

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)

**Исполняющий обязанности главного редактора**

Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Т. В. МОХОРТ
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	А. Г. МРОЧЕК
А. В. ВОРОБЕЙ	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)
А. И. КУБАРКО	

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 2(899)/2022

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



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

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)

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. V. VASILEVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	T. V. MOKHORT
I. D. VOLOTOVSKIY	A. G. MROCHEK
A. V. VARABEI	E. L. NASONOV (Russia)
G. 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)
A. I. KUBARKO	

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

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

## Содержание

<i>От редакции</i> .....	4
<b>Клиническая медицина</b>	
Лаптев А. Н., Лаптева Е. А., Орлова И. В., Каратыш М. И. О патогенезе бронхоэктатической болезни .....	5
<b>Оригинальные исследования</b>	
Клюйко Д. А., Корик В. Е. Роль внутрибрюшной гипертензии в развитии спаечной болезни .....	15
<b>Лекции и обзоры</b>	
Коновалова О. В., Саливончик Д. П., Доценко А. В. Сахарный диабет 2-го типа как фактор возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий .....	20
Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 15. Медикализация жизни .....	24
Кравченко Е. В., Бизунок Н. А., Дубовик Б. В. Нарушения когнитивных функций и их фармакологическая коррекция .....	35
Багинская Н. Н., Козловский В. И. Методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сердечно- сосудистыми заболеваниями в общей врачебной практике .....	49
<b>Срочные публикации</b>	
Красильникова В. Л., Мармыш В. Г., Гуляй И. Э. Влияние ацетилцистеина и дексаметазона на антиоксидантную систему и процессы перекисного окисления липидов в тканях глаза при увеите .....	59
<b>Книжные новинки</b>	
Рецензия на книгу Ф. Б. Плоткина «Третий возраст: принять и наслаждаться» .....	68
<b>В свободный час</b>	
Мудрые мысли знаменитых врачей .....	69
<b>История медицины</b>	
Коровкин В. С., Позднякова А. С., Лаптева Е. А., Катибникова Е. И. История вакцинации против туберкулеза .....	70

## Contents

3

<i>Editorial note</i>	
<b>Clinical Medicine</b>	
Laptev A. N., Lapteva E. A., Orlova I. V., Karatysh M. I. On the pathogenesis of bronchiectatic disease	
<b>Original Researches</b>	
Kluiko D. A., Korik V. E. The role of intra-abdominal hypertension in the development of peritoneal adhesive disease	
<b>Lectures and Reviews</b>	
Konovalova O. V., Salivonchik D. P., Dotsenko A. V. Diabetes mellitus as a factor of contraction and progression of atrial fibrillation	
Abayev Yu. K. Good doctor. Part 15. Medicalization of life	
Kravchenko E. V., Bizunok N. A., Dubovik B. V. Cognitive impairment and its pharmacological correction	
Baginakaya N. N., Kozlovsky V. I. Methods for assessing cognitive impairments in patients with cardiovascular diseases in general medical practice	
<b>Urgent Publications</b>	
Krasilnikova V. L., Marmysh V. G., Gulyai I. E. Impact of acetylcysteine and dexamethasone on the antioxidant defence system and lipid peroxidation processes in the eye tissues with uveitis	
<b>The Latest Books</b>	
Book review of F. B. Plotkin «The third age: to accept and just enjoy»	
<b>At Leisure Time</b>	
Wise ideas of famous doctors	
<b>History of Medicine</b>	
Korovkin V. S., Pozdnyakova A. S., Lapteva E. A., Katibnikova E. I. History of vaccination against tuberculosis	

**Дорогие коллеги!**

Образование современного врача основано на вере в могущество медицинской науки, способной научить обнаруживать ранние признаки болезни и своевременно ставить диагноз, открывающий путь к лечению, возможности которого сегодня чрезвычайно велики. Однако воинствующий оптимизм теряет свой блеск при общении с итогами «терапевтического торжества» в прозекторском зале, где врач видит, что «нет ничего вернее смерти». Постигание этой мудрости, к сожалению, не открывает таинств поведения медика у постели человека, отходящего в мир иной. Как восполнить этот серьезный пробел в образовании врача и научить умирающего пациента восхождению к мученическому концу жизни?

Забвение смерти порождает множество ошибок и разочарований. Умирание и смерть — это часть жизни, осознание которой дается с большим трудом в связи с особенностями нашего воспитания. Взять хотя бы безумную попытку построить «рай на земле», печальный опыт которой имеет наша страна. Атеистическая модель мира, погоня за счастьем любой ценой, даже ценой крови и чужой жизни — разве не расплачиваемся мы сейчас за все это? Несформированное представление о смерти обедняет наше существование, тогда как стремление понять закономерный уход из жизни позволяет расширить границы видимого мира, дает возможность подняться до осознания таких «вечных вопросов», как смысл бытия, вера, безверие, Бог, оценить, а нередко и переоценить собственную систему ценностей.

Страшная примета нашего времени — человеческое равнодушие и холодность, доходящие до такой степени, что выражение «стакан воды некому подать» становится реальностью. На Западе паллиативную помощь и хосписы давно перестали воспринимать как что-то необычное. Люди умирают, это происходит каждый час, каждую минуту, кто-то легко и быстро, кому-то суждено мучиться не один месяц. Разве нельзя создать максимально комфортные условия этих последних дней?

Христианское понимание непостыдной кончины включает подготовку к смертному исходу как к духовно значимому этапу в жизни человека. Окруженный заботой в последние дни земного бытия, он способен пережить благодатное изменение, связанное с новым осмыслением пройденного пути и покаянным предстоянием перед Вечностью. В медицинских учреждениях врачи лечат и убеждают пациента в том, что он непременно поправится. В хоспис определяют тех, у кого нет надежды на выздоровление. Помочь примириться с этой мыслью, осознать, что смерть — это конец жизни земной и начало жизни вечной, привести в порядок дела и мысли — такое под силу далеко не каждому дипломированному медику. Стоит ли говорить, как тяжела эта работа, оплачиваемая столь мизерно. Тем не менее милосердие и отзывчивость на чужую боль существуют. Сотрудники хосписов, как правило, исключительно добрые и самоотверженные люди, для которых милосердие не просто красивое слово, а необходимое дело.

Вопреки утвердившейся догме, согласно которой в хоспис привозят умирать, здесь повсюду дыхание жизни, быть может, самое полноценное для тех, чья жизнь исчисляется днями и часами. Здесь не обитель слез и печали — это место, где пробуждается душа, встречаясь с сердечными пастырями страждущих в трагический период их жизни. Любовь часто понимают как чувство, направленное на другой пол, понятна любовь к отечеству, к семье, дому. Для тех, кто работает в хосписе, любовь — это, прежде всего, состояние. Ее чувствует каждый, кого касаются их руки, кому они улыбаются, кого слушают. Это особое состояние создает атмосферу, в которой нет места лицемерию и лжи. Здесь всем «все понятно», и цель взявшихся за руки людей — поддерживать тех, чьи дни сочтены. Здесь не навязывается особое миропонимание, а предоставляется выбор — знать или не знать правду о себе. Важным является тот Последний земной час, когда расставляются все точки над *i*, когда возникает желание прожить и пережить его сознательно, не уходя при помощи лекарств от сложных, но таких необходимых поисков ответов на вопросы, поставленные жизнью. В этот Последний час открывается дверь, за которой ответ на сакраментальный вопрос — есть ли продолжение жизни, реальна ли сама смерть. Наступает момент, когда тревога, страх, гнев и скорбь отступают. На смену приходит смирение с судьбой, вся суэта становится бессмысленной, в душе воцаряется покой, принятие конца и терпеливое ожидание. Наступило время последней передышки перед дальней дорогой.

*Лёгкой жизни я просил у Бога:  
Посмотри, как мрачно всё кругом.  
Бог ответил: подожди немного,  
Ты меня попросишь о другом.  
Вот уже кончается дорога,  
С каждым годом тоньше жизни нить —  
Лёгкой жизни я просил у Бога,  
Лёгкой смерти надо бы просить.  
И. Тхоржевский (1878—1951)*

С уважением,  
профессор



Ю. К. Абаев



<sup>1</sup>А. Н. ЛАПТЕВ, <sup>1</sup>Е. А. ЛАПТЕВА, <sup>2</sup>И. В. ОРЛОВА, <sup>3</sup>М. И. КАРАТЫШ

## О ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить патогенетические факторы, ведущие к развитию в бронхах хронического неспецифического воспаления и бронхоэктазов.

**Материал и методы.** Из наблюдавшихся 125 пациентов с бронхоэктатической болезнью 95 (76,0%) в детском возрасте перенесли затяжную пневмонию, другие не помнили об этом, но о перенесенной в детстве пневмонии можно было утверждать по идентичности рентгенологически выявляемых изменений в легких. Исследования направлены на определение причин хронического вялотекущего воспалительного процесса в легких. Значимый для приближения к диагнозу результат получен при изучении обзорной и боковой рентгенограммы органов грудной клетки. Выявлялся рентгенологический синдром нарушения бронхиальной проходимости, который давал возможность предполагать наличие патологии в бронхах и служил показанием к бронхоскопии и бронхографии (84 пациента) или компьютерной томографии (41 пациент). Эти исследования позволяли установить диагноз.

**Результаты.** Связь бронхоэктатической болезни с перенесенной в прошлом затяжной пневмонией, клинико-рентгено-бронхологические и морфологические сопоставления позволяют предложить к рассмотрению механизм развития хронического воспаления и бронхоэктазов в бронхах пораженной доли.

1. Тяжело протекающая нижнедолевая затяжная пневмония у ребенка ведет к развитию карнификации, облитерации бронхиальных ветвей 6—8-го порядка и фиброному ателектазу доли.

2. Фиброзный ателектаз приводит к стойкому нарушению вентиляции в пораженной доле.

3. При нарушении вентиляции бронхи пораженной доли теряют способность к самоочищению.

4. При нарушении самоочищения в бронхах пораженной доли легкого постоянно скапливается секрет бронхиальных желез, служащий питательной средой для бактерий.

5. Бронхи колонизируются большим количеством условно-патогенных бактерий.

6. Возникает латентное хроническое воспаление в стенках бронхов.

7. Следствием хронического локального катарального, а затем гнойного эндобронхита является рубцовое перерождение стенок бронхов.

8. Рубцовая ткань в стенках бронхов подвергается истончению, растяжению, формируются бронхоэктазы.

**Заключение.** Патогенез бронхоэктатической болезни связан с фиброзным ателектазом, возникшим после затяжной нижнедолевой пневмонии, перенесенной в детском возрасте. Бронхоэктазы формируются через последовательное присоединение 8 патогенетических факторов, из которых нейтрализовать можно только 4 (накопление в бронхах бронхиального секрета). Удаление накапливающегося бронхиального секрета лишает микрофлору питательной среды, микробная колонизация бронхов уменьшается, что ведет к устранению хронического воспалительного процесса в пораженных бронхах и прекращению прогрессирования бронхоэктатической болезни. Этого можно достигнуть путем систематической санации бронхов двухнедельными курсами (4—6 раз в год) в процессе диспансерного наблюдения одним из трех методов: 1) ежедневные интратрахеальные инстилляции горланым шприцем (15 мл) теплого 0,9%-го раствора натрия хлорида; 2) лечебные бронхоскопии 2 раза в неделю, с удалением из бронхов бронхиального секрета (в бронхи ничего не вводить); 3) капельное введение через назотрахеальный катетер 50 мл теплого 0,9%-го раствора натрия хлорида, 10—15 капель в минуту, с частым откашливанием, 2 раза в неделю. Регулярные физические упражнения в щадящем режиме и медленный бег в течение 10—20 мин (1—2 км) в вечернее время способствуют лучшему отхождению мокроты.

Хирургическое вмешательство осуществляется в 30—40% случаев. Причиной редкого применения хирургического лечения является распространение хронического воспаления и бронхоэктазов на бронхи соседних долей легких.

**Ключевые слова:** бронхоэктатическая болезнь, патогенетические факторы, хроническое воспаление в бронхах.

**Objective.** To establish pathogenetic factors leading to the development of chronic nonspecific inflammation and bronchiectasis in the bronchi.

**Materials and methods.** Of the 125 patients who were diagnosed with bronchiectatic disease, 95 (76.0%) suffered from protracted pneumonia in childhood. Others did not remember this, but the pneumonia they had suffered in childhood could

be confirmed by the identity of the radiologically detected changes in their lungs. Examinations were directed on revealing of reasons of the chronic indolent inflammatory process. A significant result for the diagnosis was obtained by studying the overview and lateral radiographs of the chest organs. All of them had the X-ray syndrome "lesion of bronchial patency", which made it possible to assume the presence of pathology in the bronchi and served as an indication for bronchoscopy and bronchography (84 patients) or computed tomography (41 patients). These studies allowed us to establish a diagnosis.

**Results.** The connection of bronchiectatic disease with protracted pneumonia suffered in the past, clinical, X-ray, bronchological and morphological comparisons allow us to propose the following mechanism for the development of chronic inflammation and bronchiectasis in the bronchi of the affected lobe.

1. Severe lower lobe protracted pneumonia in a child leads to the development of carnification, obliteration of the bronchial branches of the 6—8 order and fibrous atelectasis of the lobe.
2. Fibrous atelectasis leads to a persistent embarrassment of ventilation in the affected lobe.
3. In case of embarrassment of ventilation, the bronchi lose their ability to self-clean.
4. In case of violation of self-purification, the secret of the bronchial glands constantly accumulates in the bronchi of the affected lobe of the lung, which serves as a breeding ground for bacteria.
5. The bronchi are colonized by a large number of conditionally pathogenic bacteria.
6. There is a latent chronic inflammation in the bronchial walls.
7. As a consequence of chronic local catarrhal, and then purulent endobronchitis, cicatricial degeneration of the bronchial walls occurs.
8. Cicatricial tissue in the bronchial walls is subjected to thinning, stretching, bronchiectasis is formed.

**Conclusion.** The pathogenesis of bronchiectatic disease is associated with fibrous atelectasis, which occurred after a protracted lower lobe pneumonia suffered in childhood. Bronchiectases are formed through the sequential addition of 8 pathogenetic factors, but only 4 factors can be neutralized (accumulation of bronchial secretions in the bronchi). Removal of the accumulated bronchial secretions deprives the microflora of a nutrient medium, the microflora disappears, which leads to the elimination of the chronic inflammatory process in the affected bronchi and prevents the progression of bronchiectatic disease. This can be achieved by systematic therapeutic bronchoscopy in two-week courses (4—6 times a year) in the course of dispensary observation (under the supervision of a doctor of the pulmonological office of the polyclinic) using one of three methods: 1). Intratracheal instillation with a larynx syringe of 15 ml of a warm 0.9% sodium chloride solution, daily; 2). Therapeutic bronchoscopy, 2 times a week, with the removal of bronchial secretion from the bronchi (do not inject anything into the bronchi); 3). Drip administration twice a week, through a nasotracheal catheter, 50 ml warm, 0.9% sodium chloride solution, 10—15 drops per minute, with frequent coughing.

Regular physical exercises in a gentle mode and slow running for 10—20 minutes (1—2 km) every other day or daily, in the evening, contribute to better sputum discharge and bronchial cleansing.

Surgical intervention is performed in 30—40% of cases. The reason for the rare use of surgical treatment is the spread of chronic inflammation and bronchiectasis to the bronchi of neighboring lobes of the lungs.

**Key words:** bronchiectatic disease, pathogenetic factors, chronic inflammation in the bronchi.

HEALTHCARE. 2022; 2: 5—14.

ON THE PATHOGENESIS OF BRONCHIECTATIC DISEASE

A. N. Laptev, E. A. Lapteva, I. V. Orlova, M. I. Karatysh

В связи с тем, что бронхоэктатическая болезнь обычно возникает через несколько лет после острой затяжной пневмонии, ее ранее рассматривали как один из вариантов течения хронической пневмонии [4, 5, 7, 14, 15]. Появление бронхоэктазов инициирует процесс, качественно отличающийся от хронической пневмонии по морфологическому субстрату, клинике, характеру течения, прогнозу, требующий иного лечения и в других условиях. Поэтому бронхоэктатическая болезнь в середине 1970-х гг. окончательно выделилась из «хронической пневмонии» как отдельная нозологическая форма.

Развитие бронхоэктатической болезни связывают с хроническими воспалительными процессами в придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях [2—4, 6], со сдавлением бронхов увеличенными лимфатическими узлами [15, 16], с недоразвитием анатомических

структур стенки бронхов [1, 2, 5, 7, 14, 17, 18], нарушением кровоснабжения и иннервации бронхов [6, 10, 12], недостаточностью сурфактанта [2, 6, 16].

У лиц с бронхоэктатической болезнью перечисленные факторы действительно часто прослеживаются, но они не имеют прямого отношения к патогенезу и могут рассматриваться только как способствующие инфицированию бронхов, возникновению и более тяжелому течению перенесенной в детстве пневмонии.

Для понимания патогенеза бронхоэктатической болезни значительно важнее вспомнить другие известные суждения, подтвержденные многочисленными наблюдениями. Отмечено, что непременным условием развития бронхоэктатической болезни является ателектаз доли легкого [16]. Однако автор полагает, что ателектаз возникает в связи со сдавлением бронхов

увеличенными лимфатическими узлами. Это мнение не подтвердилось при дальнейших наблюдениях [6, 8]. Ателектаз обусловлен поствоспалительной карнификацией легкого, возникающей при затяжной пневмонии, и последующим развитием фиброза, поэтому следует использовать термин «фиброзный ателектаз», а не «компрессионный ателектаз».

Известно, что защищенность дыхательных путей от инфекции ухудшается при нарушении нормального функционирования механизмов самоочищения бронхов, к которым относятся эскалаторная функция мукоцилиарного аппарата, кинетическая энергия выдыхаемого воздуха, перистальтика мелких бронхов, система местного иммунитета [6, 13]. Торакальные хирурги [11, 12], анализируя результаты контрастных исследований бронхов, отметили, что при бронхоэктатической болезни всегда выявляются хроническое воспаление и нарушение проходимости бронхов 4—8-го порядка. Но авторы указывают, что эти изменения являются следствием бронхоэктатической болезни. Клинико-рентгенологические сопоставления показывают, что эти изменения происходили в период, когда пациент переносил тяжелую пневмонию с затяжным течением. Приведение во взаимозависимость перечисленных факторов позволило приблизиться к пониманию патогенеза бронхоэктатической болезни.

### Материал и методы

Наблюдались 125 пациентов с бронхоэктатической болезнью, госпитализированных в отделение легочной хирургии Минского областного пульмонологического центра за последние 20 лет. Мужчин было 52 (41,6%), женщин — 73 (58,4%). В возрасте от 15 до 20 лет — 14 (11,2%) пациентов, от 21 до 30 лет — 63 (50,4%), от 31 до 40 — 38 (30,4%), от 41 до 54 — 10 (8,0%). Средний возраст составлял 32 года. В детском возрасте 95 (76,0%) пациентов перенесли затяжную нижнедолевую пневмонию, другие не помнили об этом, но о перенесенной в раннем детстве пневмонии можно было утверждать по идентичности рентгенологически выявленных изменений в легких в виде фиброзного ателектаза доли и викарной эмфиземы в соседней доле.

Явные признаки хронического воспалительного процесса в легких появлялись в разные сроки после перенесенной затяжной пневмонии: у 54 (43,2%) пациентов через 1—2 года, у 43

(34,4%) — через 3—10 лет, у 16 (12,8%) — через 11—30 лет. Здоровыми считали себя 12 (9,6%) пациентов, заболевание у них выявлено при обследовании, проведенном по другому поводу. Воспалительный процесс в бронхах имел слабо выраженное, тлеющее течение, не дающее явного повода для обращения к врачу. У большинства пациентов от 1 до 4 раз в год возникали обострения воспалительного процесса в легких. По результатам исследований крови, мочи, белковых фракций крови, биохимических исследований определяли степень выраженности интоксикационного синдрома. В отделение легочной хирургии были госпитализированы 94 (75,2%) пациента в фазе обострения заболевания. У пациентов, располагавших материалами предшествующих рентгенологических исследований, можно было установить первоначальный объем патологических изменений в легких и последующую эволюцию заболевания. Изучение обзорной и боковой рентгенограмм органов грудной клетки позволило выявить наличие синдрома нарушения бронхиальной проходимости (уменьшение в объеме пораженной доли) и, проводя дифференциальную диагностику в рамках этого синдрома, сократить перечень возможных заболеваний. Клинические признаки хронического воспаления в бронхах в сочетании с рентгенологическим синдромом нарушения проходимости бронхов являлись показанием для контрастного исследования бронхов (68,2%) и компьютерной томографии (31,8%). Эти методы исследования позволили установить диагноз, определить объем поражения и выбрать рациональную тактику лечения. Из 125 пациентов у 28 (22,4%) отмечено поражение бронхоэктазами одной доли легкого, у 63 (50,4%) — двух долей, у 34 бронхоэктазы отмечались более чем в двух долях легких.

### Результаты и обсуждение

**Механизм развития бронхоэктазов.** Часто прослеживаемая связь бронхоэктатической болезни с перенесенной в прошлом пневмонией, результаты бронхологических исследований (бронхоскопия, бронхография), клинико-рентгено-морфологические сопоставления, классические вышеприведенные сведения из литературы позволили предложить следующий механизм развития хронического воспаления в бронхах и бронхоэктатической болезни.

1. При тяжело протекающей нижнедолевой затяжной пневмонии у ребенка воспалительная инфильтрация рассасывается не раньше чем через 4—6 нед. К этому времени возникают карнификация в паренхиме, сужение, облитерация мелких и средних бронхов, что позднее ведет к постепенному развитию фиброзного ателектаза, уменьшению в объеме пораженной доли.

2. Фиброзный ателектаз, рубцовая трансформация средних бронхов, воспалительная облитерация мелких бронхов приводят к стойкому нарушению вентиляции пораженной доли.

3. При нарушении вентиляции в бронхах пораженной доли прекращается самоочищение бронхов: бронхи теряют способность очищаться от мокроты посредством кашля; выключается ведущий фактор самоочищения бронхов — кинетическая энергия выдыхаемого воздуха; ухудшается сократимость бронхов; происходит нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата бронхов; страдает местный иммунитет.

4. При нарушении самоочищения в бронхах невентилируемой доли легкого постоянно скапливается секрет бронхиальных желез, служащий питательной средой для микробов.

5. Бронхи колонизируются большим количеством аэробных условно-патогенных бактерий, приобретающих в связи с этим повышенную вирулентность и патогенность.

6. Создаются условия для развития хронического, не резко выраженного, непрерывного воспалительного процесса в стенках бронхов.

7. Как следствие хронического локального, катарального, а затем гнойного эндобронхита происходит рубцовое перерождение стенок бронхов.

8. Фиброзная ткань в стенках бронхов подвергается истончению, растяжению, на месте рубцов формируются бронхоэктазы.

Первые два фактора — фиброзный ателектаз и нарушение вентиляции, возникшие вследствие неполноценного излечения затяжной пневмонии, являются пусковыми. Их появление низводит дыхательную морфофункциональную систему на более низкий уровень функционирования, что приводит к появлению 3—8 патогенетических факторов, вызывающих развитие нового заболевания.

Бронхоэктазы, механизм развития которых отражен выше, анамнестически связанные

с неразрешившимися пневмониями детского и подросткового возраста, называются первичными. Затяжная пневмония через карнификацию, фиброзный ателектаз и нарушение региональной вентиляции, явившиеся причиной возникновения цепочки вышеуказанных патогенетических факторов, приобретает новые качественные признаки и трансформируется в бронхоэктатическую болезнь.

