетание факторов риска представить себе трудно. В 1887 г. Т. Бильрот серьезно заболел. Все свидетельствовало о развившейся коронарной недостаточности. Он ощутил, что умирает. Сделал последние распоряжения, отправил прощальное послание И. Брамсу, поблагодарив за дивную красоту мелодий, слушая которые, чувствовал себя счастливым. Но все обошлось. Позже, в письме к другу, он поведал о переживаниях, которые испытал «в процессе возвращения с того света на этот»: «В течение какого-то времени, мне неведомого, я пребывал в полусне, ощущая при этом жуткий дискомфорт. Но по временам я был способен оценивать свое состояние с профессиональной точки зрения. Я слышал, как мое дыхание делалось все более шумным и прерывистым, потом появилось головокружение. Ясно помню, как я проговаривал слова одной из Ваших песен, полагая, что я уже умер: «Все это мне, как в смертном сне...» И несмотря ни на что, все это мне представлялось необычайно приятным, нежным. А я парил где-то в вышине и взирал на землю под собою, где остались мои друзья — все такие приветливые и умиротворенные!»

Не подлежит сомнению, что Т. Бильрота консультировали лучшие специалисты, однако такие рекомендации, как разгрузочная диета и ограничение приема жидкости, он встречал без энтузиазма. У него был собственный взгляд на лечение: «При той склонности моего организма к образованию желчных и почечных камней и том обстоятельстве, что потоотделение

является для меня своего рода дыханием, я полагаю, что вызывать мне у себя дегидратацию не следует. Соли потреблять — одну крупицу! А там поглядим».

Вскоре после болезни появились признаки миокардита, подрывающие работоспособность. Т. Бильрот не строил никаких иллюзий в отношении своей болезни. «Моим легким нанесен сокрушительный удар, — говорил он, — и сердце мое вот уже столько времени не в лучшем состоянии. Не уверен, обрету ли я вновь былую активность, чтобы наверстать материальные потери, которые я нанес за то время, пока не наступило мое выздоровление. И при всем при этом я вынужден приучать себя работать вполсилы!» Помимо скомпрометированных легких у Т. Бильрота, как он сам считал, были еще «ожиревшие сердце и печень», недостаточные в функциональном отношении почки, поэтому, когда ему предложили занять пост ректора Венского университета, он отказался, обрисовав состояние своего здоровья самыми мрачными красками [9, 14].

Несмотря на серьезность состояния здоровья, ученый продолжал интенсивно работать, однако настроение становилось все более угнетенным. В 1886 г. он написал: «Рабочие пока заняты у меня устройством парка, вскоре же они выкоют мне могилу, в которую я уютно улягусь». До роковой даты оставалось 8 лет. 6 февраля 1894 г. в Аббации (Опатия) на берегу Адриатического моря перестало биться его наполненное любовью к людям сердце. Умер Т. Бильрот после очередного сердечного приступа во время исполнения на фортепиано любимых им произведений Баха. Так завершилась большая насыщенная жизнь патриарха хирургии, снискавшего мировую славу, выдающегося ученого, труженика и гуманиста [31]. Последняя воля покойного запрещала вскрывать его тело: «Если я вправду загнал себя в гроб сигарами и рейнским, то незачем это подтверждать, давая тему сплетникам». По словам ученого, «медицине, моей “законной жене” осталось все, хотя счастье приносила не она, а другая». В письме И. Брамсу прямо сказано: «И когда я начинаю думать о самых прекрасных мгновениях своей жизни (лишь немногие смертные могут похвастаться такой богатой событиями жизнью, как я), то ты затмеваешь собою все остальное... Я нередко докучал тебе глупыми разглагольствованиями на тему “Что есть

счастье?» — и сегодня могу сказать определенно: я был счастлив, слушая твою музыку» [8, 27].

Память о Т. Бильроте бережно хранят благодарные соотечественники. Монументы установлены в Бергене, Вене, Опатии и Берлине. В музее истории медицины Венского университета хранится анатомический препарат первой успешной резекции желудка, выполненной Бильротом. На могиле — памятник с высеченным в мраморе благородным профилем. Надпись гласит: «Теодору Бильроту — великому врачу-хирургу от благодарных учеников и потомков». Преемник ученого на кафедре хирургии Венского университета профессор К. Гуссенбауер писал: «Не имеющий себе равных в технике, движимый исключительно желанием помочь больным, где другие бессильны, Бильрот пытался расширить область оперативной хирургии. Он сделал так много, как никто другой».