Бронхоэктазы могут возникнуть на фоне многих хронических заболеваний легких (фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез, хронический абсцесс, хроническая обструктивная болезнь легких III—IV стадии, доброкачественные опухоли бронхов, врожденные и приобретенные стенозы бронхов, пороки развития легких). При этих заболеваниях морфологический субстрат болезни также приводит к нарушению региональной вентиляции, что ведет к появлению вышерассмотренных патогенетических факторов. Бронхоэктазы, формирующиеся при данных заболеваниях, называются вторичными, потому что они возникают как осложнения на фоне отчетливой клинической картины основного заболевания. Но прогрессирование заболевания происходит через развитие и распространение хронического воспаления и бронхоэктазов на бронхи соседней доли, а затем на бронхи второго легкого.

**Механизм распространения хронического воспаления и бронхоэктазов.** Гнойная мокрота из пораженных бронхов постоянно забрасывается в бронхи соседних долей, в которых развивается вялотекущий хронический эндобронхит. Это вызывает повторные эпизоды вторичных пневмоний, постепенно нарастает постпневмоническая облитерация мелких бронхов и формируется пневмофиброз (фактор 1). По мере нарастания пневмофиброза ухудшается вентиляция (фактор 2) в соответствующих сегментах. Пневмофиброз и нарушение вентиляции создают условия, при которых включается вышеуказанный механизм с последовательно присоединяющимися патогенетическими факторами: нарушение самоочищения бронхов (фактор 3); задержка в бронхах бронхиального секрета (фактор 4); бактериальная колонизация бронхов (фактор 5); развитие хронического эндобронхита (фактор 6); формирование рубцовых изменений в стенках бронхов (фактор 7); растяжение рубцов с образованием бронхоэктазов (фактор 8) в ранее здоровых



бронхах. Затем хроническое воспаление переходит на другие бронхи. Тотальное поражение бронхов обоих легких хроническим воспалительным процессом и бронхоэктазами происходит в течение 15—40 лет. Характерные клинические, рентгенологические признаки, анализ данных литературы позволили установить патогенез и сформулировать определение бронхоэктатической болезни, позволяющее в лаконичной форме представить сущность заболевания и его эволюцию во времени.

**Определение.** Бронхоэктатическая болезнь — хроническое, неспецифическое, приобретенное, изначально локальное, прогрессирующее заболевание, с преимущественным поражением бронхов, патогенетически связанное с неразрешившейся нижнедолевой пневмонией, перенесенной в детском или подростковом возрасте; морфологическим субстратом являются: фиброзный ателектаз пораженной нижней доли, гнездная эмфизема, рубцовая трансформация мелких бронхов, бронхоэктазы и хроническое гнойное воспаление в бронхах 3—4—5—6 градаций, мелкие бронхи подвергаются воспалительной облитерации; характеризуется медленным прогрессированием через воздействие 8 патогенетических факторов, с распространением хронического воспаления и бронхоэктазов по бронхам от нижних долей к верхним, до тотального поражения; в финальной стадии прогрессирования формируется хроническая гнойно-обструктивная болезнь легких, основными проявлениями которой являются медленно нарастающая гипоксемия, хроническая дыхательная недостаточность и хроническая гнойная интоксикация.

**Классификация.** Основными критериями классификации бронхоэктатической болезни являются тяжесть клинического течения и протяженность патологического процесса по бронхам. К этим критериям можно привязать давно существующую классификацию бронхоэктатической болезни [4, 7, 11], в которой выделяются легкая, выраженная и тяжелая формы. Легкое течение ориентировочно соответствует поражению одной доли, выраженная форма наблюдается при поражении двух нижних долей, при тяжелой форме отмечается поражение бронхов и паренхимы всех долей.

Различают бронхоэктазы цилиндрические, веретенообразные, смешанные. Выделяемые ранее мешотчатые бронхоэктазы являются

морфологическим субстратом врожденного заболевания — кистозной гипоплазии, которая часто трактуется как врожденная бронхоэктатическая болезнь [1—3, 17, 18].

В зависимости от активности воспалительного процесса в бронхах в течении болезни выделяют фазы обострения и ремиссии.

При формулировке диагноза не следует применять термин «бронхоэктазия», который стали использовать потому, что якобы существуют бронхоэктазы без клинических проявлений. На большом материале наблюдений мы не встречали бессимптомного течения. Бронхоэктатическая болезнь может протекать с минимальными проявлениями, с редкими обострениями. Но медленное прогрессирование всегда имеет место, и раньше или позже обязательно появятся учащающиеся эпизоды обострений болезни. По нашим данным, средняя продолжительность жизни больных, не получавших профилактического лечения, составляет  $47 \pm 2,6$  года [8].

У пациентов, у которых затяжная пневмония трансформировалась в постпневмонический фиброзный ателектаз с развитием бронхоэктазов, при формулировке диагноза следует употреблять термин «бронхоэктатическая болезнь». Если бронхоэктазы возникли на фоне другого хронического легочного заболевания, то они в диагнозе упоминаются на втором месте после основного заболевания с использованием термина «вторичные бронхоэктазы» с указанием локализации.

**Патологическая анатомия.** Патологическая анатомия бронхоэктатической болезни хорошо изучена по препаратам резецированных легких [7, 11, 12]. Пораженная доля отличается бледным или синюшным цветом, значительно уменьшена в размерах, консистенция плотная. Легочная ткань фиброзно перерождена, отдельные дольки могут быть эмфизематозными. Бронхи 3—6-го порядка расширены и заканчиваются слепо. На бронхограмме — симптом обрубленного венчика [11]. При гистологическом исследовании в стенках бронхов определяются признаки хронического гнойного воспаления, метаплазия бронхиального эпителия или полное замещение его рубцовой тканью. Отмечаются деструкция бронхиальных хрящей, фиброзное перерождение гладких мышц, артериовенозные аневризмы в сосудах бронхов.

Возникновению бронхоэктатической болезни предшествует затяжная нижнедолевая пневмония и лишь в процессе медленного прогрессирования бронхоэктазы распространяются на бронхи верхних долей. Это обусловлено тем, что при верхнедолевой пневмонии у детей фиброзный ателектаз возникает реже, а если и возникает, то это не приводит вследствие удовлетворительного оттока секрета из верхних бронхов к появлению 4-го и 5-го факторов — задержке бронхиального секрета и микробной колонизации бронхов. Поэтому хроническое воспаление в бронхах не развивается и, следовательно, не появляются бронхоэктазы.

**Клиника и течение.** У 77,6% пациентов через 1—3—5—10 лет после перенесенной в детстве затяжной пневмонии появляется периодически возникающий кашель с отделением небольшого количества слизистой мокроты. Симптомы интоксикации возникают чаще, когда в воспалительный процесс начинают вовлекаться бронхи и паренхима соседних долей. Появление интоксикационного синдрома является поводом для первого обращения пациента к врачу. При рентгенологическом исследовании у большинства пациентов можно обнаружить признаки уменьшения в объеме доли легкого, в которой когда-то была пневмония. Эти признаки при недостаточном опыте выявить трудно, они часто остаются незамеченными. В этой же доле и в соседних сегментах определяется более заметная воспалительная инфильтрация. Поэтому в большинстве случаев в поликлиниках при первом посещении устанавливают диагноз «острая пневмония». За короткое время на фоне лечения достигается улучшение. Но хронический воспалительный процесс обостряется снова и в том же месте. После 2—4 подобных обострений врачи, не обладающие достаточным опытом, констатируют развитие хронической пневмонии или хронического бронхита. Для опытных врачей повторные эпизоды обострения воспалительного процесса в одной и той же доле легкого при наличии признаков уменьшения доли легкого в объеме являются показанием для комплексного бронхологического исследования (бронхоскопия и бронхография) или компьютерной томографии, что позволяет своевременно установить диагноз бронхоэктатической болезни или другого заболевания, инициирующего хронический воспалительный процесс. Если бронхография или ком-

пьютерная томография не проводились, то пациент наблюдается с ложным диагнозом «хроническая пневмония» или «хроническая обструктивная болезнь легких». Постепенно (10—20 лет) промежутки между обострениями сокращаются, устранение их становится все более трудным. Усиливается кашель, увеличивается количество мокроты, которая из слизистой становится слизисто-гноющей или гноющей, появляется неприятный запах изо рта, что указывает на появление анаэробной микрофлоры в бронхах. Нарастание интенсивности симптомов и ухудшение общего состояния происходят постепенно, параллельно с распространением хронического воспалительного процесса по бронхам и формированием новых бронхоэктазов. Патологический процесс из локального за 5—20 лет становится распространенным.

Кроме таких признаков, как кашель и откашливание мокроты, появляются и становятся доминирующими общая слабость, быстрая утомляемость, одышка при небольшой нагрузке, тахикардия, головная боль, боль в суставах. При исследовании крови определяется увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов. Основной причиной появления этих симптомов является медленно нарастающая гипоксемия, которая возникает вследствие шунтирования крови через неventилируемые участки легких. В патогенезе бронхоэктатической болезни не задействованы в существенной степени кровеносные сосуды легких. При бронхоэктатической болезни за счет выключения вентиляции значительно уменьшается, но не прекращается кровоток через пораженные сегменты легких. Кровь, проходя через неventилируемые отделы легкого, не насыщается кислородом. Чем больше объем поражения, тем больше количество шунтированной крови и тем заметнее признаки гипоксемии. Показатель насыщения крови кислородом в тяжелых случаях уменьшается до 70—80% и ниже по сравнению с нормой, составляющей 100%. Именно гипоксемией обусловлено нарушение функции различных органов и систем, прежде всего центральной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой и кроветворной. Утолщение концевых фаланг пальцев является наглядным отражением происходящих патологических изменений, связанных с гипоксемией.

При объективном исследовании может отмечаться бледно-цианотичный цвет кожных

покровов, цианоз слизистых оболочек. Грудная клетка на стороне поражения сужена, особенно в нижних отделах, сужены межреберные промежутки. Иногда может быть выявлено укорочение перкуторного звука над пораженными участками легких. Там же отмечается незначительное усиление голосового дрожания. При аускультации определяются влажные хрипы, звучные, монотонные, постоянные. В период обострения, при накоплении в бронхах мокроты хрипы могут не прослушиваться. Иногда наблюдается кровохарканье, возникающее вследствие эрозии расширенных сосудов в бронхиальной стенке.

В связи с распространением хронического воспалительного процесса на бронхи и паренхиму соседних сегментов постепенно нарастает интоксикационный синдром. Обычным явлением становится повышение температуры тела до 37,0—37,5 °С, в период обострений лихорадка становится более выраженной. Количество лейкоцитов в крови, лейкоцитарная формула, СОЭ остаются нормальными, пока воспалительный процесс не выходит за пределы первично пораженной доли легкого. Когда хроническое воспаление переходит на соседние бронхи и паренхиму легких, появляется лейкоцитоз, повышается СОЭ. Таким образом, эти признаки следует расценивать как прогрессирование болезни и распространение ее на здоровые сегменты легких.

Рентгенологическое исследование является информативным методом диагностики. Большой объем информации дает анализ обзорной рентгенограммы органов грудной клетки. Анализ обзорного снимка должен проводиться в строгой последовательности: грудная стенка, диафрагма, средостение, положение корней легких, характер изменений в паренхиме легких. Почти у всех больных с бронхоэктатической болезнью отмечается уменьшение пораженного легкого в объеме. Об этом свидетельствуют следующие признаки: на стороне поражения грудная клетка суживается в нижних отделах, отмечается низкое расположение ребер (падающие ребра), межреберные промежутки сужены, купол диафрагмы приподнят, средостение смещено в пораженную сторону, корень легкого смещен вниз, назад и к средостению. Эти признаки уменьшения в объеме первично пораженной нижней доли отмечаются всегда, но не всегда четко виден фиброзный ателектаз, поскольку

он маскируется имеющимися участками विकарной эмфиземы [9]. Легочный рисунок в зоне поражения усилен и деформирован, имеет ячеистый характер, в фазе обострения там появляется воспалительная инфильтрация. В связи с уменьшением в объеме нижних отделов легкого сегменты верхней доли растягиваются, что на обзорной рентгенограмме проявляется заметным повышением прозрачности легочной ткани в этих отделах. При большом объеме поражения, когда бронхоэктатические изменения занимают более 7 сегментов легкого, возможно образование «легочной грыжи». Если при характерной клинической картине выявляют 2—3 из перечисленных симптомов, это свидетельствует о наличии синдрома нарушения проходимости бронхов. Сочетание вышеуказанных клинических и рентгенологических признаков является показанием для направления пациента в пульмонологический центр для комплексного бронхологического обследования или компьютерной томографии. Бронхография и компьютерная томография очень информативны. Они позволяют определить морфологический субстрат болезни и установить диагноз.

**Лечение и профилактика обострений.** Чтобы устранить непрерывно тлеющий хронический воспалительный процесс в бронхах и не допустить возникновения его обострений, необходимо прервать действие хотя бы одного патогенетического фактора из 8 последовательно формирующихся. Таким фактором является скопление мокроты в бронхах пораженной доли (фактор 4). Нейтрализовать воздействие других 7 патогенетических факторов невозможно. Как известно, длительное применение антибиотиков не является безопасным методом профилактики хронического воспаления. Удаление накапливающегося бронхиального секрета лишает микрофлору питательной среды, микрофлора исчезает, что ведет к устранению хронического воспалительного процесса в пораженных бронхах и предотвращению прогрессирования бронхоэктатической болезни. Этого можно достигнуть в процессе диспансерного наблюдения под контролем врача пульмонологического кабинета поликлиники путем систематической санации бронхов 2-недельными курсами (4—6 раз в год) одним из трех методов: 1) интратрахеальные инстилляции горячим шприцем 15 мл (по 5 мл 3 раза, с немедленным откашливанием) теплого 0,9%-го

раствора натрия хлорида, ежедневно; 2) лечебные бронхоскопии с удалением из бронхов бронхиального секрета (в бронхи ничего не вводить), 2 раза в неделю; 3) капельное введение (10—15 капель/мин) 50 мл теплого 0,9%-го раствора натрия хлорида через назотрахеальный катетер, введенный под местной анестезией, 2 раза в неделю.

Под нашим наблюдением находятся лица с бронхоэктатической болезнью, у которых на фоне систематически проводимой санации бронхов обострений и прогрессирования не отмечается в течение 15—20 лет. Если обострения хронического воспаления в бронхах имеют место, это значит, что промежутки между 2-недельными курсами должны быть уменьшены. При тяжелой форме бронхоэктатической болезни приходится проводить ежемесячные 2-недельные курсы лечения интратрахеальными инстилляциями.

Антибиотики при бронхоэктатической болезни по возможности применять не следует; если они назначены, то следует отменить их как можно раньше. Антибиотики нужно сохранить в качестве резервных препаратов. Со временем они могут понадобиться, поэтому их переносимость должна быть сохранена.

При легкой и выраженной формах бронхоэктатической болезни пациенты относительно редко нуждаются в симптоматической терапии. При тяжелой форме симптоматическое лечение — неотъемлемая часть комплексного лечения. Чаще всего возникает необходимость в назначении сердечных гликозидов, мочегонных препаратов, дыхательных analeптиков, транквилизаторов. При легкой и выраженной формах патологии, когда дыхательные резервы не истощены, большое лечебное значение имеют регулярные физические упражнения в щадящем режиме и медленный бег в течение 10—20 мин (1—2 км) через день или ежедневно, в вечернее время, что способствует лучшему отхождению мокроты и очищению бронхов. При тяжелой форме целесообразно обучение пациента методам улучшения бронхиального дренажа.

Хирургическое вмешательство производят не более чем в 40% случаев. Прямым показанием к хирургическому лечению является объем поражения не более одной нижней доли.

Из 125 наблюдавшихся пациентов хирургическое лечение проведено у 34 (27,2%). У 19 была поражена одна доля, у 15 — две. Причи-

ной низкой хирургической активности является большой объем поражения легких, обусловленный несвоевременной диагностикой и поздним направлением пациентов на бронхологическое обследование и компьютерную томографию. Самая частая операция при бронхоэктатической болезни — лобэктомия. Пациентам в возрасте старше 30 лет операции проводят редко, к этому возрасту бронхоэктазы распространяются за пределы первично пораженной доли. Максимальным объемом операции является удаление двух долей (очень редко) при том условии, что в оставшихся долях отсутствуют бронхоэктазы. При наличии в оставляемых сегментах даже единичных бронхоэктазов диагноз «бронхоэктатическая болезнь» в послеоперационном периоде сохраняется, так как механизмы прогрессирования не устраняются. При бронхоэктатической болезни хронический воспалительный процесс нередко распространяется только на слепо заканчивающиеся бронхи, без распространения на паренхиму. Имеется тесная анатомическая связь 4—5-го сегментов левого легкого с 3-м сегментом. Учитывая эти два обстоятельства, детские хирурги одновременно с удалением пораженной нижней доли левого легкого проводили у детей изолированное удаление расширенных бронхов 4—5-го сегментов с сохранением паренхимы [2]. В хирургическом отделении Минского областного пульмонологического центра такие операции выполнены у 15 пациентов в возрасте от 18 до 34 лет с хорошими результатами. Преимуществом данного подхода является сохранение паренхимы 4—5-го сегментов, в которых за счет тесной связи с паренхимой 3-го сегмента сохраняется воздушность, ателектаз не возникает и частично сохраняется газообмен. При этом не возникает несоответствие объемов легкого и плевральной полости, поэтому в послеоперационном периоде не формируется остаточная плевральная полость.

Таким образом, патогенез бронхоэктатической болезни тесно связан с фиброзным ателектазом, возникшим после затяжной нижнедолевой пневмонии, перенесенной в детском возрасте. Фиброзный ателектаз и нарушение региональной вентиляции являются пусковыми факторами развития хронического воспаления в бронхах, которое приводит к рубцовой трансформации стенок

бронхов и развитию бронхоэктазов. Из 8 последовательно возникающих патогенетических факторов нейтрализовать можно только фактор 4 (накопление в бронхах бронхиального секрета). Систематическое удаление накапливающегося бронхиального секрета лишает микрофлору питательной среды, что ведет к устранению хронического воспалительного процесса в пораженных бронхах и предотвращению прогрессирования бронхоэктатической болезни. При объеме поражения более одной доли периодическая санация бронхов является методом выбора в профилактическом лечении бронхоэктатической болезни. При поражении одной доли следует предпочесть хирургический метод лечения. Удаление пораженной доли приводит к полному излечению. Учитывая, что бронхоэктатическая болезнь характеризуется прогрессирующим течением с постепенным распространением хронического воспаления и бронхоэктазов на бронхи соседних долей, следует стремиться диагностировать заболевание до 14-летнего возраста. К этому возрасту объем поражения у большинства пациентов составляет одну долю. Это позволит педиатрам в содружестве с детскими хирургами добиться у большинства пациентов полного излечения за счет своевременного применения хирургического лечения. По материалам Минского областного пульмонологического центра с конца 1970-х гг. отмечается заметное уменьшение числа пациентов с бронхоэктатической болезнью: в течение 1 года госпитализируется 4—6 человек по сравнению с 20—30 в 1960-е гг. Это свидетельствует о качественном улучшении лечения пневмоний у детей и подростков. Дальнейшее совершенствование методов своевременной диагностики и лечения пневмоний у детей и подростков послужит главным фактором уменьшения заболеваемости бронхоэктатической болезнью.

#### Контактная информация:

Лаптев Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки 3, к. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 265-23-10.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Л.  
Сбор и обработка материала: А. Н. Л., Е. А. Л., И. В. О., М. И. К.  
Написание текста: А. Н. Л., Е. А. Л.  
Редактирование: И. В. О., М. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобровничи В. И. Бронхоэктатическая болезнь у детей: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ; 2013. 28 с.
2. Борохов А. И., Палеев Н. Р. Бронхоэктатическая болезнь. Москва: Медицина; 1990; 3: 227—43.
3. Зарембо И. А., Киселева Е. А., Зарайская Л. С. и др. Бронхоэктазы: современный взгляд на проблему. Практическая пульмонология. 2015; 4: 27—33.
4. Ермолаев В. Р. Бронхоэктазии: автореф. дис. к. м. н. Л.; 1965. 24 с.
5. Исаков Ю. Ф., Степанов Э. А., Гераськин В. И. Руководство по торакальной хирургии у детей. Москва: Медицина; 1978. 464 с.
6. Кокосов А. Н. Бронхоэктазии. В кн.: Хронические/обструктивные болезни легких. Москва; 1998: 415—23.
7. Колесников И. С., Ермолаев В. Р. Бронхоэктазии. В кн.: Руководство по легочной хирургии. Ред. И. С. Колесников. Л.: Медицина; 1969: 236—90.
8. Лаптев А. Н. О бронхоэктатической болезни при изменившихся представлениях об этиопатогенезе. Медицинская панорама. 2002; 9: 8—13.
9. Линденбратен Л. Д., Наумов Л. Б. Рентгенологические синдромы и диагностика болезней легких. Москва: Медицина; 1972: 64—90.
10. Мэскел Н., Миллар Э. Руководство по респираторной медицине. Москва: Геотар-Медиа; 2014. 418 с.
11. Путов Н. В., Левашов Ю. Н. Бронхоэктатическая болезнь. В кн.: Основы пульмонологии. Москва: Медицина; 1976: 153—70.
12. Путов И. В., Толузаков В. Л., Левашов Ю. Н. Руководство по пульмонологии. Л.; 1978: 395—411.
13. Сильвестров В. П. Затяжные пневмонии. Л.: Медицина; 1986. 286 с.
14. Струков А. И., Кодолова И. М. Патологическая анатомия. Москва: Медицина; 1984. 426 с.
15. Углов Ф. Г. Патогенез, клиника и лечение хронической пневмонии. Москва: Медицина; 1976. 456 с.
16. Цигельник А. Я. Бронхоэктатическая болезнь. Л.: Медицина; 1968. 399 с.
17. Pasteur M. C., Bilton D., Hill A. T. British Thoracic Society Bronchiectasis non — CF Guideline Group. Thorax. 2010; 65 (Suppl 1): 1—5.
18. Quint J. K., Millett E. R. C., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013; a population based cohort study. Eur. Res. J. 2016; 47: 186—93.

## REFERENCES

1. Bobrovnichy V. I. Bronchiectasis in children: ucheb.-metod. posobiye. Minsk: BGMU; 2013. 28 s. [(in Russian)]
2. Borokhov A. I., Paleev N. R. Bronchiectasis. Moscow: Meditsina; 1990; 3: 227—43. [(in Russian)]
3. Zarembo I. A., Kiseleva E. A., Zaraiskaya L. S. i dr. Bronchiectasis: a modern perspective on the problem. Prakticheskaya pulmonologiya. 2015; 4: 27—33. [(in Russian)]
4. Ermolaev V. R. Bronchiectasis: avtoref. dis. k. m. n. L.; 1965. 24 s. [(in Russian)]
5. Isakov Yu. F., Stepanov E. A., Geraskin V. I. Guide to Thoracic Surgery in Children. Moscow: Meditsina; 1978. 464 s. [(in Russian)]

6. Kokosov A. N. Bronchiectasis. In: *Chronic/Obstructive Pulmonary Diseases*. Moscow; 1998: 415—23. [(in Russian)]
7. Kolesnikov I. S., Ermolaev V. R. Bronchiectasis. In: *Guide to Pulmonary Surgery*. Red. I. S. Kolesnikov. L.: Meditsina; 1969: 236—90. [(in Russian)]
8. Laptev A. N. About bronchiectasis with changed ideas about etiopathogenesis. *Meditsinskaya panorama*. 2002; 9: 8—13. [(in Russian)]
9. Lindenbraten L. D., Naumov L. B. X-ray syndromes and diagnostics of lung diseases. Moscow: Meditsina; 1972: 64—90. [(in Russian)]
10. Maskell N., Millar A. *Respiratory Medicine Guide*. Moscow: Geotar-Media; 2014. 418 s. [(in Russian)]
11. Putov N. V., Levashov Yu. N. Bronchiectasis. In: *Fundamentals of Pulmonology*. Moscow: Meditsina; 1976: 153—70. [(in Russian)]
12. Putov I. V., Toluzakov V. L., Levashov Yu. N. *Pulmonology manual*. L.; 1978: 395—411. [(in Russian)]
13. Silvestrov V. P. *Prolonged pneumonia*. L.: Meditsina; 1986. 286 s. [(in Russian)]
14. Strukov A. I., Kodolova I. M. *Pathological anatomy*. Moscow: Meditsina; 1984. 426 s. [(in Russian)]
15. Uglov F. G. *Pathogenesis, clinical picture and treatment of chronic pneumonia*. Moscow: Meditsina; 1976. 456 s. [(in Russian)]
16. Tsigelnik A. Ya. *Bronchiectasis*. L.: Meditsina; 1968. 399 s. [(in Russian)]
17. Pasteur M. C., Bilton D., Hill A. T. *British Thoracic Society Bronchiectasis non — CF Guideline Group*. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl 1): 1—5.
18. Quint J. K., Millett E. R. C., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013; a population based cohort study. *Eur. Res. J*. 2016; 47: 186—93.

Поступила 19.07.2021.

Принята к печати 24.09.2021.

### Читайте в следующих номерах:

#### Лекции и обзоры

- ✓ Василевский И. В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-Cov-2 и тяжестью заболевания COVID-19

#### Оригинальные исследования

- ✓ Гусаковская Э. В. и соавт. Влияние аминогуанидина на течение острого экспериментального перитонита

#### Обмен опытом

- ✓ Тризна Н. М. и соавт. Результаты пилотного проекта по ранней диагностике злокачественных новообразований головы и шеи

#### Случаи из практики

- ✓ Недзьведь М. К. и соавт. Энцефалокраниокутанный липоматоз (синдром Хаберленда)

#### Медицина Беларуси в лицах

- ✓ Абаев Ю. К. Линия жизни профессора О. С. Мишарева (к 100-летию со дня рождения)



Д. А. КЛЮЙКО, В. Е. КОРИК

## РОЛЬ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РАЗВИТИИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В научных исследованиях последних лет абдоминальный компартмент-синдром и внутрибрюшная гипертензия все чаще признаются этиологическими причинами полиорганной недостаточности и смертности у пациентов хирургического профиля. Целью исследования явилось изучение связи внутрибрюшной гипертензии, гипоксии тканей брюшины и экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), как одного из звеньев в формировании спаечной болезни брюшной полости. Экспериментальное исследование проведено на 25 морских свинках, которым суммарно выполнены 73 измерения методом прямой оксиметрии и иммуногистохимический анализ экспрессии HIF-1 $\alpha$ . В результате исследования доказано, что в условиях моделированной внутрибрюшной гипертензии наблюдается увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) в 3 раза (на 297,6%), как следствие гипоксии тканей и снижение парциального давления кислорода на 91% ( $p < 0,0001$ ). Внутрибрюшная гипертензия, сдавление сосудов брюшной полости и угнетение активности структур, утилизирующих кислород в раннем послеоперационном периоде, являются прогностически неблагоприятными факторами в формировании спаечного процесса брюшной полости.

**Ключевые слова:** спаечная болезнь брюшной полости, внутрибрюшная гипертензия, фактор, индуцируемый гипоксией.

*In recent scientific studies abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension are increasingly recognized as etiological causes of multiple organ failure and mortality in surgical patients. The objective of the study was researching of the relationship between intra-abdominal hypertension, hypoxia of peritoneal tissues and the expression of a hypoxia-induced factor as one of the links in the formation of abdominal adhesions. The experimental study was carried out on 25 guinea pigs, which had a total of 73 measurements performed by direct oximetry, and an immunohistochemical analysis of the expression of the hypoxia-induced factor was carried out. As a result of the study, it was proved that in conditions of simulated intra-abdominal hypertension, there is an increase in the expression of the hypoxia-induced factor (HIF-1 $\alpha$ ) by 3 times (by 297.6%), as a consequence of tissue hypoxia and a decrease in oxygen partial pressure by 91% ( $p < 0.0001$ ). Intra-abdominal hypertension, compression of abdominal vessels and inhibition of the activity of oxygen-utilizing structures in the early postoperative period are prognostically unfavorable factors in the formation of the adhesive process of the abdominal cavity.*

**Key words:** abdominal adhesions, intra-abdominal hypertension, hypoxia-induced factor.

HEALTHCARE. 2022; 2: 15—19.

THE ROLE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN THE DEVELOPMENT OF PERITONEAL ADHESIVE DISEASE

D. A. Kluiko, V. E. Korik

В научных исследованиях последних лет абдоминальный компартмент-синдром и внутрибрюшная гипертензия все чаще признаются этиологическими причинами полиорганной недостаточности и смертности у пациентов хирургического профиля [1, 2].

Внутрибрюшная гипертензия — это устойчивое или повторяющееся повышение внутрибрюшного давления выше 12 мм рт. ст., регистрируемое в 3 стандартных измерениях и более с интервалом 4—6 ч [3].

Одной из наиболее частых и важнейших причин развития внутрибрюшной гипертензии у хирургических пациентов является кишечная непроходимость различной этиологии, в том числе спаечной [2, 4].

По данным ряда авторов, внутрибрюшная гипертензия развивается у 25% пациентов хирургического профиля, при этом у пациентов, находящихся в отделении анестезиологии и реанимации, частота встречаемости колеблется от 30 до 65% [2, 5, 6].

Доказано, что при внутрибрюшном давлении выше 20 мм рт. ст. мезентериальный кровоток снижается более чем на 40%, а при давлении выше 30 мм рт. ст. вероятность образования стрессовых язв кишечника возрастает на 70% [7, 8].

Даже при вовремя начатом и тактически правильно выбранном лечении смертность в случае абдоминального компартмент-синдрома достигает 60%, а при отсутствии патогномичного лечения стремится к 100% [2, 8].

Наиболее тяжелым проявлением внутрибрюшной гипертензии является нарушение функции дыхания, в частности развитие внутригрудной гипертензии, снижение экскурсии легких, гипоксемии, гиперкапнии и респираторного ацидоза [9, 10]. Смещение диафрагмы при высоких значениях внутрибрюшного давления по своим клиническим проявлениям соответствует экстракардиальной тампонаде сердца.

Внутрибрюшная гипертензия приводит к снижению венозного возврата и, как следствие, сердечного выброса. Растет общее периферическое сосудистое сопротивление, усиливается давление на аорту и брыжеечные артерии, что приводит к венозному стазу и микротромбозам, гипоперфузии кишечника, ишемии, некрозу слизистой оболочки кишечника, нарушению транспорта жидкости и массопереноса кислорода и бактериальной транслокации. Описанный патологический каскад формирует порочный круг, сопровождающийся фильтрацией жидкости в третье пространство, отеком, ишемией, в том числе тканей передней брюшной стенки, нарушением ее комплаенса, местного иммунного статуса, что чревато эвентрацией и возникновением инфекционных осложнений [11–13].

Гипоксические нарушения являются одним из ключевых звеньев патогенеза спаечной болезни брюшной полости. Длительные лапароскопические оперативные вмешательства с высоким давлением во время пневмоперитонеума, динамическая послеоперационная кишечная непроходимость, недостаточное дренирование брюшной полости и кишечника способствуют развитию внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома [10, 14].

До настоящего времени нет практически применимых клинических рекомендаций, способных нивелировать развитие абдоминального компартмент-синдрома и внутрибрюшной гипертензии у послеоперационных пациентов. Нет обоснования роли внутрибрюшной гипер-

тензии в развитии спаечной болезни брюшной полости.

Статья посвящена изучению связи гипоксии тканей брюшины и экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией, как фактора формирования спаечной болезни брюшной полости.

### Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 25 морских свинок, которым суммарно выполнены 73 измерения методом прямой оксиметрии.

Всем животным проводили иммуногистохимическое исследование с целью определения экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ). Оперативные вмешательства проводили лапаротомным доступом в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Животных вводили в наркоз путем внутривенного введения 1%-го раствора тиопентала натрия в дозе 70 мг на 1 кг массы тела в сочетании с внутримышечным введением 0,005%-го раствора фентанила (0,5 мл). Распределение по группам отражено в табл. 1.

С целью определения влияния внутрибрюшной гипертензии в раннем послеоперационном периоде на оксигенацию брюшины было проведено сравнение 3 групп лабораторных животных.

В контрольной группе (Cont) 10 животным проводили лапаротомию с последующим послойным ушиванием брюшной полости.

В опытной группе (M) экспериментальным животным проводили моделирование спаечной болезни брюшной полости следующим образом: в асептических условиях выполняли срединную лапаротомию, на париетальную и висцеральную брюшину наносили тальк (до 0,5 г). Спустя 5 сут после введения талька при релапаротомии тупым и острым путем выполняли адгезиолизис. Брюшную полость ушивали наглухо. Спустя 10 сут от начала эксперимента в брюшной полости образовывался выраженный стойкий спаечный процесс. Время моделирования — 11 сут.

Таблица 1

Распределение животных по группам

Название группы	Количество животных	Количество измерений
Контрольная группа (Cont)	10	30
Тальк и адгезиолизис (M)	10	26
Моделированная внутрибрюшная гипертензия (P)	5	17
Всего	25	73



В группе Р животным с моделированной по описанной выше методике спаечной болезнью брюшной полости на прямые мышцы живота накладывали 3 стягивающих шва, тем самым создавали компрессию и ишемию внутренних органов и тканей передней брюшной стенки, далее ушивали кожу.

Спустя 3 сут по стандартной методике в контрольной и исследуемых группах измеряли парциальное давление кислорода и скорость массопереноса в диапазоне 145—155 и 30—35 мм рт. ст. в париетальной брюшине правого бокового канала с последующим забором участка брюшины на гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Применение одновременно 3 количественных независимых показателей вносит дополнительную сложность в интерпретацию результатов и способствует возникновению неточностей и ошибок. Кроме того, в процессе выявления вида распределения оказалось, что совокупность значений парциального давления кислорода и скоростей массопереноса подчиняется логнормальному закону распределения, логарифм имеет нормальное распределение. Для удобства применения и упрощения трактовки данных прямой оксиметрии нами был предложен показатель оксигенации, представляющий собой дробь, знаменатель которой равен логарифму произведения константы массопереноса и суммы скоростей массопереноса кислорода в диапазонах 145—155 и 30—35 мм рт. ст. по основанию парциального давления кислорода:

$$i = \frac{10}{\log_p k(D_1 + D_2)},$$

где  $i$  — показатель оксигенации;  $p$  — парциальное давление кислорода (мм рт. ст.);  $k$  — эффективная константа массопереноса кислорода ( $\approx 0,997$  мин);  $D_1$  — скорость массопереноса кислорода в диапазоне 145—155 мм рт. ст. (мм рт. ст./мин);  $D_2$  — скорость массопереноса

кислорода в диапазоне 30—35 мм рт. ст. (мм рт. ст./мин); 10 — эмпирически подобранный коэффициент для приведения значений в интервале от 1 до 10.

Данные представлены в форме:  $Me$  — медиана,  $Q_1$  — нижний квартиль,  $Q_u$  — верхний квартиль,  $M \pm SD$  — среднее арифметическое и стандартная девиация. Достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Группа контроля включала 10 животных, которым суммарно выполнены 30 измерений. В группе животных с внутрибрюшной гипертензией (Р) выполнены 17 измерений у 5 животных. В группе «Тальк и адгезиолизис» (М) проведены 26 измерений у 10 животных.

Парциальное давление кислорода в группе Р зарегистрировано на уровне 2,48 [2,2; 4,36] мм рт. ст.,  $M = 4,22 \pm 1,18$  мм рт. ст., что ниже на 91% по сравнению с контрольной группой: 28,7 [19,9; 34,65] мм рт. ст.,  $M = 27,24 \pm 2,08$  мм рт. ст. (тест Краскела — Уоллисса,  $p = 0,0001$ ). В группе М с применением двухэтапной модели парциальное давление кислорода (10,5 [5,05; 16,25] мм рт. ст.) по сравнению с контрольной группой снизилось на 63% (U-test Манна — Уитни,  $U = 90,5$ ;  $p = 0,0005$ ).

Показатель оксигенации у экспериментальных животных при сравнении 3 независимых групп выявил достоверные различия (тест Краскела — Уоллисса,  $p = 0,0012$ ). При парном сравнении показатель оксигенации у животных в группе Р составил 1,57 [1,51; 2,83],  $M = 2,13 \pm 0,31$ , что на 75% ниже по сравнению с контрольной группой: 6,24 [5,09; 6,54],  $M = 5,73 \pm 0,22$  (U-test Манна — Уитни,  $U = 17,5$ ;  $p = 0,001$ ); в группе М его значение соответствовало 4,34 [3,49; 5,9].

Закономерности экспрессии фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) при возрастании внутрибрюшного давления, представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Экспрессия фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), при возрастании внутрибрюшного давления

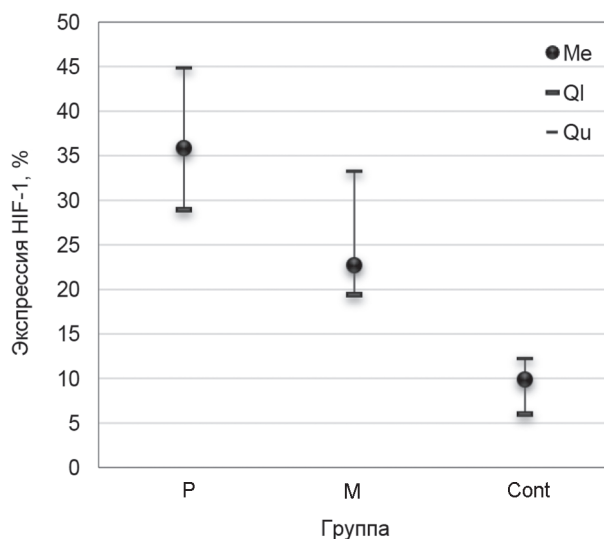
Группа	Экспрессия фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), %	
	среднее арифметическое, $M \pm SD$	медиана, $Me [Q_1; Q_u]$
Р	36,9 $\pm$ 9,6	35,86 [28,93; 44,86]
М	23,1 $\pm$ 7,5	22,72 [19,41; 33,28]
Cont	9,28 $\pm$ 4,2	9,91 [6,02; 12,24]

В группе Р внутрибрюшная гипертензия способствовала увеличению экспрессии фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), в 3 раза (на 297,6%) по сравнению с контрольной группой и на 59,7% по сравнению с группой М (рисунок).

Полученные результаты объясняются сдавлением сосудов брюшной стенки, органов брюшной полости и снижением активности структур, утилизирующих кислород. При этом внутрибрюшная гипертензия совместно с моделью спаечной болезни брюшной полости в большей степени, чем модель спаечной болезни брюшной полости изолированно, вызывает гипоксию тканей и экспрессию фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1). Развитие в раннем послеоперационном периоде внутрибрюшной гипертензии является прогностически неблагоприятным фактором в формировании спаечного процесса брюшной полости.

Таким образом, в условиях моделированной внутрибрюшной гипертензии наблюдается увеличение экспрессии фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) в 3 раза (на 297,6%) как следствие гипоксии тканей и снижения парциального давления кислорода на 91% (U=13,0; p<0,0001).

Сдавление сосудов брюшной полости и снижение активности структур, утилизирующих кислород, является следствием внутрибрюшной гипертензии и причиной спаечного процесса брюшной полости.



Экспрессия фактора, индицируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ )

#### Контактная информация:

Клюйко Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент, начальник кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 327-16-78

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Capella-Monsonis H., Kearns S., Kelly J. et al. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed. Eng.* 2019; 1: 5.
2. Халидов О. Х., Фомин В. С., Зайратьянц Г. О. Внутрибрюшная гипертензия и способы ее профилактики при острой спаечной кишечной непроходимости. *Фарматека.* 2017; 20(353): 6—12.
3. Francis A. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb Med.* 2017; 12(5): 110—17.
4. Catena F., De Simone B., Coccolini F. et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 20.
5. RamiReddy S. R. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017; 19(6): 28.
6. Tong J. W. V., Lingam P., Shelat V. G. et al. Adhesive small bowel obstruction — an update. *Acute Med. Surg.* 2020; 7(1): 587.
7. Szeliga J., Jackowski M. et al. Laparoscopy in small bowel obstruction — current status — review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017; 12(4): 455—60.
8. Pederiva F., Sgro A., Coletta R. et al. Outcomes in patients with short bowel syndrome after autologous intestinal reconstruction: Does etiology matter? *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(7): 1345—50.
9. Луцевич О. Э., Акимов В. П., Ширинский В. Г. и др. Вопросы патогенеза спаечной болезни брюшины и современные подходы к ее предупреждению. *Обзор литературы. Московский хирургический журнал.* 2017; 3(55): 11—26.
10. Эргашев И. Ш., Жураев Ж. Н., Яхшиев М. У. и др. Острая кишечная непроходимость и внутрибрюшная гипертензия. *Биология и интегративная медицина.* 2019; 12(40): 30—49.
11. Ong A. W., Ong A. W., Myers S. R. et al. Early postoperative small bowel obstruction: A review. *Am. J. Surg.* 2020; 219(3): 535—9.
12. Yang T. W. W., Prabhakaran S., Bell S. et al. Non-operative management for small bowel obstruction in a virgin abdomen: a systematic review. *ANZ J. Surg.* 2020; 91(5): 802—80.
13. Бондаревский И. Я. Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины (обзор литературы). *Урал. мед. журн.* 2018; 1: 69—78.
14. Кондратович Л. М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. *Интраоперационная профилактика противоспаечными*

барьерными препаратами (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21(3): 169—72.

## REFERENCES

1. Capella-Monsonis H., Kearns S., Kelly J. et al. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed. Eng.* 2019; 1: 5.
2. Khalidov O. Kh., Fomin V. S., Zayratyants G. O. Intra-abdominal hypertension and methods of its prevention in acute adhesive intestinal obstruction. *Pharmateca*. 2017; 20(353): 6—12. [(in Russian)]
3. Francis A. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb Med.* 2017; 12(5): 110—17.
4. Catena F., De Simone B., Coccolini F. et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 20.
5. RamiReddy S. R. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017; 19(6): 28.
6. Tong J. W. V., Lingam P., Shelat V. G. et al. Adhesive small bowel obstruction — an update. *Acute Med. Surg.* 2020; 7(1): 587.
7. Szeliga J., Jackowski M. et al. Laparoscopy in small bowel obstruction — current status — review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017; 12(4): 455—60.
8. Pederiva F., Sgro A., Coletta R. et al. Outcomes in patients with short bowel syndrome after autologous intestinal reconstruction: Does etiology matter? *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(7): 1345—50.
9. Lutsevich O. E., Akimov V. P., Shirinsky V. G. i dr. Questions of pathogenesis of peritoneal adhesive disease and modern approaches to its prevention. *Literature review. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal.* 2017; 3(55): 11—26. [(in Russian)]
10. Ergashev I. Sh., Zhuraev Zh. N., Yakhshiev M. U. i dr. Acute intestinal obstruction and intra-abdominal hypertension. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2019; 12(40): 30—49. [(in Russian)]
11. Ong A. W., Ong A. W., Myers S. R. et al. Early postoperative small bowel obstruction: A review. *Am. J. Surg.* 2020; 219(3): 535—9.
12. Yang T. W. W., Prabhakaran S., Bell S. et al. Non-operative management for small bowel obstruction in a virgin abdomen: a systematic review. *ANZ J. Surg.* 2020; 91(5): 802—80.
13. Bondarevsky I. Ya. The current state of the problem of predicting and preventing postoperative adhesiogenesis of the peritoneum (literature review). *Ural. med. zhurn.* 2018; 1: 69—78. [(in Russian)]
14. Kondratovich L. M. Fundamentals of understanding the formation of adhesions in the abdominal cavity. Intraoperative prophylaxis with anti-adhesion barrier drugs (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2014; 21(3): 169—72. [(in Russian)]

Поступила 31.08.2021.

Принята к печати 18.11.2021.



О. В. КОНОВАЛОВА, Д. П. САЛИВОНЧИК, А. В. ДОЦЕНКО

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА КАК ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*Рассмотрен сахарный диабет (СД) 2-го типа как фактор развития и прогрессирования фибрилляции предсердий. Приведены современные представления о роли СД в генезе аритмии, детально рассмотрены основные патофизиологические механизмы, влияющие на возникновение и прогрессирование фибрилляции предсердий.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ремоделирование миокарда, гипергликемия, гиперинсулинемия.

*The article presents diabetes mellitus as a factor of progression of atrial fibrillation. The current understanding of the role of diabetes mellitus in the genesis of arrhythmia is presented. The pathophysiological mechanisms affecting the contraction and progression of atrial fibrillation are considered in detail.*

**Key words:** diabetes mellitus, atrial fibrillation, myocardial remodeling, hyperglycemia, hyperinsulinemia.

HEALTHCARE. 2022; 2: 20—23.

DIABETES MELLITUS AS A FACTOR OF CONTRACTION AND PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION

O. V. Konovalova, D. P. Salivonchik, A. V. Dotsenko

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее значимых и распространенных нарушений ритма сердца. За последние десятилетия заболеваемость ФП существенно выросла во многих странах мира, особенно среди лиц пожилого возраста [1]. Одну из ведущих ролей в развитии и прогрессировании ФП помимо артериальной гипертензии (АГ), ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) играет сахарный диабет 2-го типа (СД 2). По данным Фрамингемского исследования, СД 2 является независимым фактором риска развития ФП [2]. Впервые взаимосвязь между СД 2 и ФП была продемонстрирована в исследовании ADVANCE, где наличие ФП у пациентов с СД 2 существенно повышало сердечно-сосудистый риск, смертность и частоту развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Исследование Woman's health, в котором приняли участие более 34 000 женщин-медиков, выявило взаимосвязь между СД и ФП [4]. Исследование VALUE показало, что наличие СД 2 существенно повышает частоту возникновения ФП у пациентов с АГ [5]. В 2011 г. R. R. Huxley и соавт. провели систематический обзор и метаанализ проспективных когортных исследований, где изучалась взаимосвязь СД 2 и ФП, который

показал, что пациенты с СД 2 имели на 40% больший риск развития ФП, чем здоровые пациенты [6]. Согласно данным регистра ORBIT-AF, СД 2 ассоциируется с увеличением выраженности симптомов, снижением качества жизни, а также с ростом числа госпитализаций и смертности [7]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор нет единого и четкого представления о патофизиологических механизмах возникновения ФП у пациентов с СД 2. При изучении влияния СД 2 на сердце стоит учитывать его тесную взаимосвязь с другими патологиями, такими как ИБС, ожирение, АГ, существенно повышающими риск впервые возникшей ФП [7—10].

В основе возникновения ФП у пациентов с СД 2 лежат структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий, метаболические расстройства и нарушение нейрогуморальной регуляции работы сердца.