В России на траурном митинге один из основоположников российской урологии харьковский профессор А. Г. Подрез скорбно произнес: «Я не стану описывать заслуги Бильрота в костных операциях, я не буду указывать на его блестящие операции над селезенкой, щитовидной железой и многими другими органами, так как я не кончил бы сегодня моего обзора, скажу лишь кратко, но точно: от головы до пят человечество обязано Бильроту».

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, зам. главного редактора.
Редакция журнала «Здравоохранение».
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.
Сл. тел. + 375 17 368-21-66.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреев А. А., Остроушко А. П. Христиан Теодор Альберт Бильрот — выдающийся хирург и ученый (к 190-летию со дня рождения). *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(2): 149. [Andreev A. A., Ostroushko A. P. Christian Theodore Albert Billroth is an outstanding surgeon and scientist (to the 190th anniversary). *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii*. 2019; 12(2): 149. (in Russian)]
2. БМЭ. Бильрот Теодор. 3-е изд. Москва: Советская энциклопедия, 1976. Т. 3. С.130. [BME. Billroth Theodore. 3-e izd. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1976. Vol. 3: 130. (in Russian)]
3. Гуртовой Е. С., Батухтина Е. Е., Прокопьев Н. Я. Выдающийся австрийский хирург Теодор Бильрот. Юный ученый. 2018; 6: 59—61. [Gurtovoy E. S., Batukhtina E. E., Prokopiev N. Ya. Outstanding Austrian surgeon Theodore Billroth. *Yuny Ucheny*. 2018; 6: 59—61. (in Russian)]
4. Заблудовский А. М. Theodore Billroth (к столетию со дня рождения). *Новая хирургия*. 1929; 8(2): 113. [Zabludovskiy A. M. Theodore Billroth (to the 100th anniversary). *Novaya khirurgiya*. 1929; 8(2): 113. (in Russian)]
5. Мирский М. Б. Хирургия от древности до современности. Москва: Наука; 2000. 796 с. [Mirskiy M. B. Surgery from Antiquity to Modern Times. Moscow: Nauka; 2000. 796 s. (in Russian)]
6. Теличкин И. А. Теодор Бильрот (к 100-летию со дня смерти). *Хирургия*. 1994; (11): 52—3. [Telichkin I. A. Theodore Billroth (to the death centinell). *Khirurgiya*. 1994; (11): 52—3. (in Russian)]
7. Федоровский Г. Шеренга великих медиков. Варшава; 1975. 160 с. [Fedorovskiy G. A Line of Great Physicians. Varshava; 1975. 160 s. (in Russian)]
8. Kazi R. A., Peter R. E. Christian Albert Theodore Billroth: Master of Surgery. *J. Postgrad. Med.* 2004; 50(1): 82—3.
9. Fischer I. Teodor Billroth und seine Zeitgenossen. Urban und Schwarzenberg. Berlin-Wien; 1929: 64—5.
10. Евсеев М. А., Комарова Е. А. Теодор Бильрот: незаконченная симфония в хирургии. *Хирургическая практика*. 2013; 2: 58—64. [Evseev M. A., Komarova E. A. Theodore Billroth: An unfinished symphony in surgery. *Khirurgicheskaya praktika*. 2013; 2: 58—64. (in Russian)]
11. Мирский М. Б. Виртуоз хирургии. *Медицинская газета*; 25: 7. [Mirskiy M. B. Virtuoso of surgery. *Meditsinskaya gazeta*; 25: 7. (in Russian)]
12. Hardy S., Coronos A. Dressed to heal: the changing semiotics of surgical dress. *Fashion Theory*. 2016; 20: 27—49.
13. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Филенко Б. П. и др. Теодор Бильрот — основоположник желудочной хирургии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 69(1): 234—7. [Sigua B. V., Zemlyanoy V. P., Filenko B. P. i dr. Theodore Billroth is the founder of gastric surgery. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2020; 69(1): 234—7. (in Russian)]
14. Fischer G. Briefe von Teodor Billroth. Achte veränderte Auflage. Hannover und Leipzig; 1910: 222—3.
15. Бильрот Т. Домашний уход за больными. Москва: Триада ЛТД; 1995. 220 с. [Billroth Th. Home Care for the Sick. Moscow: Triada LTD; 1995. 220 s. (in Russian)]
16. Исаев В. Р., Андреев П. С., Давыдова О. Е. Кто он — Д. К. Т. Merrem? (К истории резекции желудка). *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2020; 2: 182—4. [Isaev V. R., Andreev P. S., Davydova O. E. Who is he — D. K. T. Merrem? (On the history of gastric resection). *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorovie*. 2020; 2: 182—4. (in Russian)]
17. Пирогов Н. И. Дневник старого врача. Собрание сочинений. В 8 т. Т. VIII. Москва; Л.: Медицинская литература; 1962: 69—352. [Pirogov N. I. Diary of an old doctor. Collected works. In 8 vol. Vol. VIII. Moscow; L.: Meditsinskoe izdatelstvo; 1962: 69—352. (in Russian)]
18. Temkin O. Merrem's youthful dreams. The early history experimental pylorotomy. *Bull. Hist. Med.* 1957; 3(1): 29—41.
19. Юдин С. С. Этюды желудочной хирургии. Москва: Медгиз; 1955. 264 с. [Yudin S. S. Sketches of Gastric Surgery. Moscow: Medgiz; 1955. 264 s. (in Russian)]
20. Schwartz A. W. Dr. Theodor Billroth and the first laryngectomy. *Ann. Plast. Surg.* 1978; 1: 513—6.