Структурное ремоделирование — это перестройка нормальной ткани сердца с заменой ее морфофункциональных единиц соединительной тканью, в основе которой лежит дилатация и фиброз — основной субстрат ФП. Участки фиброза миокарда замедляют скорость проведения импульса по предсердиям, вызывают структурную и электрическую неоднородность

ткани, которая способствует фрагментации распространяющихся волн возбуждения, тем самым провоцируя возникновение повторного входа волны возбуждения. Фиброз способствует не только возникновению аритмии, но и ее поддержанию [11]. Механизмы, лежащие в основе перестройки ткани миокарда, связанного с СД 2, могут быть объяснены комбинацией факторов, включающих окислительный стресс, воспаление, повышенную продукцию конечных продуктов гликирования и избыточную экспрессию факторов роста [12, 13]. Структурное ремоделирование с формированием фиброза приводит к дилатации камер сердца, развитию диастолической дисфункции и быстрому прогрессированию СН.

Основным субстратом для получения энергии кардиомиоцитом являются свободные жирные кислоты и глюкоза. Выбор субстрата клеткой регулируется уровнем содержания каждого из них. В аномальных условиях, определяющихся недостатком кислорода или повышенным поступлением глюкозы в клетку, равновесие смещается в сторону катаболизма глюкозы, что ведет к накоплению лактата, образованию свободных радикалов и активных форм кислорода. Высокий уровень лактата в клетке ведет к ее отеку и ацидозу. Снижение активности антиоксидантных систем приводит к развитию окислительного стресса. При окислительном стрессе в большом количестве образуются свободные радикалы, имеющие на своей орбите неспаренный электрон, что позволяет им вступать в химические реакции с другими молекулами и приводит к повреждению, нарушению структуры клетки и в конечном итоге к апоптозу. С другой стороны, активация полиолового пути окисления глюкозы ведет к снижению концентрации NADPH, который участвует в синтезе глутатиона, обладающего антиоксидантными свойствами. Окислительный стресс, воспаление, ацидоз, вызванные гипергликемией, приводят к стимулированию развития фиброза за счет экспрессии трансформирующего ростового фактора бета, который активирует профибротические сигнальные пути. Повышение уровня конечных продуктов гликирования усиливает фиброгенез, формируя поперечные связи между коллагеном и ламинином и стимулируя пролиферацию фибробластов [14].

Эксперименты на животных показали, что при СД 2 происходят удлинение времени пред-

сердного проведения, повышение продолжительности потенциала действия, электролитные нарушения и изменение функции ионных каналов, что объясняет увеличение вероятности развития ФП [15]. Эти электрофизиологические процессы, ведущие к возникновению ФП, были объединены термином «электрическое и электромеханическое ремоделирование». В ходе исследований выявлено, что замедление проводимости связано со снижением экспрессии гена *SCN5A*, кодирующего синтез натриевых каналов, что приводит к пониженному току ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и повышенной плотности тока ионов кальция [16]. Повышенный ток ионов кальция в клетку приводит к перегрузке ими митохондрий, нарушению функции, а затем к истощению запасов АТФ, энергетической недостаточности и в конечном итоге к гибели клеток. Высокая концентрация ионов кальция в клетке вызывает появление феномена постдеполяризации, приводит к появлению триггерной активности и образованию петель Re-entry, что объясняет появление нарушений ритма. В опытах, проводимых на предсердиях мышей с СД 2, было зафиксировано снижение тока ионов калия, играющего важную роль в реполяризации и влияющего на длительность потенциала действия [17]. Нарушение электролитного обмена ведет к последующему удлинению потенциала действия и увеличению дисперсии процесса реполяризации, что повышает риск развития ФП.

Парасимпатическая и симпатическая нервная система, находясь в балансе, принимает участие в регуляции работы сердца. При СД 2 гиперинсулинемия и гипергликемия приводили к повышению тонуса симпатической нервной системы и повышенному синтезу норадреналина [18]. В условиях эксперимента крысам с индуцированным диабетом проводили симпатическую стимуляцию, что повышало частоту развития у них ФП. Гиперсимпатикотония также была зафиксирована в клинических исследованиях у пациентов с СД 2, где была выявлена более низкая вариабельность сердечного ритма по сравнению со здоровыми людьми, что являлось маркером вегетативной дисфункции [19].

Основную долю энергии, необходимую для работы, сердце получает при окислении жирных кислот. При выраженной гликемии клетки перестраиваются на получение энергии из наиболее доступного субстрата — глюкозы.

При этом образуется меньшее количество молекул АТФ, чем при окислении жирных кислот. Дефицит энергии приводит к нарушению метаболизма с повышенным образованием и накоплением лактата, лактоацидозу, нарушению структуры клеточных мембран и структур.

С практической точки зрения интересна взаимосвязь между уровнем гликемии и частотой возникновения ФП. По результатам проведенных исследований были получены противоречивые данные. По данным S. Dublin, повышение уровня гликемии натошак, а также «стаж» СД 2 коррелировали с частотой возникновения ФП [20]. По другим данным, на частоту возникновения ФП влияют эпизоды гипогликемии, что можно объяснить активацией симпатической нервной системы, и выброс катехоламинов [21—24]. У женщин не было выявлено взаимосвязи между уровнем гликемии и частотой возникновения ФП, большее влияние имели уровень АД и вес пациенток [5]. Исследование Accord, в котором изучалось влияние уровня гликемии на частоту эпизодов ФП, заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2, не выявило преимуществ у жесткого контроля гликемии для профилактики эпизодов ФП [25].

СД 2 является независимым фактором развития ФП за счет формирования структурного и электрического ремоделирования миокарда, метаболических нарушений, вегетативной дисфункции. СД 2 не только приводит к развитию пароксизмов ФП, но и способствует возникновению рецидивов. Лечение пациентов должно быть направлено на контроль гликемии с предотвращением колебаний уровня глюкозы, контроль липидного спектра, веса, уровня артериального давления и выявление ФП на ранних этапах.

Таким образом, изучение роли СД в возникновении ФП продолжается. Представление о механизмах возникновения ФП при СД 2 имеет пробелы, что создает предпосылки для будущих исследований.

#### Контактная информация:

Коновалова Ольга Викторовна — ассистент кафедры внутренних болезней № 3. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель. Сл. тел. +375 29 673-53-64.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. В. К., Д. П. С.  
Сбор информации и обработка материала: О. В. К., Д. П. С.  
Написание текста: О. В. К., А. В. Д.  
Редактирование текста: О. В. К., А. В. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1142—7.
2. Benjamin E. J., Levy D., Vaziri S. M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 271: 840—4.
3. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19: 21—8.
4. Aksnes T. A., Schmieder R. E., Kjeldsen S. E. et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in highrisk hypertension (from the VALUE trial). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 634—8.
5. Tobias S., Pradhan D. A., Christine M., Conen D. Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 15: 1421—8.
6. Huxley R. R., Filion K. B., Konety S., Alonso A. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 56—62.
7. Piccini J. P., Fraulo E. S., Ansell J. E. et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am. Heart J.* 2011; 162: 606—12.
8. Huxley R. R., Alonso A., Lopez F. L. et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart.* 2012; 98: 133—8.
9. Conen D., Tedrow U. B., Koplan B. A. et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009; 119: 2146—52.
10. Tedrow U. B., Conen D., Ridker P. M. et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2319—27.
11. Wang T. J., Parise H., Levy D. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2009; 292: 2471—7.
12. Russo I., Frangogiannis N. G. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 90: 84—93.
13. Liu C., Fu H., Li J. et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Dergisi.* 2012; 12: 543—50.
14. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A. et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 415—20.
15. Watanabe M., Yokoshiki H., Mitsuyama H. et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 303: 86—95.
16. Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol. Ther.* 2017; 172: 50—62.
17. Guo Y., Lip G. Y. H., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 2263—70.
18. Lopez-Izquierdo A., Pereira R. O., Wende A. R. et al. The absence of insulin signaling in the heart induces changes in potassium channel expression and ventricular repolarization. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 306: 747—54.

19. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулино-резистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*. 1998; 6: 71—82.

20. Hagendorff A., Schumacher B., Kirchhoff S. et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. 1999; 10: 1508—15.

21. Dublin S., Glazer N. L., Smith N. L. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J. Gen. Intern. Med.* 2010; 25: 853—8.

22. Lin Y., Li H., Lan X. et al. Mechanisms of and therapeutic strategy for atrial fibrillation. *Sci. World J.* 2013; 21: 201—13.

23. Frier B. M., Schemthaler G., Heller S. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011; 34: 132—7.

24. Wright R. J., Newby D. E., Sirling D. et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemic on indices of inflammation: putative mechanisms of aggravating vascular disease in diabetics. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1591—7.

25. Fatemi O., Yuriditsky E., Elsayed C. T. et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 114: 1217—22.

## REFERENCES

- Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1142—7.
- Benjamin E. J., Levy D., Vaziri S. M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 271: 840—4.
- The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19: 21—8.
- Aksnes T. A., Schmieder R. E., Kjeldsen S. E. et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in highrisk hypertension (from the VALUE trial). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 634—8.
- Tobias S., Pradhan D. A., Christine M., Conen D. Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 15: 1421—8.
- Huxley R. R., Filion K. B., Konety S., Alonso A. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 56—62.
- Piccini J. P., Fraulo E. S., Ansell J. E. et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am. Heart J.* 2011; 162: 606—12.
- Huxley R. R., Alonso A., Lopez F. L. et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart.* 2012; 98: 133—8.
- Conen D., Tedrow U. B., Koplan B. A. et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009; 119: 2146—52.
- Tedrow U. B., Conen D., Ridker P. M. et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2319—27.
- Wang T. J., Parise H., Levy D. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2009; 292: 2471—7.
- Russo I., Frangogiannis N. G. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 90: 84—93.
- Liu C., Fu H., Li J. et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Dergisi.* 2012; 12: 543—50.
- Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A. et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 415—20.
- Watanabe M., Yokoshiki H., Mitsuyama H. et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 303: 86—95.
- Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol. Ther.* 2017; 172: 50—62.
- Guo Y., Lip G. Y. H., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 2263—70.
- Lopez-Izquierdo A., Pereira R. O., Wende A. R. et al. The absence of insulin signaling in the heart induces changes in potassium channel expression and ventricular repolarization. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 306: 747—54.
- Zimin Ju. V. Origin, diagnostic concept and clinical significance of insulin resistance syndrome or metabolic syndrome X. *Kardiologija.* 1998; 6: 71—82. [(in Russian)]
- Hagendorff A., Schumacher B., Kirchhoff S. et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. 1999; 10: 1508—15.
- Dublin S., Glazer N. L., Smith N. L. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J. Gen. Intern. Med.* 2010; 25: 853—8.
- Lin Y., Li H., Lan X. et al. Mechanisms of and therapeutic strategy for atrial fibrillation. *Sci. World J.* 2013; 21: 201—13.
- Frier B. M., Schemthaler G., Heller S. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011; 34: 132—7.
- Wright R. J., Newby D. E., Sirling D. et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemic on indices of inflammation: putative mechanisms of aggravating vascular disease in diabetics. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1591—7.
- Fatemi O., Yuriditsky E., Elsayed C. T. et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 114: 1217—22.

Поступила 27.05.2021

Принята к печати 11.10.2021

## ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 15. МЕДИКАЛИЗАЦИЯ ЖИЗНИ

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

*Развитие медицинской науки и здравоохранения как социального института способствует росту влияния медицины в обществе, что обусловило появление феномена медиализации. Суть его заключается в восприятии человеческой жизни как медицинской проблемы, человека как пациента, а его тела и сознания как объектов медицинского контроля. Увеличение масштабов медиализации, создавая новые риски и опасности, не сопровождается улучшением индивидуального и общественного здоровья. Ситуация усугубляется нарушением баланса социальных институтов общества (здравоохранение, образование, право, религия). Являясь неизбежным спутником глобализации, медиализация превращает людей в пациентов с множеством недугов, перекладывающих ответственность за свое здоровье на врача и медикаменты.*

**Ключевые слова:** медиализация, врач, пациент, здоровье, болезнь, ятрогенез, культура, глобализация, медицинская социология.

*The development of medical science and health care as a social institution contributes to an increase in the influence of medicine in society that's why the phenomenon of medicalization appeared. Its essence lies in the perception of human life as a medical problem, a person as a patient, and their bodies and consciousness as medical control facilities. An increase of measures of medication, creating new risks and dangers is not accompanied by improving individual and public health. The situation is exacerbated by ruffling the balance of social institutions of society (health care, education, law, religion). Being an inevitable companion of globalization, medicalization turns people into patients with many ailments abdicated the responsibility for their health to the doctor and medicines.*

**Key words:** medicalization, doctor, patient, health, disease, yatrogenesis, culture, globalization, medical sociology.

HEALTHCARE. 2022; 2: 24—34.

GOOD DOCTOR. Part 15. MEDICALIZATION OF LIFE

Yu. K. Abayev

Медиализация — это не медицина и не наука, это социально-семантическая стратегия, которая выгодна одним лицам и несет угрозы другим.

*Американский психиатр Т. Сас*

Долгие столетия, когда медицина была бессильна перед болезнями, люди обращались к врачу, только если возникали проблемы, угрожающие жизни, для остального были собственные силы, священнослужитель и травник. По мере развития медицины область ее влияния расширилась, и жизнь человека стала все больше подвергаться контролю врачей [1—4]. Возрастающую власть медицинских институтов в обществе, вследствие чего они выполняют функцию не только лечения, но и социального контроля, называют *медиализацией* [5, 6]. В широком смысле это усиление роли и значения медицинского знания в социуме, в узком — перенос решения социальных проблем на уровень профессиональной медицины, когда некоторые аспекты человеческой жизни рассматриваются как медицинские проблемы, хотя ранее таковыми не считались [7—9].

Внимание к медицине существовало всегда, об этом свидетельствуют труды философов и историков со времен античности [10, 11]. Особенно заметное возрастание интереса наблю-

дается со второй половины XX в., когда в развитых странах обозначились противоречия между обществом и системой здравоохранения [12]. Начиная с 1970-х гг., все более активно обсуждаются вопросы, касающиеся охраны здоровья человека и общества и финансирования здравоохранения. Основания различны: стремительно меняющаяся демографическая ситуация, изменение структуры заболеваемости и причин смертности, рост средней продолжительности жизни и др. Признание возрастающей роли медицины в этих процессах сопровождается дискуссиями о возможных негативных последствиях данной тенденции. Отчасти это объяснялось общими веяниями эпохи разочарования в нереализованных надеждах послевоенного времени, взамен которых пришли инфляция и безработица, неравенство в получении медицинской помощи, мировой энергетический кризис и болезненный переход от консервативной модели управления к неолиберальной [13].



В основе критического подхода к системе здравоохранения и профессиональному медицинскому сообществу лежит концепт «медикализации» как формы всестороннего социального контроля. Возникло новое направление в сфере научного знания — медико-гуманитарные исследования, которые проводятся в рамках таких дисциплин, как история медицины, медицинская социология, медицинская антропология, медицинская этика, биоэтика, философия медицины, медицинское право [3].

Первые публикации, посвященные медикализации, появились в 1960-е гг., когда критически мыслящие ученые в США и Западной Европе пытались объяснить возросшую социальную и политическую роль медицины в современном обществе [14]. Наиболее решительные шаги в этом направлении были сделаны в 1970-е гг., когда американский психиатр венгерского происхождения Т. Сас начал публиковать статьи, посвященные анализу ответа медицины на различные формы социально неприемлемого поведения (феномен психического заболевания, суицид, педофилия, воровство). Рассмотрев связь между принуждением и лечением в психиатрической практике, Т. Сас связал медикализацию с расширением полномочий врачей и превращением их в агентов поддержания общественного порядка [15].

Американский социолог И. Зола в 1972 г. опубликовал статью «Медицина как институт социального контроля», подчеркнув, что в современном обществе медицина стала главным институтом социального контроля, потеснив религию и право. При этом здоровье из средства достижения благополучия превратилось в главное благо и цель человеческого существования [16]. Социолог П. Конрад привлек внимание к медикализации детской гиперактивности, в последующем получившей название «синдром дефицита внимания и гиперактивности», и показал, что медикализация девиантного поведения выливается в индивидуализацию социальных проблем. Однако превращение девиантного поведения в медицинскую проблему и придание ему статуса заболевания не свидетельствуют о росте гуманизма в обществе [17]. П. Конрад и Дж. Шнейдер обосновали связь медикализации социальных девиаций с историей реформ индустриального общества и пришли к заключению о том, что признание здоровья экономической ценностью превращает ме-

дицину в бизнес, а медикализацию — в инструмент для создания новых рынков товаров и услуг [18].

Глубокой научной разработке проблемы медикализации посвящены исследования французского философа и историка наук о человеке М. Фуко (1926—1984). Известный ученый определял медикализацию не только как социальный феномен, вследствие которого «человеческое существование, поведение и тело интегрируются во все более густую сеть медицинского сервиса, но и как дискурсивную стратегию, призванную легитимировать и поддерживать происходящие в обществе экономические, политические и социальные процессы» [19, 20].

### Медицинская Немезида А. Иллича

Особого внимания в раскрытии сущности медикализации заслуживают взгляды философа, социолога и богослова А. Иллича (1926—2002) [21—23]. Уроженец Вены, серб по национальности, А. Иллич вызвал настоящий взрыв интереса к данной проблеме своими публикациями, особенно книгой «Пределы медицины. Медицинская Немезида: экспроприация здоровья» [24]. Он яростно атаковал индустриальное общество и его обвинения были подобны ударам хлыста. «Медицинская Немезида» содержала радикальную критику здравоохранения, во-первых, как системы определенных мероприятий, во-вторых, и это главное — как сочетания медицинской науки и культурных практик, основанных на ложно понимаемой философии жизни. Интеллектуал и широко образованный человек (говорил на 14 языках) А. Иллич стремился привлечь внимание к «темной стороне» прогресса и обозначил основные препятствия на пути развития медицины. Главным орудием критики была концепция «контрпродуктивности». Развитие институтов общества, начиная с определенного критического периода, становится препятствием для решения задач, которым они служат. Медицина подтачивает здоровье, школа отупляет, транспорт обездвигивает, средства коммуникации делают человека глухим и немым, потоки информации уничтожают смыслы, использование ископаемого топлива грозит уничтожить будущее, вода и пища превращаются в яд. В основе этих, на первый взгляд, провокативных утверждений лежал скрупулезный и беспощадный анализ механизмов контрпродуктивности индустриального общества.

Скептицизм А. Иллича относительно решающей роли медицины в борьбе с болезнями, прежде всего с инфекционными, отчасти обоснован. Анализ динамики смертности от инфекционных заболеваний, в первую очередь от туберкулеза, показывает, что данный показатель начал снижаться задолго до применения антибиотиков и вакцин [25—28]. «В Нью-Йорке в 1812 году смертность [от туберкулеза] превышала 700 на 10 000 человек. К 1882 году, когда Р. Кох впервые изолировал и культивировал бациллу туберкулеза, она снизилась до 370. К тому времени как в 1910 году был открыт первый санаторий, смертность упала до 180, хотя туберкулез все еще сохранял второе место в списках причин смерти... После Второй мировой войны, но до того, как антибиотики стали обычным методом лечения туберкулеза, он переместился на одиннадцатое место с показателем смертности 48» [24]. Не отрицая важной роли медицины, необходимо отметить, что в основе снижения заболеваемости лежит тенденция, начавшаяся еще в середине XIX в., связанная с изменением социальных условий и улучшением питания, что повысило неспецифическую резистентность организма [29].

Согласно другому примеру, известно, что продолжительность жизни в России по сравнению с 1913 г. значительно выросла. Однако нужно учитывать, что на данный показатель существенно влияет младенческая и детская смертность, которая к «действительной» продолжительности жизни отдельного человека имеет опосредованное отношение. Детская и младенческая смертность зависит от многих причин, в первую очередь от социальных, поэтому лучше всего оценивать роль медицины по продолжительности жизни, отсчитываемой не от рождения, а, например, от возраста 30 лет, поскольку люди в возрасте 20—30 лет считаются самыми здоровыми. Продолжительность жизни российских мужчин в возрасте старше 30 лет с конца XIX в. практически не изменилась, несмотря на то, что численность врачей, практикующих только в Санкт-Петербурге, сопоставима с количеством врачей, работавших в 1913 г. во всей 150-миллионной Российской империи [30].

А. Иллич утверждал, что важнейшей проблемой системы здравоохранения является ятрогенез — обусловленность болезней медицинским вмешательством. При этом он выделял

несколько уровней ятрогенеза — клинический, социальный и культурный.

**Клинический ятрогенез.** Современная медицина не только избавляет от болезней, но и умножает их. Лечение может вызывать опасные побочные эффекты, а результативность медицинского вмешательства порой оказывается иллюзией. «Внушающая благоговейный ужас медицинская технология в сочетании с эгалитаристской риторикой создают впечатление, что современная медицина чрезвычайно эффективна. Без сомнения, в последние десятилетия появилось известное число специфических и весьма эффективных процедур. Но те из них, что не монополизированы профессионалами как инструменты коммерции и применимы для лечения широкого круга заболеваний, обычно недороги и требуют минимальных навыков для правильного использования. Между тем львиная доля буйно растущих медицинских расходов идет на диагностические и лечебные процедуры, эффективность которых, по меньшей мере, сомнительна» [24]. Не случайно система здравоохранения во всех развитых странах мира становится все более затратной [31—35]. США в 1962 г. расходовали на здравоохранение 4,5% валового внутреннего продукта (ВВП), страны Европы — 6—7%. В 2019 г. США вложили в отрасль 17,1% ВВП; Франция — 11,5%; Великобритания — 9,8%; Испания — 9%; Италия — 8,9% [22].

Институт медицины США в 1998 г. выпустил доклад «Человеку свойственно ошибаться», в котором сообщалось, что в США ежегодно от медицинских ошибок умирают от 44 до 98 тыс. пациентов [36]. По другим оценкам, количество смертей в больницах, связанных с потенциально предотвратимыми причинами, в период 2000—2002 гг. составило 264 тыс. человек [37], что выводило медицинские ошибки на третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Эти данные поражают воображение. В столь технологически развитой стране, как США, от медицинских причин в год умирает столько людей, сколько погибало бы, если бы через день разбивался пассажирский «Боинг-747» [22].

**Социальный ятрогенез** выражается в виде фармакологической инвазии общества, возрастании частоты диагностических исследований («диагностический империализм») и профилактических вмешательств [38]. А. Иллич

критикует зависимость медицины от «объективных» диагностических исследований, многие из которых являются следствием «индуцированного спроса», почву для которого подготовило изменение парадигмы медицины. На протяжении столетий активная роль во взаимоотношениях с врачом принадлежала больному — он сам искал помощи для облегчения своих страданий [39]. В XIX в. появились лабораторно-инструментальные методы обследования, значимость жалоб пациента уменьшилась и начался отход от этого фундаментального принципа. Появилась возможность ставить диагноз болезни независимо от самочувствия пациента, и даже в его отсутствие, взяв, например, для исследования образец биологической жидкости или ткани. Иными словами, уже не сам человек определяет, болен он или здоров, а тот, кто анализировал «образцы». Возможность для «индуцированного спроса» увеличивается, если жалобы отсутствуют, поэтому наибольший размах он приобретает при профилактических осмотрах.

Следующий шаг медикализации — выявление среди населения групп «особого риска». Например, считается, что уровень общего холестерина выше 5 ммоль/л является повышенным, для его снижения и тем самым для уменьшения риска развития инфаркта миокарда необходимо вмешательство диетолога, кардиолога, изменение стиля жизни и др. Неизвестно, приведет ли подобное массовое вмешательство к заметному улучшению здоровья, но число потребителей медицинских услуг вырастет значительно. Лишая права выбора, людей принуждают к «здоровому образу жизни». Проблема заключается в том, что любое вмешательство имеет обратную сторону и способно приносить не только пользу, но и вред. В парадоксальной форме это сформулировал английский врач J. A. Muir Gray: «...все вмешательства вредны, однако некоторые из них могут еще приносить и пользу» [40]. Современная медицина создает впечатление, что профилактические обследования, так же, как технический осмотр автомобиля, позволяют увеличить «пробег» человеческого тела. Соответственно, есть простое решение проблемы, если она найдена на ранней стадии — одна таблетка, простое вмешательство и организм готов к дальнейшей работе, при этом сам человек отстранен от процесса «налаживания» работы своего организма.

**Культурный ятрогенез** предполагает более глубокий здоровье-отрицающий эффект. Медицина вытесняет природную способность людей бороться со своими слабостями, жить своей уникальностью, идти своим личным путем, противостоять страданиям и боли, недугам и разочарованиям, уязвимости и смерти. Появление внешней системы, отвечающей за что-то, сразу приводит к тому, что члены общества отказываются выполнять данную работу. Если человек знает, что кто-то может взять на себя ответственность за некие действия, он не стремится их выполнять. Иными словами, за счет чисто психологических механизмов снижается способность людей справляться с возникающими проблемами. Классический пример — борьба с избыточной массой тела. Загадки в том, как бороться с излишним весом, нет — накопление жира в организме связано с дисбалансом поступления и расходования энергии. Иными словами, чтобы стать стройным, надо больше двигаться, однако эта простая формула не работает. Человек превратился в «наблюдателя за собственным лечением» и желает, чтобы его «вылечили». Он хочет пить специальный чай, принимать тайские таблетки или фирменное средство для похудения.

Здоровье основывается на способности сознательно и автономно справляться не только с вредным воздействием окружающей среды, но и с личными проблемами, от которых люди никогда не избавятся. Эта способность усваивается из культуры, что позволяет видеть смысл в смертном существовании человека. Ключевое понятие здоровья — ответственность. «Здоровье означает процесс, ответственность за который лежит на самом человеке и только отчасти на других» [24]. Ответственность за собственное здоровье предполагает самосознание и самодисциплину, а также развитие внутренних ресурсов, посредством которых человек регулирует свою жизнь. Эталоны здоровья и способы его поддержания, соответствующие традициям, образу жизни, уровню материальных возможностей закрепляются в обществе. Зависят они от уровня ответственности социума за свое здоровье, социальной и биологической среды, то есть от уровня культуры, что и должно определять облик системы здравоохранения как общественной заботы о здоровье человека [41].

Попытки устранить психологические проблемы из жизни при помощи лекарств представляют

другую иллюстрацию справедливости идей, высказанных А. Илличем. Безусловно, существуют психические заболевания, когда применение лекарственных средств необходимо, однако использование их для улучшения настроения или создания «химической» реальности ни к чему хорошему не приведет. Так же как возникающие у алкоголика проблемы не разрешаются очередной бутылкой водки или семейные проблемы никуда не уходят после приема таблетки Прозака. Медикализацию можно рассматривать «как пример контрпродуктивности медицины, усиления ее инструментального и технического могущества с одной стороны и противостояния личностному росту человека — с другой» [24].

Навязываемая вера в неспособность человека самостоятельно справиться со своими проблемами (культурный ятрогенез) приводит к тому, что он не пытается этого делать (социальный ятрогенез) и ведет к применению медицинских вмешательств, которые сами могут обусловить проблемы со здоровьем (клинический ятрогенез). На каждом из трех уровней ятрогении необратимы и образуют порочный круг, в котором новые методы, призванные служить парадигме здоровья, лишь усиливают ятрогенез.

Описывая порочный круг ятрогенеза, А. Иллич использует античную мифологию, где богиня Немезида олицетворяет божественную кару, опускающуюся на головы тех, кто хотел обладать тем, что предназначено богам. Прежде жажда господства над миром ограничивало мифологическое мировоззрение, которое четко проводило границу между тем, что могут лишь боги, и тем, что доступно смертным. Научно-технический прогресс создал видимость безграничного могущества человека, однако то, что раньше регулировалось в рамках мифологии, теперь регулируется социальной сферой. «Классическая немезида была наказанием за опрометчивое злоупотребление привилегиями. Индустриальная немезида — кара за покорную причастность технической погоне за мечтой, уже не ограничиваемой традиционной мифологией или рациональным самоограничением» [24].

Колесо прогресса, которое запустило общество, не остановить. Гордыня человека, стремящегося стать бессмертным властелином мироздания, раскручивает его все быстрее. А. Иллич не говорит о бесполезности медицины, а лишь о том, что медицина, созданная во благо, чтобы продлить жизнь, уберечь от ран-

ней смерти, облегчить страдания, отчуждая человека от его подлинности, становится дисфункциональной. Осознание человеком самого себя сковывается медицинской монополией, не признающей права человека на переживание боли и убивающей страдание. В традиционной культуре боль органично интегрирована в ситуацию, наделяющую ее специфическим смыслом, медицина, напротив, изымает боль из всякого контекста и поэтому делает ее бессмысленной и невыносимой. В современном мире полностью изменено соотношение боли с другими переживаниями: печалью, виной, грехом, страданием, страхом, недомоганием. Боль не связана с ними, она приобретает исключительно медицинский смысл выражения дисфункции и относится лишь к тому страданию, которое находится в ведении медицины.

А. Иллич призывал к восстановлению личной ответственности за здоровье. Эта ответственность не должна выражаться в стиле «принудительной медицины», когда человека «наказывают» за то, что он не следует рекомендациям, спонсируемым государством. «Будучи разумными существами, мы должны осознавать, что погоня за здоровьем может приводить к расстройствам и заболеваниям. Дело не в том, чтобы найти научные, технические решения проблем здоровья — их, в конечном счете, не существует... Есть разумные пределы, за которые привычную «заботу о здоровье» выводить не следует. Нам нужно срочно определить, какие обязанности мы возлагаем на отдельных людей, какие — на общественные институты, и что мы оставляем в ведении государства. Да, мы испытываем боль, нас сражают недуги, мы умираем. Но мы еще и надеемся, смеемся, веселимся в праздники; мы испытываем радость, помогая друг другу; часто мы получаем лечение и благодаря самым разным средствам выздоравливаем. Мы не должны и дальше идти по пути, выходящему из человеческого переживания. Я призываю всех изменить свой взгляд на вещи и свое умонастроение, я призываю оставить заботу о своем здоровье и начать культивировать искусство жизни. Добавлю — не только его, но искусство страдания тоже, как и искусство умирания» [24].

А. Иллич предлагает свой взгляд на систему здравоохранения и отношение к здоровью. Здоровье отражает процесс адаптации, способность приспосабливаться к изменяющейся

среде, к старению, страданию, болезни, к спокойному ожиданию и принятию смерти. Ответственность за здоровье и способность справляться с недугами может быть дополнена медицинским вмешательством, но не заменена им. Именно то общество, которое в состоянии снизить уровень медицинского регулирования здоровья до минимума, обеспечивает наибольшие возможности автономной адаптации и лучшие условия для поддержания здоровья. «Чтобы вступать в отношения, рожать детей, воплощать человеческую природу и умереть, нормальным людям нужно минимальное бюрократическое вмешательство. Осознание человеком своей уязвимости, индивидуальность и включенность в целостность делают переживание боли, болезни и смерти неотъемлемой частью жизни. Способность самостоятельно совладать с этим трио есть фундаментальная особенность его здоровья» [24].

Задачей медицины должно быть установление естественного ответа на возникающие проблемы, а не попытка пронизать все сферы человеческой деятельности, «протезируя» появляющиеся недуги таблетками и уколами. «Разбухание» медицины приводит к тому, что люди начинают думать о том, что всякое недомогание объясняется нарушением функционирования организма, а не тем, что они не желают приспособляться к трудностям жизни или неблагоприятным условиям окружающей среды. Некоторым пациентам уже выписывают лекарства, будто бы снимающие «синдром городского жителя» или «тревогу по поводу экологии рабочего места». «Медикализация недомоганий является одновременно и симптомом, и причиной утраты автономии: у людей больше нет ни потребности, ни желания самостоятельно решать проблемы в своем окружении. Все это облегчает их отказ от общественной борьбы, лишает их способности к противостоянию. В патогенном социуме медицина играет роль алиби» [24].

После выхода в свет книги «Пределы медицины. Медицинская Немезида: экспроприация здоровья» разразился настоящий скандал. На А. Иллича обрушился весь медицинский и фармакологический истеблишмент. Однако со временем официальная система здравоохранения признала, что А. Иллич во многом прав. Был дан стимул появлению «доказательной медицины», учреждению отделов управления качеством

в здравоохранении, что способствовало повышению эффективности лечения [22].

Взгляды А. Иллича актуальны и в наши дни, хотя не все сказанное им можно принять безоговорочно. Философ Ж.-П. Дююи писал: «... его призыв и сегодня представляется нам двусмысленным. С одной стороны, совершенно очевидно... что в наши дни в целом ряде случаев медицины стало действительно «слишком много». Но с другой стороны, как установить те «разумные пределы», о которых говорит Иллич? Означает ли поиск символического здоровья отказ от заботы о здоровье физическом? В конце концов, мы все знаем на собственном опыте, что такое здоровье — это, как однажды было сказано, такое состояние наших органов, когда они «помалкивают», по крайней мере, на протяжении каких-то периодов нашей жизни. Почему бы нам не стараться продлить это состояние настолько, насколько это возможно? Можем ли мы прочертить «разумные пределы, за которые привычную «заботу о здоровье» выводить не следует», таким образом, чтобы не впасть при этом в пассивную резиньяцию, к которой, как кажется, нас подталкивают радикальные утверждения, сделанные Илличем?» [42].

### «Впаривание болезней»

Идеи А. Иллича нашли поддержку у нового поколения критически мыслящих ученых, которые актуализировали понятие контрпродуктивности системы здравоохранения в условиях постиндустриального общества, показав, что избыточная медикализация является неизбежным спутником глобализации и прогресса [9, 20, 23, 41—43].

Первоначальное понимание медикализации связано с критикой власти медицинского сообщества, однако в дальнейшем внимание переключилось на критический анализ фармацевтической индустрии, агентов страховой медицины и поставщиков новых биомедицинских технологий. Отправной точкой нового понимания медикализации стала книга Л. Пайер «Торговцы болезнями: как доктора, фармацевтические кампании и страховые агенты заставляют вас чувствовать себя больными», в которой даны примеры конструирования патологических состояний под влиянием фармацевтических компаний, заинтересованных в выводе на рынок новых лекарственных средств и новых потребителей своей продукции [43]. Такая

практика получила название «disease mongering», которое можно перевести как «впаривание болезней» [44].

Когда конкуренция на существующих рынках высока, лучший выход — создать новый, придумав новую болезнь и убедив здоровых людей, что они нуждаются в лечении. Так появляются «новые» или мнимые болезни. В качестве примеров можно назвать целлюлит, облысение, старение, синдром хронической усталости, климактеральный синдром, эректильную дисфункцию, детскую гиперактивность, насилие в семье, игроманию, застенчивость, уныние и грусть [45]. В этом плане показательна социальная фобия, существующая не одну сотню лет и описанная Гиппократом как крайнее проявление стеснительности: «Из-за застенчивости, подозрительности и робости его не увидят за границей... Он не смеет появляться в компании из страха, что с ним будут дурно обращаться, что он опозорится, зайдет слишком далеко в жестах и речи или заболит; он думает, что все за ним наблюдают». Социофобией страдают не более 1—2% людей. В 1997 г. в список показаний к применению антидепрессанта «Пароксетин» («GlaxoSmithKline») была включена социофобия. Далее последовала маркетинговая кампания, формально призванная «проинформировать врачей и пациентов о болезни». Кампания преподносила обычные человеческие эмоции как признак тяжелого заболевания и внушала, что помочь может только лечение. Эффект — не столько информирование 1—2% населения, которым действительно нужна была помощь, сколько снижение самооценки у множества здоровых людей [22].

Классическая история создания нового рынка связана с одним из самых коммерчески успешных препаратов последних десятилетий — «Виагрой» [46]. Сначала препарат предназначался для пациентов, чья эректильная функция страдала из-за сахарного диабета, поражения спинного мозга и операций на предстательной железе. Однако рынок был ограничен и компания «Pfizer» приложила немало усилий, чтобы препарат восприняли как лекарство для широкого круга мужского населения. Стратегия заключалась в распространении идеи о том, что нарушение эрекции — проблема большинства мужчин, достигших возраста 40 лет. Так «Виагра» стала блокбастером фармацевтического рынка.

Однако у избранной стратегии был «недостаток» — потенциальный рынок ограничивался лишь половиной взрослого населения — мужчинами. В 1997 г. прозвучало название нового недуга — «женская сексуальная дисфункция». Данные о распространенности новой болезни были ошеломляюще велики — придуманным заболеванием страдало 43% американок! Результат не удивителен — исследование представляло собой опрос, в ходе которого задавали вопросы о «недостаточном желании секса», «трудности возбуждения» и даже «тревожности по поводу того, насколько вы хороши в сексе». Положительный ответ на любой из них автоматически причислял респондентку к пациенткам, страдающим женской сексуальной дисфункцией [47].

Подготовка шла не только со стороны «Pfizer», которая стремилась расширить показания для применения «Виагры». Компания «Procter & Gamble» готовила к выпуску тестостероновые пластыри для лечения слабого сексуального влечения у женщин под брендом «Интринса», выделив на маркетинговую кампанию 100 млн долларов. С учетом высокого интереса к медикаментозному воздействию на сексуальность задача была несложной. Одна за другой проводились спонсируемые конференции, открывались информационные веб-сайты, издавались книги, заработал посвященный проблемам женской сексуальности кабельный канал. Однако в 2004 г. «Pfizer» объявила о прекращении клинических испытаний «Виагры» для женщин, так как все попытки закончились неудачей. В том же году потерпела поражение «Интринса» — регистрационный комитет США (FDA) проголосовал против ее регистрации. Вместе с возможностью заработать на болезни стал падать интерес к ней. Как будто и не было никогда «заболевания», поразившего каждую вторую женщину.

Фармацевтические компании пытаются провалить на рынок выход новых лекарств и обеспечить спонсируемое государством продолжение крупномасштабных клинических испытаний порой бесполезных медикаментов и вакцин. Анализ лекарственных средств, вышедших на рынок в 1980-е гг., сделанный Агентством по контролю за качеством лекарственных и пищевых продуктов США, показал, что 53% новых лекарств не имели преимуществ перед имеющимися [48]. Возникает вопрос: насколько

эффективны имеющиеся на рынке лекарственные средства? К примеру, статины. Результат исследований, включавших свыше 100 тыс. человек, сводится к следующему: если начать лечить 40-летних мужчин, то за 24 года увеличение продолжительности жизни составит 1—6 мес [22]. Можно ли считать это достижение крупным успехом? Показателен скандал, когда крупнейшие специалисты в области ВИЧ/СПИД выступили в печати против проведения испытаний разработанной американской компанией «VaxGen» вакцины AIDS VAX, утверждая, что бесполезность вакцины уже доказана и дальнейшие исследования являются бессмысленной тратой средств [49].

Слияние медикализации и коммерциализации в сфере фармации порождает «конфликт между стремлением получать высокие доходы и стремлением выпускать только качественные, проверенные, эффективные средства» [50]. Повышенный спрос на лекарства, с одной стороны, вызывает отрицательные явления в производстве и продаже фармпрепаратов (сокращение сроков исследования, упрощение испытательных процедур, свободный отпуск лекарств в аптеках и т. д.). С другой стороны, порождает манипуляции сознанием населения через широкую рекламную кампанию, прессинг врачей и внушение «диагнозов», что формирует финансовую зависимость потребителей от производителей лекарств, медицинских товаров и услуг [51—53].

Особого внимания заслуживают инфекционные болезни, которые при подключении общественного мнения, масс-медиа и доли паники превратились в фетиш XXI в. (куриный и свиной грипп, лихорадка Эбола, атипичная пневмония, коронавирусная инфекция и др.). Сталкиваясь с подобными заболеваниями, по сути, не медики, а властные структуры, СМИ и общественное мнение обозначают новую болезнь. Они же «диагностируют» ее, а затем массово тиражируют предрассудки, способы лечения и профилактики. Результатом становится паника, перерастающая в массовый психоз по поводу возможности заражения, «самодиагностирование» и самолечение модных болезней, в том числе с использованием рискованных средств [3, 51, 54, 55].

Важный аспект медикализации — стигматизация человека, ограничение его прав и свобод. Здесь областью повышенного риска всегда были психиатрические диагнозы. Субъектив-

ность симптомов душевных расстройств приводила к тому, что болезнью объявляли своеобразие личности, особенности поведения или сексуальные предпочтения. В XIX в. медицина перехватила у церкви инициативу в борьбе с гомосексуальностью. То, что считали грехом, стало психическим заболеванием и оставалось им вплоть до исключения из МКБ-10 в 1992 г. За это время немало субъектов было подвергнуто насильственному лечению. Методы варьировали от относительно безобидных, начиная от принудительной женитьбы до лоботомии и инъекций больших доз тестостерона, причинявших реальный ущерб здоровью.

Другой пример — длительно существовавший в Советском Союзе диагноз «вялотекущая шизофрения». Он появился в 1960-е гг. с подачи директора Института психиатрии АМН СССР А. В. Снежневского. По сравнению с принятыми в западных странах критериями шизофрении границы «нового» диагноза были значительно шире, что позволяло ставить его на основе практически любых «изменений личности». Это существенно расширило круг лиц, которых можно было признать психически больными. Диагноз «вялотекущая шизофрения» стал инструментом карательной психиатрии, с помощью которого нелояльных к власти инакомыслящих отправляли на принудительное лечение. В историях болезни среди симптомов встречались такие, как «склонность к правдоискательству» и «стремление к реформаторству». Впоследствии этот диагноз исчез из классификатора болезней и практика его применения была осуждена профессиональным сообществом [22, 56].

Характерное следствие медикализации — «всеобщая медицинская грамотность». Доступность информации, отсутствие базового медицинского образования и «ненавязчивая» реклама приводят к формированию у населения мифа о наличии необходимых медицинских знаний и возможности самодиагностики. Отсюда риски, связанные с «самолечением», бесконтрольным приемом лекарственных средств, эскалация конфликтов между врачом и пациентом вследствие скептического отношения к профессиональным компетенциям медиков [57].

### З а к л ю ч е н и е

Уже полвека социальные науки пытаются осмыслить общественную роль медицины, обсуждая, чем она была прежде, что представляет

собой в настоящее время, чем она может или должна быть в будущем. Медицину можно сравнить с двуликим Янусом — она поочередно поворачивается к обществу разными сторонами, но ее истинный лик остается загадкой. Это не случайно. Ввиду возрастающей сложности знаний и увеличения масштабов оказываемой помощи медицина приобрела исключительное место в обществе. К ее достижениям относятся успехи в борьбе с опасными инфекциями, снижение смертности, увеличение продолжительности жизни и др. В числе одной из главных проблем фигурирует медикализация общества, которая исполняет роль концептуальной рамки, сквозь которую видны драматические изменения, претерпеваемые медициной и перипетии в отношениях врачей и пациентов, оказавшихся на быстро растущем рынке лекарственных средств, медицинских товаров и услуг. Медикализация, нарушая хрупкий баланс между естественным и искусственным в жизни человека, представляет реальную угрозу цивилизационному развитию, способному зайти так далеко, что, стремясь избавиться от своего «природного несовершенства», человек может потерять самого себя.

Пандемия COVID-19 привлекла беспрецедентное внимание к медицине. Сегодня как никогда остро встал вопрос — какую роль играет медицина в современном обществе? Способна ли решить вопросы, связанные с эффективной охраной здоровья? Какие проблемы стоят на пути ее развития? Насколько медицина способна быть справедливой и гуманной? Какова стоимость оказания медицинской помощи? Может ли эта помощь быть общедоступной? Где предел возможностей системы здравоохранения? Возникает и такой вопрос — не слишком ли много медицины в нашей жизни?

#### Контактная информация

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, и. о. главного редактора.

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

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

Сл. тел. + 375 17 368-21-66.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мендельсон Р. С. *Исповедь еретика от медицины*. Новосибирск: Гомеопатическая книга, 2007. 224 с.
2. Темкина А. А. Медикализация репродукции и родов: борьба за контроль. *Журнал исследований социальной политики*. 2014; 12(3): 321—36.
3. Михель Д. В. Медикализация как социальный феномен. *Вестник СГТУ*. 2011; 60(4): 256—63.
4. Annandale E. *The Sociology of Health and Medicine: A Critical Introduction*. Cambridge: Polity; 2002. 352 p.
5. Светличная Т. Г., Смирнова Е. А. Теоретико-концептуальные подходы и результаты эмпирического изучения феномена медикализации (обзор литературы). *Logos et Praxis*. 2017; 16(3): 145—60.
6. Conrad P. *Medicalization and social control*. *Ann. Rev. Sociol.* 1992; 18: 209—32.
7. Михель Д. В. Медикализация общества: теория, история, микрополитика. *Журнал исследований социальной политики*. 2009; 7(3): 293—4.
8. Басов А. В. Новые подходы к пониманию медикализации в зарубежной социологии. *Социология медицины*. 2017; 16(2): 72—4.
9. Lock M. *Medicalization and the Naturalization of Social Control*. *Encyclopedia of Medical Anthropology: Health and Illness in the World's Cultures*. New York: Kluwer; 2004: 116—25.
10. Решетников А. В. *Социология медицины*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 864 с.
11. Терентьев О. В. *Здоровье человека как объект философско-аксиологического анализа: автореф. дис. канд. филос. наук*. Москва; 2008. 26 с.
12. Omran A. R. *The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change*. *The Milbank Quarterly*. 2005; 83(4): 731—57.
13. Rose N. *Beyond medicalization*. *The Lancet*. 2007; 369(9562): 700—2.
14. Nye R. A. *The evolution of the concept of medicalization in the late twentieth century*. *J. History Behavioral Sci.* 2003; 39(2): 115—29.
15. Szasz T. *The Medicalization of Everyday Life: Selected Essays*. Syracuse, New York: Syracuse University Press, 2007. 202 p.
16. Zola I. *Medicine as an institute of social Control*. *Sociological Review. New Series*. 1972; 20(4): 487—504.
17. Conrad P. *The discovery of hyperkinesis: notes on the medicalization of deviant behavior*. *Social Problems*. 1975; 23(1): 12—21.
18. Conrad P., Schneider J. W. *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness*. Philadelphia: Temple University Press; 1992: 263—5.
19. Foucault M. *Naissance de la Clinique*. Paris: Presses Universitaires de France; 1963. 212 p.
20. Фуко М. *Рождение клиники*. Москва: Смысл; 1998. 310 с.
21. Власова О. А. *Болезнь как новый антропологический горизонт: критическая антропология Ивана Иллича*. *Вестник Самарской гуманитарной академии*. 2013; 2(14): 98—109.
22. Плавинский С. Осознала ли медицина свои пределы. К 30-летию «Медицинской Немезиды» Айвана Иллича. *Отечественные записки*. 2006; 3(1): 23—38.
23. Barnett R. J. *Ivan Illich and the nemesis of medicine*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2003; 6(3): 273—86.
24. Illich I. *Limits to Medicine. Medical Nemesis: The Expropriation of Health*. New York: Pantheon Books; 1976. 201 p.
25. McKeown T. *The Role of Medicine: Dream, Mirage, or Nemesis?* Princeton: Princeton University Press, 1979. 207 p.
26. Ewald P. *Evolution of Infectious Disease*. Oxford: Oxford University Press; 1994. 320 p.
27. Nesse R., Williams G. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Vintage Books; 1996. 290 p.