21. Нечай А. И., Тарасов А. Д., Боголюбов М. В., Яковенко Т. В. Болезнь и оперативное лечение поэта Н. А. Некрасова. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2010; 157(2): 115—8. [Nechay A. I., Tarasov A. D., Bogolyubov M. V., Yakovenko T. V. Poet N. A. Nekrasov's Illness and surgical treatment. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 2010; 157(2): 115—8. (in Russian)]
22. Теличкин И. А. Теодор Бильрот в России. *Медицинская помощь*. 2002; 1: 43—8. [Telichkin I. A. Theodore Billroth in Russia. *Meditsinskaya pomoshch*. 2002; 1: 43—8. (in Russian)]
23. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Данилов А. М. и др. Антон Вельфлер — забытый гений хирургии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 69(1): 224—7. [Sigua B. V., Zemlyanoy V. P., Danilov A. M. i dr. Anton Wolfler is a forgotten genius of surgery. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2020; 69(1): 224—7. (in Russian)]
24. Мнихович М. В. Два столпа медицины: Т. Бильрот и Н. И. Пирогов. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2013; 2(4): 69—75. [Mnikhovich M. V. Two pillars of medicine: Th. Billroth and N. I. Pirogov. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013; 2(4): 69—75. (in Russian)]
25. Фрагасси В. Пирогов и Бильрот. *Нива*. 1898; 2: 353—4. [Fragassi V. Pirogov and Billroth. *Niva*. 1898; 2: 353—4. (in Russian)]
26. Шевченко Ю. Л., Козовенко М. Н., Трихина С. И. Малоизвестная переписка семьи Н. И. и А. А. Пироговых с Т. Бильротом. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2013; 172(6): 93—9. [Shevchenko Yu. L., Kozovenko M. N., Trikhina S. I. Little-known N. I. and A. A. Pirogovs' correspondence with T. Billroth. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 2013; 172(6): 93—9. (in Russian)]
27. Lewis J. M., O'Leary J. P. Theodore Billroth: Surgeon and Musician. *Am. Surg.* 2001; 67(6) 605—6.
28. McLaren N., Thorbeck R. V. Little-known aspect of Theodore Billroth's work: His contribution to musical theory. *World J. Surg.* 1997; 21(5): 569—71.
29. Теличкин И. А. Учебник на все времена. *Медицинская газета*; 29: 7. [Telichkin I. A. A textbook for all time. *Meditsinskaya gazeta*; 29: 7. (in Russian)]
30. Абаев Ю. К. Врач как пациент. *Здравоохранение*. 2009; 1: 44—8. [Abayev Yu. K. The doctor as a patient. *Zdravookhranenie*. 2009; 1: 44—8. (in Russian)]
31. Теличкин И. Он предпочитал лечиться консервативно. *Медицинская газета*; 24: 6. [Telichkin I. A. He preferred to be treated conservatively. *Meditsinskaya gazeta*; 24: 6. (in Russian)]

Поступила 19.10.2020.

Принята к печати 30.10.2020.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

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. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.01.2021. Тираж 1179 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.