28. Marmot M. *Multilevel Approach to Understanding Social Determinants*. *Social Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2000: 349—67.
29. Baer H., Singer M., Susser I. *Medical Anthropology and the World System*. Westport: Praeger; 2003. 429 p.
30. Вишневецкий А. Демография сталинской эпохи. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0103/tema03.php>.
31. Шишкин С. В., Богатова Т. В., Потапчик Е. Г. и др. Неформальные платежи за медицинскую помощь в России. Москва: Независимый институт социальной политики; 2002. 102 с.
32. Rettig R. Medical innovation duels cost containment. *Health Affairs*. 1994; 13(3): 7—27.
33. Reinhardt U. Does the aging of the population really drive demand for health care? *Health Affairs*. 2003; 22(6): 227—39.
34. Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 3: the role of health care providers. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142(12): 996—1002.
35. Budetti P. Market justice and U.S. health care. *JAMA*. 2008; 299(1): 92—4.
36. Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human*. Ed. by L. T. Kohn, J. M. Corrigan, M. S. Donaldson. Washington: National Academy Press; 2000. 312 p.
37. Zhan C., Miller M. R. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*. 2003; 290: 1868—74.
38. Седова Н. Н., Варгина С. А. Социальные риски распространения «медицинского империализма» в постсоветской России. *Известия Волгоградского государственного технического университета*. 2010; 7 (7): 38—42.
39. Jewson N. D. The disappearance of the sick-man from medical cosmology, 1770—1879. *Sociology*. 1976; 10: 225—44.
40. Muir Gray J. A. *Evidence-Based Healthcare*. New York: Churchill Livingstone; 1997. 270 p.
41. Smith R. Limits to medicine. Medical nemesis: The expropriation of health. *BMJ*. 2002; 324(7342): 923.
42. Дюпюи Ж.-П. Медицина и власть. Отечественные записки. 2006; 3(1): 7—22.
43. Payer L. *Disease-mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick*. New York: John Wiley & Sons; 1992. 324 p.
44. Williams S. J., Martin P., Gabe J. The pharmaceuticalization of society? A framework for analysis. *Sociology of Health & Illness*. 2011; 33: 710—25.
45. Moynihan R., Cassels A. *Selling Sickness: How the World's Biggest Pharmaceutical Companies Are Turning Us All into Patients*. New York: Nation Books; 2005. 272 p.
46. Conrad P., Leiter V. Medicalization, markets and consumers. *J. Health Social Behavior*. 2004; 45 (Extra issue): 158—76.
47. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ*. 2003; 326(7379): 45—7.
48. Drake D., Ulman M. *Making Medicine, Making Money*. Kansas City, Missouri: Andrews & McMeel; 1993. 120 p.
49. Burton D. A., Desrosiers R., Feinberg M. B., Doms R. W. A Sound rationale needed for phase III HIV-1 vaccine trials. *Science*. 2004; 303(5656): 316.
50. Боязитова А. Н. Медикализация как социальный процесс: автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград; 2007. 30 с.
51. Шизер Дж. Помогает ли нам медицина? Москва: Ад Маргинем Пресс; 2019. 144 с.
52. Moynihan R., Smith R. Too much medicine? *BMJ*. 2002; 324(7342): 859—60.
53. Williams S. J., Gabe J., Davis P. The sociology of pharmaceuticals: progress and prospects. *Sociology of Health & Illness*. 2008; 30(6): 813—24.
54. Михель Д. В. Биполярное расстройство: эпидемия или следствие медиализации общества? *Вестник СПбГУ. Социология*. 2018; 11(1): 51—65.
55. Metzl J., Herzig R. Medicalisation in the 21<sup>st</sup> century: introduction. *Lancet*. 2007; 369(9562): 697—8.
56. Прямыцин В. Н. Отношение медиализации социума и социализации медицины. *Биоэтика*. 2009; 4(2): 36—8.
57. Панова Е. Л. Медиализация здоровья: иллюзия, способная разрушить человека. *Философия и культура*. 2012; 8: 86—95.

## REFERENCES

- Mendelson R. S. *Confession of Heretic from Medicine*. Novosibirsk: Gomeopaticheskaya kniga; 2007. 224 s. [(in Russian)]
- Temkina A. A. Medicalization of reproduction and childbirth: fight for control. *Zhurnal issledovaniy sotsialnoy politiki*. 2014; 12(3): 321—36. [(in Russian)]
- Mikhel D. V. Medicalization as a social phenomenon. *Vestnik SGTU*. 2011; 60(4): 256—63. [(in Russian)]
- Annandale E. *The Sociology of Health and Medicine: A Critical Introduction*. Cambridge: Polity; 2002. 352 p.
- Svetlichnaya T. G., Smirnova E. A. Theoretical and conceptual approaches and results of empirical studies of the medicalization phenomenon (literature review). *Logos et Praxis*. 2017; 16(3): 145—60. [(in Russian)]
- Conrad P. Medicalization and social control. *Ann. Rev. Sociol.* 1992; 18: 209—32.
- Mikhel D. V. Medicalization of society: theory, history, micropolitics. *Zhurnal issledovaniy sotsialnoy politiki*. 2009; 7 (3): 293—4. [(in Russian)]
- Basov A. V. New approaches to understanding medicalization in foreign sociology. *Sotsiologiya meditsiny*. 2017; 16 (2): 72—4. [(in Russian)]
- Lock M. Medicalization and the Naturalization of Social Control. *Encyclopedia of Medical Anthropology: Health and Illness in the World's Cultures*. New York: Kluwer; 2004: 116—25.
- Reshetnikov A. V. *Sociology of Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 864 s. [(in Russian)]
- Terentev O. V. Human health as an object of philosophical and axiological analysis: avtoref. dis. kand. filosof. nauk. Moscow; 2008. 26 s. [(in Russian)]
- Omran A. R. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly*. 2005; 83(4): 731—57.
- Rose N. Beyond medicalization. *The Lancet*. 2007; 369(9562): 700—2.
- Nye R. A. The evolution of the concept of medicalization in the late twentieth century. *J. History Behavioral Sciences*. 2003; 39(2): 115—29. Szasz T. *The Medicalization of Everyday Life: Selected Essays*. Syracuse, New York: Syracuse University Press, 2007. 202 p.
- Zola I. Medicine as an institute of social Control. *Sociological Review. New Series*. 1972; 20(4): 487—504.

17. Conrad P. *The discovery of hyperkinesis: notes on the medicalization of deviant behavior*. *Social Problems*. 1975; 23(1): 12—21.
18. Conrad P., Schneider J. W. *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness*. Philadelphia: Temple University Press; 1992: 263—5.
19. Foucault M. *Naissance de la Clinique*. Paris: Presses Universitaires de France; 1963. 212 p.
20. Fuko M. *Birth of a clinic*. Moskva: Smysl; 1998. 310 s. [(in Russian)]
21. Vlasova O. A. *Disease as a new anthropological horizon: Critical anthropology of Ivan Illich*. *Vestnik Samarskoy gumanitarnoy akademii*. 2013; 2(14): 98—109. [(in Russian)]
22. Plavinskiy S. *Has medicine realized their limits. To the 30th anniversary of the «Medical Nemesis» Ivan Illich*. *Otechestvennye zapiski*. 2006; 3(1): 23—38. [(in Russian)]
23. Barnet R. J. *Ivan Illich and the nemesis of medicine*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2003; 6(3): 273—86.
24. Illich I. *Limits to Medicine. Medical Nemesis: The Expropriation of Health*. New York: Pantheon Books; 1976. 201 p.
25. McKeown T. *The Role of Medicine: Dream, Mirage, or Nemesis?* Princeton: Princeton University Press, 1979. 207 p.
26. Ewald P. *Evolution of Infectious Disease*. Oxford: Oxford University Press; 1994. 320 p.
27. Nesse R., Williams G. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Vintage Books; 1996. 290 p.
28. Marmot M. *Multilevel Approach to Understanding Social Determinants*. *Social Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2000: 349—67.
29. Baer H., Singer M., Susser I. *Medical Anthropology and the World System*. Westport: Praeger; 2003. 429 p.
30. Vishnevskiy A. *Demography of the Stalinist era*. *Rezhim dostupa: <http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0103/tema03.php>*. [(in Russian)]
31. Shishkin S. V., Bogatova T. V., Potapchik E. G. *i dr. Informal payments for medical care in Russia*. Moskva: Nezavisimiy institut sotsialnoy politiki; 2002. 102 s. [(in Russian)]
32. Rettig R. *Medical innovation duels cost containment*. *Health Affairs*. 1994; 13(3): 7—27.
33. Reinhardt U. *Does the aging of the population really drive demand for health care?* *Health Affairs*. 2003; 22(6): 227—39.
34. Bodenheimer T. *High and rising health care costs. Part 3: the role of health care providers*. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142(12): 996—1002.
35. Budetti P. *Market justice and U.S. health care*. *JAMA*. 2008; 299(1): 92—4.
36. *Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human*. /Ed. by L. T. Kohn, J. M. Corrigan, M. S. Donaldson. Washington: National Academy Press; 2000. 312 p.
37. Zhan C., Miller M. R. *Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization*. *JAMA*. 2003; 290: 1868—74.
38. Sedova N. N., Vargina S. A. *Social risks of the spread of «medical imperialism» in the post-Soviet Russia*. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2010; 7(7): 38—42. [(in Russian)]
39. Jewson N. D. *The disappearance of the sick-man from medical cosmology, 1770—1879*. *Sociology*. 1976; 10: 225—44.
40. Muir Gray J. A. *Evidence-Based Healthcare*. New York: Churcchill Livingstone; 1997. 270 p.
41. Smith R. *Limits to medicine. Medical nemesis: The expropriation of health*. *BMJ*. 2002; 324(7342): 923.
42. Dyupyui Zh.-P. *Medicine and power*. *Otechestvennye zapiski*. 2006; 3(1): 7—22. [(in Russian)]
43. Payer L. *Disease-mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick*. New York: John Wiley & Sons; 1992. 324 p.
44. Williams S. J., Martin P., Gabe J. *The pharmaceuticalization of society? A framework for analysis*. *Sociology of Health & Illness*. 2011; 33: 710—25.
45. Moynihan R., Cassels A. *Selling Sickness: How the World's Biggest Pharmaceutical Companies Are Turning Us All into Patients*. New York: Nation Books; 2005. 272 p.
46. Conrad P., Leiter V. *Medicalization, markets and consumers*. *J. Health Social Behavior*. 2004; 45 (Extra issue): 158—76.
47. Moynihan R. *The making of a disease: female sexual dysfunction*. *BMJ*. 2003; 326(7379): 45—7.
48. Drake D., Ulman M. *Making Medicine, Making Money*. Kansas City, Missouri: Andrews & McMeel; 1993. 120 p.
49. Burton D. A., Desrosiers R., Feinberget M. B., Doms R. W. *A Sound rationale needed for phase III HIV-I vaccine trials*. *Science*. 2004; 303(5656): 316.
50. Boyazitova A. N. *Medicalization as a social process: avtoref. dis. kand. med. nauk*. Volgograd; 2007. 30 s. [(in Russian)]
51. Shizer Dzh. *Does medicine help us?* Moskva: Ad Marginem Press; 2019. 144 s. [(in Russian)]
52. Moynihan R., Smith R. *Too much medicine?* *BMJ*. 2002; 324(7342): 859—60.
53. Williams S. J., Gabe J., Davis P. *The sociology of pharmaceuticals: progress and prospects*. *Sociology of Health & Illness*. 2008; 30(6): 813—24.
54. Mikhel D. V. *Bipolar disorder: epidemic or a consequence of society medicalization?* *Verstnik SPbGU. Sotsiologiya*. 2018; 11(1): 51—65. [(in Russian)]
55. Metzl J., Herzig R. *Medicalisation in the 21st century: introduction*. *Lancet*. 2007; 369(9562): 697—8.
56. Pryamitsyn V. N. *The ratio of the medicalization of society and the socialization of medicine*. *Bioehtika*. 2009; 4(2): 36—8. [(in Russian)]
57. Panova E. L. *Medicalization of health: illusion that can destroy a person*. *Filosofiya i kultura*. 2012; 8: 86—95. [(in Russian)]

Поступила 22.11.2021.

Принята к печати 24.12.2021.

<sup>1</sup>Е. В. КРАВЧЕНКО, <sup>2</sup>Н. А. БИЗУНОК, <sup>2</sup>Б. В. ДУБОВИК

## НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Приведены сведения о причинах, распространенности, классификации, профилактике и медикаментозной терапии когнитивных нарушений.

Диагностика, профилактика и терапия когнитивных нарушений являются актуальными вопросами современной медицины. Эффективная терапия когнитивных расстройств позволяет облегчить жизнь пациентов и их родственников, повысить продолжительность жизни лиц с когнитивными расстройствами и уменьшить социально-экономическое бремя для общества.

Актуальны рекомендации, направленные на предотвращение развития когнитивных расстройств, основанные на адекватной фармакотерапии имеющихся у пациента заболеваний и состояний: артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, анемии и др. Нормализация артериального давления признана одним из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией.

Недостаточно высокая эффективность либо отсутствие клинически значимого эффекта лекарственных средств, применяемых для предотвращения снижения когнитивных функций у здоровых пожилых людей, а также для терапии умеренных когнитивных расстройств и деменции, обуславливает необходимость разработки новых подходов к терапии указанных заболеваний.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, когнитивные расстройства, профилактика, фармакотерапия.

*The review article provides information about the causes, prevalence, classification, prevention, and drug therapy of cognitive impairment.*

*Diagnose, prevention and therapy of cognitive deteriorations are urgent problems of modern medicine. Effective therapy for cognitive deteriorations can make patients and their relatives life easier, increase the life expectancy of people with cognitive disorders, and reduce the socio-economic burden on society.*

*Current recommendations aimed at preventing the development of cognitive disorders, based on adequate pharmacotherapy of the diseases and conditions that the patients are suffering from: arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes, anemia, etc. Normalization of blood pressure is recognized as one of the most effective ways to prevent the development and progression of cognitive disorders in patients with arterial hypertension.*

*Insufficient efficacy or lack of clinically significant effect in drugs used to prevent cognitive decline in healthy elderly people, as well as for the treatment of mild cognitive disorders and dementia.*

**Key words:** cognitive functions, cognitive disorders, prevention, pharmacotherapy.

HEALTHCARE. 2021; 2: 35—48.

COGNITIVE IMPAIRMENT AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

E. V. Kravchenko, N. A. Bizunok, B. V. Dubovik

Диагностика, профилактика и терапия когнитивных расстройств (КР) являются важной проблемой современной медицины [1—8]. Потенциально обратимый характер ряда заболеваний, приводящих к КР, дает возможность облегчить жизнь пациентов и их родственников, повысить продолжительность жизни лиц с КР и уменьшить социально-экономическое бремя для общества [1].

*Нарушения когнитивных функций.* Под когнитивными функциями (КФ) понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [8]. КР — субъективное и/или объективно выявляемое

ухудшение КФ по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющие на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [8].

Причинами КР являются: 1) нейродегенеративные заболевания: болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Гентингтона, лобно-височная дегенерация, первичная прогрессирующая афазия и др. [4, 5]; 2) хронические интоксикации [4, 5]; 3) метаболические нарушения [4] и витаминная недостаточность [4, 5]; 4) эндокринопатии (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Кушинга,

гипофизарная кахексия, гиперкортицизм) [4]; 5) нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания [4, 5]; 6) цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) [5, 6], включая инфаркт мозга, мультиинфарктное состояние, геморрагический инсульт, дисциркуляторную энцефалопатию, сочетанное сосудистое поражение головного мозга [5]; 7) комбинированные (сосудисто-нейродегенеративные и дисметаболические) КР [5]; 8) черепно-мозговая травма (ЧМТ) [5, 7, 8]; 9) опухоли головного мозга [5]; 10) паранеопластические состояния [5]; 11) ликвородинамические нарушения [5]; 12) эмоциональные и другие психические расстройства [5, 9].

КР в диапазоне от умеренной до тяжелой степени выявлены у госпитализированных пациентов (81% случаев), выздоравливающих после COVID-19: со стороны рабочей памяти (55% случаев), способности к переключению с одного этапа деятельности на следующий этап (47%), внимания (46%) и скорости обработки информации (40%) [2].

Выявлено существенное нарастание доли КР у лиц пожилого и старческого возраста: от 13—22% среди лиц в возрасте 60—69 лет до 43% и выше у лиц старше 85 лет [1]. Жалобы когнитивного характера обычно связаны не с «нормальными» возрастными изменениями, а с началом нейродегенеративного процесса или ранними стадиями ЦВБ; в большинстве случаев в последующем развивается полная клиническая картина деменции [10].

Некоторые нарушения КФ могут быть обратимыми: КР на фоне депрессии, дефицита витаминов группы В [1], гипотиреоза [1], инфекционных заболеваний центральной нервной системы [1], приема некоторых лекарственных средств (ЛС) [8, 11].

Выделяют тяжелые КР (деменцию) и недементные [1, 10—16]: субъективные, легкие и умеренные [11, 12, 16].

*Субъективное когнитивное снижение* (СКС): снижение КФ ощущается пациентом и заставляет его обратиться к врачу, но не выявляется при проведении нейропсихологического исследования [11, 12, 16]. Диагностические критерии СКС: 1) жалобы пациента на стойкое ухудшение по сравнению с прошлой умственной работоспособностью, возникшее без видимой причины; 2) отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагнос-

тики БА и других дементирующих заболеваний; 3) когнитивные жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией [11]. В настоящее время СКС рассматривается как максимально раннее проявление БА [11, 16], когда симптоматику крайне трудно объективизировать, но у части больных обнаруживаются изменения по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), изменяется уровень  $\beta$ -амилоида и тау-протеина в ликворе [11].

Критерии *легкого когнитивного расстройства* (ЛКР): 1) снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое отражается в жалобах пациента или субъективно не осознается; 2) отсутствие изменений интегральных показателей КФ по данным общих скрининговых шкал (например, краткой шкалы оценки психического статуса); 3) отсутствие каких-либо нарушений или трудностей повседневного функционирования, в том числе наиболее его сложных форм [10, 11]. Наиболее часто у лиц с ЛКР выявляют снижение концентрации внимания и нарушения кратковременной памяти [13]. ЛКР отмечены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (30—80% случаев) [13], сотрясением головного мозга (60%) [14], метаболическим синдромом (76%) [15].

*Умеренные когнитивные расстройства* (УКР). Используются следующие диагностические критерии: 1) небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких КФ, которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача, нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой; 2) КР не лишают пациента независимости в повседневной деятельности, однако она может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей; 3) КР не вызваны делирием; 4) КР не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией [11].

В 2016 г. в России проживало порядка 3,5 млн пациентов с УКР [17].

Распространенность УКР среди пожилых лиц составляет 12—17%, среди пациентов неврологического профиля может достигать 44% [3]. В Республике Беларусь среди неврологически

здоровых лиц удельный вес пациентов с УКР составлял 22,6%, а среди страдающих болезнью Паркинсона — 44% (различия с контролем статистически достоверны) [18].

Большинство случаев УКР носят прогрессирующий характер; у 15% пациентов с синдромом УКР в течение 1 года достоверно чаще, чем в общей популяции, развивалась деменция, а за 4 года наблюдения 55—70% УКР трансформировались в деменцию [5].

**Деменция.** Деменция — нейропсихиатрический синдром, в структуре которого лежит приобретенное длительное (более 6 мес) клинически значимое когнитивное снижение в виде тяжелых КР, обуславливающее социально-бытовую и профессиональную дезадаптацию и утрату привычного функционирования различной степени тяжести [8]. БА является самой частой причиной тяжелых КР в мире (40—70%), опережая сосудистые КР и смешанные состояния в виде сочетания сосудистых и нейродегенеративных факторов [1]. Распространенность деменции в Европе — 6,2% [19], в Восточной Европе — 5,7% [20], в США — 8% [19], в отдельных странах Африки достигает 10,1% [19], в Республике Беларусь (по данным официальной статистики) — 0,7% [20].

**Профилактика КР.** Своевременная диагностика и эффективная профилактика КР способны повлечь за собой существенную экономическую и социальную выгоду [9, 21—26].

Полагают, что ежегодные расходы, связанные с уходом и обслуживанием лиц с деменцией, составят более 1,1 трлн долларов в 2050 г. [25], что примерно в 4,9 раза превысит соответствующие расходы в 2015 г. (226 млрд долларов) [25]. Выделяют 12 модифицируемых факторов риска: низкий уровень образования в раннем периоде жизни, снижение слуха, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение в среднем возрасте, курение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция и сахарный диабет (СД) у лиц старше 65 лет, употребление алкоголя (168 г/неделю и более), ЧМТ и загрязнение воздуха. Полагают, что нивелирование этих факторов позволит снизить риск деменции в популяции на 40% [32].

С целью первичной профилактики развития КР у пациентов из группы риска рекомендуется лечение: АГ (уровень убедительности рекомендаций, УУР — А; уровень достоверности доказательств (УУД) — 1); СД (УУР — В; УУД —

1); гипергомоцистеинемии (УУР — С; УУД — 5); дислипидемии (УУР — В; УУД — 3); ожирения (УУР — А; УУД — 1) [8].

Нормализация артериального давления (АД) — одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования КР у пациентов с АГ [3]. Интенсивная антигипертензивная терапия позволяет существенно и без выраженных побочных эффектов снизить частоту УКР и комбинированного исхода (УКР с последующей деменцией) у пожилых людей с АГ [22]. Например, в исследовании Syst-Eur применение нитрендипина статистически достоверно снижало частоту развития деменции (на 50% по сравнению с плацебо) [3].

Вторичная профилактика инсульта способствовала существенному снижению частоты постинсультных КР [1, 21]. У пациентов с ишемическим инсультом без фибрилляции предсердий в анамнезе риск КР снижался в случае профилактического назначения ЛС (при наличии показаний к применению) следующим образом: 1) антигипертензивные средства (АГС): для диуретиков — относительный риск (ОР) 0,7 при 95% доверительном интервале (ДИ) (0,57—0,82); для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ОР 0,8; 95% ДИ (0,64—0,98); для их комбинации — ОР 0,7; 95% ДИ (0,55—0,81); 2) комбинация аспирина и дипиридамола: ОР 0,8; 95% ДИ (0,68—1,01); 3) статин: ОР — 0,9; 95% ДИ (0,76—1,0) [21]. Протекторный эффект в отношении КР был отмечен у пациентов, получавших комбинацию АГС, антитромботических и гиполипидемических препаратов: ОР 0,55; 95% ДИ (0,40—0,77) [21].

По данным систематического обзора, назначение АГС приводило к снижению риска КР, сосудистой деменции (СоД) и БА на 19—55% [9, 27], однако по результатам метаанализа выявили снижение риска только СоД [9, 29]. В систематическом обзоре и метаанализе (9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с продолжительностью применения АГС не менее 12 мес) продемонстрирована редукция снижения КФ на фоне антигипертензивной терапии [24]. В Кокрановском обзоре сообщается об отсутствии существенного влияния АГС на развитие КР у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [9, 30].

Метаанализ, включавший 15 РКИ и обсервационных исследований диуретиков с медианой

наблюдения 6,1 года, показал снижение риска деменции (ОР 0,8; 95% ДИ (0,8—0,9)) и БА (ОР 0,8; 95% ДИ (0,7—0,9)) [32].

Другой метаанализ, посвященный исследованию блокаторов кальциевых каналов и включавший 10 РКИ и обсервационные исследования (медиана наблюдения — 8,2 года), выявил снижение риска деменции (ОР 0,7; 95% ДИ (0,6—0,9)) [32].

Модуляторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС, RAS), уменьшающие риск снижения КФ и деменции и замедляющие трансформацию УКР в деменцию [9, 27, 28, 33, 34], обладают «тропностью» к областям головного мозга, имеющим отношение к когнитивным процессам; этот эффект не связан с влиянием на ССС [9, 35]. В поддержку этой гипотезы приводят следующий факт: полиморфизм генов RAS был связан с уменьшением объема гиппокампа и соответствующим снижением показателей эпизодической памяти у пожилых людей [9, 36, 37].

Метаанализ, опубликованный в 2019 г. (свыше 50 000 участников, 27 исследований), посвященный тому, какой класс АГС следует использовать для снижения риска развития деменции или КР, показал отсутствие разницы в эффекте АГС разных классов [32].

*Взаимосвязь терапии гиперлипидемии и риска развития деменции* менее убедительна. Кокрановский систематический обзор не выявил существенного влияния статинов на риск КР или деменции [40].

*Взаимосвязь терапии СД и риска развития деменции.* В клинических ассоциативных исследованиях показано, что у пациентов с СД риск развития деменции до 3 раз [9] выше, чем у лиц без соответствующей патологии [9]. Вместе с тем Кокрановский систематический обзор РКИ не подтвердил влияния терапии СД на развитие КР [9, 32, 41].

*Большое депрессивное расстройство и риск КР.* У пациентов пожилого и старческого возраста депрессивный синдром может являться следствием [9], продромом [9, 32] или фактором риска [9, 32] развития деменции.

Лечение пациентов с КР определяется тяжестью когнитивного дефекта и его влиянием на разные стороны повседневной жизни пациента, а также основным и сопутствующими заболеваниями [8]. Подходы к лечению принципиально разнятся в зависимости от того, достигают ли КР степени деменции, включают как

лекарственные, так и немедикаментозные методы и подразумевают коррекцию не только когнитивных, но и других некогнитивных нервно-психических (поведенческих, психотических, эмоционально-аффективных) нарушений [8, 42—45].

*Профилактика недементных КР.* В метаанализе была оценена возможность предотвращения КР посредством применения антихолинэстеразных средств и антагонистов NMDA глутаматных рецепторов, гормональных препаратов (эстрогены, тестостерон, дегидроэпиандростерон), ЛС различных групп (гинкго билоба, витамины В<sub>6</sub>, Е, полиненасыщенные жирные кислоты, кандесартан, напроксен, рофекоксиб, целекоксиб, ривастигмин) [45]. Полезные эффекты какого-либо ЛС не были доказаны, в ряде случаев (эстрогенотерапия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) имело место даже нарушение мнестических функций [45].

*Терапия недементных КР.* Ведение пациентов с недементными КР преследует две основные цели: вторичную профилактику прогрессирования КР (профилактику деменции) и уменьшение выраженности КР и их влияния на жизнь пациента [8].

В ряде случаев качество исследований не позволяет сделать однозначных выводов о соотношении пользы и вреда изученной терапии [8]. Известно, в частности, что у пациентов с УКР с положительными биомаркерами БА за 3 года наблюдения прогрессирование заболевания, приводящее к деменции (БА), составило 59%, у лиц без таковых — только 4% [43]. В связи с этим не вполне убедительны данные РКИ, проводившихся без учета биомаркеров у участников на этапе рандомизации (повышение уровня тау-протеина, фосфорилированного тау-протеина, снижение фракции Аβ-42 в цереброспинальной жидкости, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкозой, преципитация в бляшках β-амилоида по данным ПЭТ и др. [43, 46]), поскольку в этом случае рандомизированные группы включали чрезвычайно гетерогенные популяции.

Результаты большинства исследований, направленных на вторичную профилактику прогрессирования когнитивных нарушений, показали отсутствие эффектов вмешательства при УКР [8]. Изучены ЛС: ингибиторы холинэстеразы

(ИХЭ) [42, 43], мемантин [42], антиоксиданты [42], НПВС (рофекоксиб) [42], ингибитор агрегации тромбоцитов трифлузал [42], ноотропы (пирацетам) [42], иммуномодуляторы [42], ингибиторы  $\beta$ -секретазы-1 (LY2886721, HPP854, E2609) [42], гинкго билоба [42] и др. Систематический обзор [44], основанный на результатах 41 РКИ, не обнаружил доказательств того, что какая-либо специфическая терапия эффективно снижала переход от УКР к деменции [43, 44].

*Ингибиторы холинэстеразы.* При выборе ЛС для терапии УКР внимание исследователей в первую очередь привлекли ИХЭ, поскольку: 1) активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) повышается при старении [47]; 2) повышение активности АХЭ оказывает непосредственное нейротоксическое действие, ускоряя образование амилоидных нейрофибрилл (морфологического субстрата БА) [47]; 3) ингибирование активности АХЭ оказывает комплексное воздействие и на другие нейрохимические механизмы формирования когнитивного дефицита (глутамат, нейропептиды), ослабляет выраженность воспалительных реакций, улучшает перфузию мозга [47].

В трех крупных КИ сравнивали эффективность применения донепезила (10 мг/сут) и плацебо; полученные результаты были противоречивыми [44]. В одном плацебо-контролируемом РКИ сообщалось о снижении вероятности прогрессирования заболевания, приводящего к БА, при применении донепезила по сравнению с плацебо в течение первых 12 мес, однако при увеличении продолжительности исследования сроком до 3 лет не было обнаружено существенной разницы [43].

Галантамин был исследован в трех КИ, результаты первичных исходов в испытаниях самого высокого качества не были значимыми [44]. Галантамин, титруемый в дозах до 12 мг в режиме 2 раза в сутки в двух больших высококачественных 24-месячных плацебо-контролируемых РКИ, не оказал статистически достоверного влияния на первичную точку — возникновение деменции (в первом исследовании соответствующее заболевание возникло у 22,9% пациентов против 22,6% в контрольной группе; во втором — у 25,4 против 31,2% соответственно) [44]. Результаты двух крупных исследований галантамина (GAL-INT-11 и GAL-INT-18) выявили существенное повышение риска смерти в группе галантамина [42, 43].

В одном высококачественном исследовании продолжительностью 2 года не было выявлено межгрупповых существенных различий между группами лиц, которым назначали ривастигмин (3—12 мг), и плацебо, включая первичный исход — прогрессирование БА [44].

Несмотря на то что систематические обзоры РКИ «антидементных средств»: донепезила, галантамина, ривастигмина — при УКР подтвердили наличие слабовыраженных положительных эффектов, риск возникновения нежелательных явлений превышал пользу [44].

*Антагонист NMDA-рецепторов глутамата мемантин* одобрен для терапии деменции, однако недостаточно изучен при УКР [43]. В двойном слепом РКИ продолжительностью 2 года комбинация галантамин (16 мг) + мемантин (20 мг) не показала превосходства по сравнению с одним галантамином (16 мг) или плацебо в отношении КФ у пациентов с амнестическим типом синдрома УКР [43]. Снижение КФ произошло после прекращения приема галантамина (но не мемантина); исследование было прервано из-за проблем с безопасностью галантамина [42, 48].

*Нестероидные противовоспалительные средства; трифлузал.* В высококачественном КИ на фоне применения рофекоксиба лицами с УКР выявлено увеличение числа случаев БА по сравнению с плацебо (6,4 против 4,5% соответственно) [42, 44].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 13 мес с участием 257 пациентов с УКР изучали эффективность трифлузала, ингибитора агрегации тромбоцитов, НПВС [42—44]. У пациентов с амнестическим типом синдрома УКР [42], получавших трифлузал, риск прогрессирования УКР, приводящего к деменции (БА), был существенно ниже по сравнению с лицами из группы плацебо (ОР 2,10; 95% ДИ (1,10—4,01);  $p < 0,024$ ) [42—44]. Однако указанное исследование имеет недостаточную для оценки превентивных эффектов продолжительность.

*Пирацетам.* В многоцентровом исследовании продолжительностью 12 мес не было обнаружено существенных различий между активным лечением (пирацетам в дозе 9600 или 4800 мг/сут) и плацебо [42], что указывает на нецелесообразность применения пирацетама для терапии УКР [42].

Таким образом, литературные данные не подтверждают превентивных эффектов какого-либо

вмешательства при УКР с целью предупреждения деменции [43]. Акцент при лечении недементных КР следует делать на коррекцию модифицируемых факторов риска, а также немедикаментозные методы, такие как диета, физическая активность, антигипертензивная терапия у всех пациентов с КР, страдающих АГ, стимуляция познавательных функций [8, 9]. Веским обоснованием для симптоматической терапии УКР является способность некоторых вмешательств в определенной мере задерживать снижение КФ [43], наиболее весомые доказательства уменьшения выраженности субъективных симптомов и сопутствующих некогнитивных симптомов представлены для гинкго двулопастного листьев экстракта (УУР — В; УУД — 2) [8].

В Республике Беларусь [49] при F06.7 *Легкое когнитивное расстройство* рекомендовано применение ноотропов: пирацетама (1,4—2,8 г/сут), фенибута (500—1500 мг/сут), кальция гопантената (1,5—3 г/сут); при эмоциональной лабильности — тофизопама (50—150 мг/сут), алпразолама (0,25—0,5 мг/сут), медазепамы (20—40 мг/сут), мебикара (600—1500 мг/сут) [49].

В Российской Федерации для симптоматической терапии у пациентов с УКР рекомендуется назначение гинкго двулопастного листьев экстракта [8]. При этом оговаривается, что в хорошо спланированных КИ не удалось показать протективного эффекта данной терапии с точки зрения сроков последующего развития деменции [8, 50]. Не рекомендуется рутинное назначение антихолинэстеразных средств у пациентов с недементными КР (УУР — В, УУД — 2) [8]. В России интенсивно дискутируются данные о применении при недементных КР блокаторов NMDA-рецепторов, вазоактивных и нейрометаболических ЛС [7, 10]. Сообщается, что при лечении акатинолом мемантином пациентов с амнестическим типом синдрома УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в спинномозговой жидкости [10]. Рассматриваются аспекты возможного применения при ЛКР и УКР холина альфосцерата [51], ЛС группы антигипоксантов и антиоксидантов (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [51], актовегина [52], антиагреганта дипиридамола (в составе комплексной терапии) [4]. Опубликованы обнадеживающие результаты КИ ЛС пептидной природы церебролизина [52, 53] и кортексина [54], применявшихся с целью терапии когнитивных

и других неврологических нарушений при хронической недостаточности мозгового кровообращения, последствиях ЧМТ, в восстановительном периоде инсульта, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. У пациентов с ЛКР посттравматического генеза, при УКР у лиц с ишемическим инсультом и УКР на фоне дисциркуляторной энцефалопатии был эффективен ноопепт (МНН — обмерацетам, пролинсо-державший дипептид) [3, 55—57]. В связи с тем что в соответствующих КИ анализировали динамику клинических проявлений КР (уменьшение мнестических нарушений, тревожности, улучшение концентрации внимания и др.), но не оценивали сроки развития последующей деменции (продолжительность КИ составляла от нескольких недель до полугода [3, 10, 43—57]), целесообразно дальнейшее изучение вышеперечисленных ЛС.

*Терапия УКР в других странах.* Подходы к лечению УКР в зарубежных стандартах терапии различаются. В Австрии и Германии терапия не определена в связи с отсутствием доказательной базы, в Чехии и Швейцарии рекомендовано назначение только гинкго билоба, в странах Азии — гинкго билоба (EGb 761®), в Китае — гинкго билоба (EGb 761®) и средства традиционной китайской медицины, в Испании (Spanish Society of Geriatrics and Gerontology, SEGG) — гинкго билоба, цитиколин, в США (American Academy of Neurology, AAN) — ИХЭ (назначение только off-label по причине отсутствия данных об эффективности ЛС указанной группы по этому показанию к применению; результаты КИ как EGb 761, так и других экстрактов гинкго билоба не рассматривались [58]) [43]. В испанском консенсусном документе, посвященном УКР (2017), применение EGb 761VR в дозе 240 мг рекомендуется в качестве единственного одобренного вмешательства для терапии УКР у лиц пожилого возраста [43].

*Перспективы поиска ЛС для терапии недементных КР.* КР в настоящее время рассматриваются большинством экспертов как частично курабельное состояние [3]. Возможна эффективная терапия КР на фоне следующих состояний: 1) недостаточное питание, дефицит витаминов, эндокринные заболевания, коллаgenoз/васкулиты, красная волчанка, хронические обструктивные заболевания легких, воздействие радиации, гипоксии, гемодиализ; 2) неврологические, аутоиммунные и сосудистые заболевания,



остаточные состояния после острой ишемии головного мозга, остаточные состояния после ЧМТ, генетические нарушения и др.; 3) применение некоторых ЛС; 4) метаболические нарушения; 5) тревожные расстройства и др. [42, 59].

Одним из аспектов является поиск ЛС для терапии КР при тревожных расстройствах [59]. Различные формы патологической тревоги в течение жизни отмечаются в среднем у 33,7% населения в мире, на долю пациентов с тревожными нарушениями в общемедицинской сети приходится до 40—60% [59]. У пациентов с УКР уровень тревожности повышен в 9,9—52% случаев [60]; по другим данным, симптомы тревожных расстройств встречаются у лиц с УКР в 10—74% случаев [61]. В то же время тревожные расстройства, как правило, сопровождаются когнитивными нарушениями [59]. ЛС, эффективно купирующие тревогу (бензодиазепиновые производные: в наибольшей степени лоразепам, оксазепам; миансерин, оланзапин), не оказывают значимого воздействия на когнитивный дефицит у лиц с тревожными расстройствами или даже усиливают его [59].

Регуляторные пептиды положены в основу разработки эффективных и безопасных средств для лечения нарушений в психоэмоциональной сфере [64]. Окситоцин (ОТ) — гормон гипофиза, нейропептид, который играет не только гормональную роль, но и регулирует такие функции мозга, как узнавание чужих лиц и социальное взаимодействие [62, 63]. ОТ оказывал влияние на рабочую память и исполнительные функции [62], при интраназальном введении способствовал уменьшению тревожной симптоматики, депрессии и психозов у пациентов с шизофренией, а также содействовал купированию абстинентного синдрома у лиц с алкоголизмом [64]. Не исключено, что ОТ найдет применение при тяжелых КР: так, у пациентов с фронтотемпоральной деменцией краткосрочная терапия ОТ способствовала улучшению социальных контактов с опекуном, осуществлявшим уход за пациентом с деменцией, и распознаванию эмоционального состояния по лицу [65]. Изучение потенциальных механизмов действия ОТ в эксперименте на грызунах показало, что указанный нейропептид ингибировал индуцированную стрессом активацию оси гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников посредством вовлечения ГАМКергических нейронов [66]. Недостатком ОТ является необходимость интрана-

зального введения, побочные эффекты со стороны эндокринной и сердечноvascularной систем. В последние годы особый интерес вызывает возможное применение для терапии недементных КР низкомолекулярных ЛС нейрометаболического действия, воспроизводящих физиологические эффекты эндогенных нейропептидов [3, 6, 55—57]. Небезынтересен поиск ЛС на основе фрагментов ОТ, лишенных гормональной активности, сочетающих прокогнитивное и анксиолитическое действие, способствующих регрессии десоциализации. В настоящее время такие разработки находятся на стадии доклинических исследований.

*Терапия деменций и БА.* Возможности эффективной терапии деменции ограничены [24]; неубедительны доказательства причинно-следственной связи между какой-либо превентивной стратегией, возникновением и прогрессированием деменции [9]. Существует выраженная вариабельность между пациентами в эффективности ЛС; действие антидементных препаратов ограничено по продолжительности [22]. До последнего времени не было известно ЛС, способное замедлить или предотвратить процессы повреждения и разрушения нейронов, последующее развитие симптомов БА и гибель пациентов [22]; стабилизация или замедление снижения КФ в РКИ является «суррогатной точкой».

Для большинства нозологических форм КР, достигающих степени деменции (БА, СоД, смешанная деменция (СмД)), терапия имеет не слишком существенные различия, в основе лежит применение базисных антидементных ЛС, к которым относятся два типа препаратов: антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантин [8]. Базисную терапию применяют с целью снижения выраженности когнитивных нарушений и возможного замедления прогрессирования заболевания [8].

Основой для предпочтения ИХЭ являются выраженный ацетилхолинергический дефицит при БА, раннее и наиболее грубое страдание ацетилхолинергических структур и путей и вовлечение ферментов, участвующих в метаболизме ацетилхолина, амилоидогенезе [46]. Ацетилхолинергический дефицит является ведущим нейрохимическим механизмом развития деменций (БА, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм). Выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно,

значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах является мощным фактором накопления в головном мозге патологического белка:  $\beta$ -амилоида в виде сенильных бляшек — одного из главных нейроморфологических субстратов БА [47]. При этом собственно когнитивные нарушения определяются преимущественно недостаточностью ацетилхолина в коре, а поведенческие, аффективные и психотические реакции — дефицитом холинергических влияний в лимбической системе [47].

В основе действия мемантина лежит селективное блокирование глутаматных NMDA-рецепторов [8]. Его применение уменьшает повреждающее действие глутамата на ацетилхолинергические нейроны и способствует их большей выживаемости [8]. Кроме того, мемантин способствует оптимизации синаптической передачи в глутаматергических синапсах, что также важно для нормального когнитивного функционирования [8].

У пациентов с БА в качестве базисной терапии деменции рекомендуется назначение ИХЭ (УУР — А, УУД — 1) [8]. Длительное лечение ИХЭ замедляет прогрессирование БА и уменьшает вероятность помещения пациентов в психоневрологические интернаты [8]. Среди пациентов, получавших терапию ИХЭ на протяжении 36 мес, число помещенных в учреждения длительного пребывания почти на 80% меньше по сравнению с лицами, не получавшими лечения [8]. У пациентов с БА рекомендуется как можно более длительная терапия ИХЭ (УУР — В, УУД — 2) [8].

При развитии поведенческих и психотических нарушений у пациентов с деменцией рекомендуется назначение атипичных нейролептиков (антипсихотиков) в минимальных дозировках [8]. Данные препараты следует использовать только при неэффективности максимальных доз препаратов базисной терапии и немедикаментозных мероприятий, а также после исключения соматических причин развития психических симптомов или их связи с приемом ЛС (УУР — В, УУД — 1) [8]. Применение у больных с деменцией, в частности при БА, холинергической терапии и мемантина не только улучшает КФ, но и позитивно влияет на выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР), а также существенно сокращает необходимость использования психотропных средств [8].

Эффективность бензодиазепинов и антидепрессантов при ННПР требует дополнительного подтверждения; для ЛС этих классов высока вероятность побочных эффектов, в частности, тразодон и бензодиазепины увеличивают число травм, связанных с падением [32]. В двух систематических обзорах, посвященных применению антидепрессантов для лечения депрессии при деменции (2017, 2018), не выявлено улучшения по сравнению с плацебо [32].

Отсутствуют доказательства эффективности при деменции ЛС, влияющих на цикл «сон — бодрствование» (мелатонин, снотворные ЛС), в то же время получены данные о более раннем наступлении смерти, увеличении числа госпитализаций и падений на фоне применения указанных препаратов [32].

Адьювантную терапию применяют с целью усиления положительных эффектов базисных ЛС [8]. При лечении БА в дополнение к базисной терапии были предложены многочисленные препараты с ноотропными, сосудистыми, метаболическими, нейротрофическими свойствами; среди них наиболее обоснованным при деменции альцгеймеровского типа может считаться назначение церебролизина и стандартизированного гинкго двулопастного листьев экстракта в дополнение к основной терапии ИХЭ (УУР — В, УУД — 1). Все исследования гинкго двулопастного листьев экстракта при БА проводились с использованием стандартизированного экстракта EGb761 в дозе 240 мг/сут [8].

Препараты с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными, нейротрофическими, ноотропными свойствами (депротеинизированный гемодериват крови телят, церебролизин, ницерголин, пентоксифиллин, идебенон, цитиколин) предложены для лечения СКР (что подкреплено итогами КИ); полагают, что транслировать полученные результаты на рутинную клиническую практику преждевременно [8].

Терапию деменции в Республике Беларусь осуществляют в соответствии с действующими клиническими протоколами [46].

*Терапия деменции в других странах.* В соответствии с международными стандартами по терапии деменции, а также европейскими клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению БА/деменции [43] предусмотрена следующая симптоматическая терапия деменций (в скобках приведен УУР): World Federation of Societies of Biological

Psychiatry (WFSBP): ИХЭ (В), мемантин (В), гинкго билоба (В) и др. [43, 67]; в Европе (European Federation of Neurological Societies — European Neurological Society): БА — ИХЭ (А), мемантин (А) [43, 68]; в Австрии: БА — ИХЭ (А), мемантин (А), гинкго билоба (В); в Германии: БА с деменцией легкой и умеренной степени тяжести — ИХЭ (В), БА с умеренной и тяжелой деменцией (но не легкой и умеренной) — мемантин (В), БА и СоД у пациентов без психотических симптомов — гинкго билоба; в Чехии: деменция (ранняя стадия) — ИХЭ, мемантин, гинкго билоба и др.; в Швейцарии: БА — ИХЭ, мемантин (MMSE<20), гинкго билоба; в Великобритании: БА — ИХЭ, деменция — мемантин; в странах Азии: БА и СоД — ИХЭ, мемантин, гинкго билоба (EGb 761) (А); в Китае: БА и другие деменции — ИХЭ, мемантин, гинкго билоба (EGb 761), ницерголин (для СоД) [43].

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило следующие варианты медикаментозной терапии БА: ривастигмин, галантамин, донепезил, мемантин, мемантин в сочетании с донепезилом, такрин (применение такрина прекращено) [22]; адуканумаб (Aduhelm) был одобрен FDA в июне 2021 г. (однако ожидаются результаты IV фазы КИ). Американское гериатрическое общество (American Geriatrics Society) рекомендует прекратить терапию ИХЭ через 12 нед, если в результате терапии не наблюдается существенного улучшения, отражающего стабилизацию КФ [70]. Известно, что побочные эффекты ИХЭ часто не распознаются и приводят к «каскаду назначений», что вносит негативный вклад в бремя лечения [70].

*Перспективы разработки ЛС для терапии БА.* Поскольку БА составляет от 60 до 70% от всех случаев деменции [47], наиболее интенсивно ведутся доклинические и клинические исследования потенциальных ЛС для фармакотерапии деменции альцгеймеровского типа. Мишенями для патогенетической терапии БА являются: 1) метаболизм предшественника амилоидного белка (потенциальные ЛС направлены на ингибирование  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы и активацию  $\alpha$ -секретазы); 2) агрегация фрагментов А $\beta$ -42 в  $\beta$ -амилоид (перспективное направление — ингибирование амилоидогенеза); 3) нейротоксичность  $\beta$ -амилоида (способ коррекции — активная и пассивная антиамилоидная вакцинация); 4) образование нейрофибрил-

лярных сплетений (возможная терапия — ингибирование фосфорилирования тау-протеина) [8]. Патогенетическая антиамилоидная терапия направлена на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции вследствие изменения активности ферментов, участвующих в его создании и расщеплении (активация  $\alpha$ -секретазы либо ингибирование  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз) [46].

Начиная с 2007 г. более 50 ЛС для лечения БА были признаны неэффективными на этапе проведения III фазы КИ, в том числе А $\beta$ -таргетные агенты (моноклональные антитела: гантнерумаб, бапинеизумаб, кренезумаб, соланезумаб; ингибитор  $\gamma$ -секретазы семагестат; ингибиторы  $\beta$ -секретазы: эленбецестат, ланабецестат, умибецестат, верубецестат) [32, 70]. По итогам III фазы КИ были отвергнуты вследствие неэффективности и риска развития побочных эффектов внутривенный иммуноглобулин, ацетилсалициловая кислота, антагонисты 5НТ6 (идалопирдин, интепирдин, латрепирдин (синоним — димебон)), миноциклин, блокатор кальциевых каналов нилвадипин, пиоглитазон и др. [32, 70].

В фокусе внимания (проходят фазу II/III КИ): 1) ЛС, нацеленные на различные этапы биосинтеза белка — предшественника амилоида и тау-белка BAN2401 (на основе человеческих моноклональных антител) и LMTX (тау-специфическое ЛС) [32, 47, 70]; 2) препараты с противовоспалительным действием — ALZT-OP1 (комбинированное ЛС, в состав которого входит ингаляционно применяемый кромолин и ибупрофен, назначаемый *per os*); COR388 (низкомолекулярное соединение, способное в условиях применения внутрь необратимо ингибировать гингипаины); мазитиниб (селективный ингибитор тирозинкиназы Fyn, воздействующий на тучные клетки и модулирующий нейровоспаление) [70]; 3) вещества с нейропротекторным или метаболическим действием — AGB101 или леветирацетам; бларкамезин; икосапент этил, трорилузол (BHV-4157) [70].

Полученные отрицательные результаты влекут за собой изменения в стратегии разработки новых ЛС. Выбор одной мишени для модификации заболевания (например, антиамилоидная или «анти-тау» терапия при БА), вероятно, должен смениться многоцелевым вмешательством [43]. Целесообразно применение терапевтического воздействия на максимально ранней стадии,

желательна реализация фармакопрофилактического подхода [47] и предсимптомных вмешательств [32]. На разработку новых ЛС для терапии деменции накладывает отпечаток пандемия COVID-19, из-за которой приостановлены свыше 1000 КИ, поскольку в них участвуют пациенты, особенно уязвимые к осложнениям COVID-19 [32, 70].

### Заключение

Диагностика, профилактика и терапия когнитивных нарушений являются актуальными вопросами современной медицины. Эффективная терапия когнитивных расстройств позволяет облегчить жизнь пациентов и их родственников, повысить продолжительность жизни лиц с когнитивными расстройствами и уменьшить социально-экономическое бремя для общества.

Актуальны рекомендации, направленные на предотвращение развития когнитивных расстройств, основанные на адекватной фармакологии имеющих у пациента заболеваний и состояний: артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, анемии и др. Нормализация артериального давления признается одним из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией.

Недостаточно высокая эффективность либо отсутствие клинически значимого эффекта ЛС, применяемых для предотвращения снижения когнитивных функций у здоровых пожилых людей, а также для терапии умеренных когнитивных расстройств и деменции, обуславливает необходимость разработки новых подходов к терапии указанных заболеваний.

#### Контактная информация:

Кравченко Елена Валериевна — к. б. н., вед. науч. сотрудник лаборатории токсикологии отдела фармакологии и фармации. Институт биоорганической химии НАН Беларуси. Ул. Академика В. Ф. Купревича, 5, к. 2, 220141, г. Минск. Сл. тел. +375 17 354-22-28.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. В. К., Н. А. Б., Б. В. Д.  
Сбор и обработка материала: Е. В. К.  
Написание текста: Е. В. К.  
Редактирование: Н. А. Б., Б. В. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ткачева О. Н., Чердак М. А., Мхитарян Э. А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *Рус. мед. журнал.* 2017; 25: 1880—3.
2. Jaywant A., Vanderlind W. M., Alexopoulos G. S. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacol.* 2021; 0: 1—6.
3. Трухан Д. И., Мазуров А. Л. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2016; 18(2): 74—80.
4. Ковальчук В. В., Баранцевич Е. Р. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Особенности этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Эффектив. фармакотерапия.* 2018; 1(1): 10—4.
5. Герсамя А. Г., Меньшикова А. А., Мкртчян В. Р., Кудухова К. И. Когнитивные нарушения. *Методические рекомендации.* М.; 2019. 48 с.
6. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Эффектив. фармакотерапия.* 2014; 1: 14—21.
7. Захаров В. В., Дроздова Е. А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 4: 88—93.
8. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. *Клинические рекомендации (ум. Минздравом РФ).* 2020. 317 с. Режим доступа: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_KR.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf). Дата доступа: 03.06.2021.
9. Rakesh G., Szabo S. T., Alexopoulos G. S., Zannas A. S. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2017; 8(8—9): 121—36.
10. Захаров В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4(2): 16—21.
11. Визило Т. Л., Визило А. Д. Недементные когнитивные расстройства: клинические аспекты. *Лечащий врач.* 2019; 5: 10—2.
12. Преображенская И. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5(1): 59—63.
13. Краснов В. С., Крылова Ю. С., Тимофеева А. А. и др. Нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111(6): 73—6.
14. Дроздова Е. А. Когнитивные нарушения в остром и подостром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014. 24 с.
15. Зуева И. Б. Когнитивные расстройства у больных с метаболическим синдромом: механизмы развития, подходы к терапии и профилактике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2013. 38 с.
16. Si T., Xing G., Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front. Neurol.*, 2020; 11: 247.
17. Гупорова Д. А. Диагностика когнитивных нарушений у лиц старческого возраста в условиях неврологического стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2017. 24 с.
18. Мазуренко Е. В. Клинико-нейровизуализационные аспекты когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 2017. 22 с.

19. Mavrodaris A., Powell J., Thorogood M. Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 2013; 91: 773—83.
20. Деменция как новый социальный вызов: пособие для руководителей и специалистов. Минск: Колорград; 2019. 312 с.
21. Douiri A., McKeivitt C., Emmett E. S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation.* 2013; 128(12): 1341—8.
22. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(3): 321—87.
23. Williamson J. D., Pajewski N. M., Auchus A.P. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(6): 553—61.
24. Gupta A., Perdomo S., Billinger S. et al. Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10: e038971.
25. Alzheimer's Association. Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: How a Treatment by 2025 Saves Lives and Dollars. 18 p. Available at [https://www.alz.org/help-support/resources/publications/trajectory\\_report](https://www.alz.org/help-support/resources/publications/trajectory_report). Accessed December 18, 2018.
26. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(3): 367—429.
27. Rouch L., Cestac P., Hanon O. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29(2): 113—30.
28. Marpillat N. L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31(6): 1073—82.
29. Chang-Quan H., Hui W., Chao-Min W. et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65(12): 1295—1305.
30. McGuinness B., Todd S., Passmore P. et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004034.
31. Weiss J., Kerfoot A., Freeman M. et al. Benefits and Harms of Treating Blood Pressure in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK414795>.
32. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396: 413—46.
33. Wharton W., Goldstein F. C., Zhao L. et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 63(9): 1749—56.
34. Zhuang S., Wang H.-F., Wang X. et al. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2016; 33: 32—8.
35. Zhuang S., Wang H.-F., Li J. et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2016; 624: 53—61.
36. Zannas A. S., McQuoid D. R., Payne M. E. et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171(11): 1214—21.
37. Taylor W. D., Benjamin S., McQuoid D. R. et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res.* 2012; 202: 104—9.
38. Song Y., Nie H., Xu Y. et al. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013; 13: 817—24.
39. Swiger K. J., Manalac R. J., Blumenthal R. S. et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clinic. Proc.* 2013; 88: 1213—21.
40. McGuinness B., Craig D., Bullock R. et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 1: CD003160.
41. Areosa Sastre A., Vermooij R. W., Gonzalez-Colaco H. M. et al. Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD003804.
42. Karakaya T., Fuber F., Schroder J., Pantel J. Pharmacological treatment of mild cognitive impairment as a prodromal syndrome of Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2013; 11(1): 102—8.
43. Kasper S., Bancher Ch., Eckert A. et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J. Biol. Psychiatry.* 2020; 21(8): 579—94.
44. Cooper C., Li R., Lyketsos C., Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br. J. Psychiatry.* 2013; 203(3): 255—64.
45. Brodziak A., Wolicska A., Koiat E., Ryjyk-Myrta A. Guidelines for prevention and treatment of cognitive impairment in the elderly. *Med. Sci. Monit.*, 2015; 21: 585—97.
46. Преображенская И. С. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2017; 10: 26—31.
47. Бурчинский С. Г., Райченко Е. В., Гуца В. В. Препараты — ингибиторы холинэстеразы в терапии деменций: клинико-фармакологические аспекты. *Международ. неврол. журнал.* 2018; 2(96): 52—61.
48. Peters O., Lorenz D., Fesche A. et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J. Nutr. Health Aging.* 2012; 16(6): 544—8.
49. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.12.2010 № 1387. Минск; 2011. 374 с. Режим доступа: <https://belzakon.net/Законодательство/Приказы/2010/99772>.
50. Старчина Ю. А. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9(2): 71—6.
51. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений. *Рус. мед. журнал.* 2013; 10: 518—23.
52. Левин О. С. Когнитивная реабилитация пациентов с дегенеративными и сосудистыми заболеваниями.

ниями головного мозга. Эффектив. фармакотерапия. 2016; 35: 60—3.

53. Рачин А. П., Тынтерова А. М., Нувахова М. Б., Рачин С. А. Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга. Рус. мед. журнал. 2019; 2(4): 87—90.

54. Бархатов Д. Ю., Коновалов Р. Н., Федин П. А. и др. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Рус. мед. журнал. 2011; 30: 1884—9.

55. Одинак М. М., Воробьев С. В., Лобзин В. Ю. и др. Применение ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза. Справочник поликлинического врача. 2011; 2: 22—5.

56. Амелин А. В., Илюхина А. Ю., Шмонин А. А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 10: 44—6.

57. Стуров Н. В. Применение препарата Ноопепт® при когнитивных нарушениях различного генеза. Трудный пациент. 2012; 10(11): 28—30.

58. Petersen R. C., Lopez O., Armstrong M. J. et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2018; 90(3): 126—35.

59. Волель Б. А., Петелин Д. С., Ахалкин Р. В., Малютина А. А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(1): 78—82.

60. Ma L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. Front. Aging Neurosci. 2020; 12: 9.

61. Orgeta V., Qazi A., Spector A. E., Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1: CD009125. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2.

62. Wang S.-Ch., Lin Ch.-Ch., Chen Ch.-Ch. et al. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(12): 3848—63.

63. Buchanan R. W., Kelly D. L., Weiner E. et al. A Randomized Clinical Trial of Oxytocin or Galantamine for the Treatment of Negative Symptoms and Cognitive Impairments in People with Schizophrenia. J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(4): 394—400.

64. Колик Л. Г., Надорова А. В., Гудашева Т. А. и др. Дипептидный аналог холецистокинина-4 ослабляет тревожную реакцию у «высокоэмоциональных» мышей BALB/c и при моделировании алкогольной абстиненции у крыс: сравнение с феназепамом. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017; 2: 19-24.

65. Finger E., Berry S., Cummings J. et al. Adaptive crossover designs for assessment of symptomatic treatments targeting behaviour in neurodegenerative disease: a phase 2 clinical trial of intranasal oxytocin for frontotemporal dementia (FOXY). Alzheimers Res. Ther. 2018; 10: 102.

66. Smith A. S., Tabbaa M., Lei K. et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. Psychoneuroendocrinol. 2016; 63: 50—8.

67. Ihl R., Frolich L., Winblad B., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J. Biol. Psychiatry. 2011; 12(1): 2—32.

68. Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T. et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur. J. Neurol. 2012; 19(9): 1159—79.

69. Niznik J. D., Zhao X., He M. et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. J. Am. Geriatr. Soc. 2020; 68(4): 699—707.

70. Marasco R. A. Current and Evolving Treatment Strategies for the Alzheimer Disease Continuum. Am. J. Manag. Care. 2020; 26: 167—76.

## REFERENCES

1. Tkacheva O. N., Cherdak M. A., Mkhitarian E. A. Examination of patients with cognitive impairments. Rus. med. zhurnal. 2017; 25: 1880—3. (in Russian)

2. Jaywant A., Vanderlind W. M., Alexopoulos G. S. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. Neuropsychopharmacol. 2021; 0: 1—6.

3. Trukhan D. I., Mazurov A. L. Mild and moderate cognitive impairments: current issues of diagnosis and treatment in primary health care. Consilium Medicum. 2016; 18(2): 74—80. (in Russian)

4. Koval'chuk V. V., Barantsevich E. R. Cognitive Impairments in the Case of the Brain Vascular Diseases. Features of Etiopathogenesis, Diagnostics and Therapy. Effektiv. farmakoterapiya. 2018; 1(1): 10—4. (in Russian)

5. Gersamiya A. G., Men'shikova A. A., Mkrtchyan V. R., Kudukhova K. I. Cognitive impairments. Methodological recommendations. M.; 2019. 48 s. (in Russian)

6. Zakharov V. V., Vakhnina N. V. Cognitive impairments in cerebrovascular diseases. Effektiv. farmakoterapiya. 2014; 1: 14—21. (in Russian)

7. Zakharov V. V., Drozdova E. A. Cognitive impairments in patients with brain injury. Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika. 2013; 4: 88—93. (in Russian)

8. Cognitive disorders in elderly and senile people. Clinical recommendations (utv. Minzdravom RF). 2020; 317 s. Rezhim dostupa: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_KR.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf). Data dostupa: 03.06.2021. (in Russian)

9. Rakesh G., Szabo S. T., Alexopoulos G. S., Zannas A. S. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. Ther. Adv. Chronic Dis. 2017; 8(8—9): 121—36.

10. Zakharov V. V. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika. 2012; 4(2): 16—21. (in Russian)

11. Vizilo T. L., Vizilo A. D. Non-dementia cognitive disorders: clinical aspects. Lechashchiy vrach. 2019; 5: 10—2. (in Russian)

12. Preobrazhenskaya I. S. Mild and moderate cognitive impairments: clinical manifestations, etiology, pathogenesis, treatment approaches. Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika. 2013; 5(1): 59—63. (in Russian)

13. Krasnov V. S., Krylova Yu. S., Timofeeva A. A. i dr. Cognitive impairments in patients with chronic heart failure.

Zhumal nevroi. i psikiatr. im. S. S. Korsakova. 2011; 111(6): 73—6. (in Russian)

14. Drozdova E. A. Cognitive disorders in the acute and subacute period of pre-mild and mild traumatic brain injury: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2014. 24 s. (in Russian)

15. Zueva I. B. Cognitive disorders in patients with metabolic syndrome: mechanisms of development, approaches to therapy and prevention: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.; 2013. 38 s. (in Russian)

16. Si T., Xing G., Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front. Neurol.*, 2020; 11: 247.

17. Gutorova D. A. Diagnosis of cognitive disorders in elderly people in a neurological hospital: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2017. 24 s. (in Russian)

18. Mazurenko E. V. Clinical and neuroimaging aspects of cognitive impairments in patients with Parkinson's disease: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk; 2017. 22 s. (in Russian)

19. Mavrodaris A., Powell J., Thorogood M. Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 2013; 91: 773—83.

20. Dementia as a new social challenge: posobiye dlya rukovoditeley i spetsialistov. Minsk: Kolorgrad; 2019. 312 s. (in Russian)

21. Douiri A., McKeivitt C., Emmett E. S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation.* 2013; 128(12): 1341—8.

22. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(3): 321—87.

23. Williamson J. D., Pajewski N. M., Auchus A.P. et al. Effect of Intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(6): 553—61.

24. Gupta A., Perdomo S., Billinger S. et al. Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10: e038971.

25. Alzheimer's Association. Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: How a Treatment by 2025 Saves Lives and Dollars. 18 p. Available at [https://www.alz.org/help-support/resources/publications/trajectory\\_report](https://www.alz.org/help-support/resources/publications/trajectory_report). Accessed December 18, 2018.

26. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(3): 367—429.

27. Rouch L., Cestac P., Hanon O. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29(2): 113—30.

28. Marpillat N. L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31(6): 1073—82.

29. Chang-Quan H., Hui W., Chao-Min W. et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65(12): 1295—1305.

30. McGuinness B., Todd S., Passmore P. et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular

disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004034.

31. Weiss J., Kerfoot A., Freeman M. et al. Benefits and Harms of Treating Blood Pressure in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK414795>.

32. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396: 413—46.

33. Wharton W., Goldstein F. C., Zhao L. et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 63(9): 1749—56.

34. Zhuang S., Wang H.-F., Wang X. et al. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2016; 33: 32—8.

35. Zhuang S., Wang H.-F., Li J. et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2016; 624: 53—61.

36. Zannas A. S., McQuoid D. R., Payne M. E. et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171(11): 1214—21.

37. Taylor W. D., Benjamin S., McQuoid D. R. et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res.* 2012; 202: 104—9.

38. Song Y., Nie H., Xu Y. et al. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013; 13: 817—24.

39. Swiger K. J., Manalac R. J., Blumenthal R. S. et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clinic. Proc.* 2013; 88: 1213—21.

40. McGuinness B., Craig D., Bullock R. et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 1: CD003160.

41. Areosa Sastre A., Vernooij R. W., Gonzalez-Colaco H. M. et al. Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD003804.

42. Karakaya T., Fuber F., Schroder J., Pantel J. Pharmacological treatment of mild cognitive impairment as a prodromal syndrome of Alzheimers disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2013; 11(1): 102—8.

43. Kasper S., Bancher Ch., Eckert A. et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J. Biol. Psychiatry.* 2020; 21(8): 579—94.

44. Cooper C., Li R., Lyketsos C., Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br. J. Psychiatry.* 2013; 203(3): 255—64.

45. Brodziak A., Wolicska A., Koiat E., Ryyk-Myrta A. Guidelines for prevention and treatment of cognitive impairment in the elderly. *Med. Sci. Monit.*, 2015; 21: 585—97.

46. Preobrazhenskaya I. S. Modern approaches to diagnostics and therapy of Alzheimer disease. *Meditsinskiy sovet.* 2017; 10: 26—31. (in Russian)

47. Burchinskiy S. G., Raychenko E. V., Gushcha V. V. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: clinical and pharmacological aspects. *Mezhdunar. nevroi. zhurnal.* 2018; 2(96): 52—61. (in Russian)

48. Peters O., Lorenz D., Fesche A. et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J. Nutr. Health Aging.* 2012; 16(6): 544—8.
49. Clinical protocol for providing medical care to patients with mental and behavioral disorders: *prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus ot 31.12.2010 № 1387.* Minsk; 2011. 374 s. Rezhim dostupa: <https://belzakon.net/Zakonodatel'stvo/Prikazy/2010/99772>. (in Russian)
50. Starchina Yu. A. Cognitive impairments without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2017; 9(2): 71—6. (in Russian)
51. Zakharov V. V., Vakhnina N. V. Differential diagnosis and treatment of cognitive disorders. *Rus. med. zhurnal.* 2013; 10: 518—23. (in Russian)
52. Levin O. S. Cognitive rehabilitation of patients with degenerative and vascular diseases of the brain. *Effektiv. farmakoterapiya.* 2016; 35: 60—3. (in Russian)
53. Rachin A. P., Tynterova A. M., Nuvakhova M. B., Rachin S. A. Neuropeptide therapy for cognitive disorders in the setting of the chronic cerebral ischemia. *Rus. med. zhurnal.* 2019; 2(4): 87—90. (in Russian)
54. Barkhatov D. Yu., Konovalov R. N., Fedin P. A. i dr. The effectiveness of neuroprotection in the treatment of cognitive disorders in chronic brain ischemia. *Rus. med. zhurnal.* 2011; 30: 1884—9. (in Russian)
55. Odinak M. M., Vorob'ev S. V., Lobzin V. Yu. i dr. The application of noopept in patients with mild cognitive impairments of post-traumatic genesis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2011; 2: 22—5. (in Russian)
56. Amelin A. V., Ilyukhina A. Yu., Shmonin A. A. Noopept in the treatment of mild cognitive impairments in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii. im. S. S. Korsakova.* 2011; 10: 44—6. (in Russian)
57. Sturov N. V. The use of the drug Noopept® in cognitive disorders of various origins. *Trudnyy patsient.* 2012; 10(11): 28—30. (in Russian)
58. Petersen R. C., Lopez O., Armstrong M. J. et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology.* 2018; 90(3): 126—35.
59. Volel' B. A., Petelin D. S., Akhupkin R. V., Malyutina A. A. Cognitive impairments in anxiety disorders. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2018; 10(1): 78—82. (in Russian)
60. Ma L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12: 9.
61. Orgeta V., Qazi A., Spector A. E., Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD009125. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2.
62. Wang S.-Ch., Lin Ch.-Ch., Chen Ch.-Ch. et al. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(12): 3848—63.
63. Buchanan R. W., Kelly D. L., Weiner E. et al. A Randomized Clinical Trial of Oxytocin or Galantamine for the Treatment of Negative Symptoms and Cognitive Impairments in People with Schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2017; 37(4): 394—400.
64. Kolik L. G., Nadorova A. V., Gudasheva T. A. i dr. Dipeptide cholecystokinin-4 analog attenuates anxiety in "high-emotional" mice BALB/c and in ethanol-withdrawn rats: comparison with phenazepam. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2017; 2: 19—24. (in Russian)
65. Finger E., Berry S., Cummings J. et al. Adaptive crossover designs for assessment of symptomatic treatments targeting behaviour in neurodegenerative disease: a phase 2 clinical trial of intranasal oxytocin for frontotemporal dementia (FOXY). *Alzheimers Res. Ther.* 2018; 10: 102.
66. Smith A. S., Tabbaa M., Lei K. et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Psychoneuroendocrinol.* 2016; 63: 50—8.
67. Ihl R., Frolich L., Winblad B., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J. Biol. Psychiatry.* 2011; 12(1): 2—32.
68. Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T. et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(9): 1159—79.
69. Niznik J. D., Zhao X., He M. et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020; 68(4): 699—707.
70. Marasco R. A. Current and Evolving Treatment Strategies for the Alzheimer's Disease Continuum. *Am. J. Manag. Care.* 2020; 26: 167—76.

Поступила 26.08.2021.

Принята к печати 19.09.2021.



<sup>1</sup>Н. Н. БАГИНСКАЯ, <sup>2</sup>В. И. КОЗЛОВСКИЙ

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Рассмотрены проблемные вопросы диагностики когнитивных нарушений (КН) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями врачами первичного звена амбулаторной помощи. Изложены основные дефиниции и отличительные признаки сосудистых КН, методы объективизации ментального статуса. Особое внимание уделено описанию методики MoCA-теста как наиболее чувствительного и приоритетного инструмента в диагностике недементных сосудистых КН.

Цель публикации — обратить внимание врачей первичного звена на целесообразность более широкого применения в общей врачебной практике Монреальского опросника как объективного инструмента скрининга и мониторинга недементных КН у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Авторы проанализировали данные русскоязычных и зарубежных публикаций последних лет по методам скрининговой оценки КН с использованием стандартных нейропсихологических шкал в объеме 165 библиографических источников с использованием научной электронной библиотеки eLibrary.Ru, базы данных MEDLINE, базы данных систематических обзоров Кокрейновской библиотеки. Период работы над литературой составил 1 мес.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистые когнитивные нарушения, нейропсихологическое тестирование, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE-тест), Монреальский опросник (MoCA-тест).

*The problematic issues of diagnostics of cognitive impairments in patients with cardiovascular diseases by primary care physicians are considered. The main definitions and distinctive features of vascular cognitive impairments, methods of objectifying the mental status are stated. Particular attention is paid to the description of the MoCA-test method as the most sensitive and priority tool in the diagnosis of non-dementia "vascular" cognitive impairments. The objective of the publication is to draw the attention to the advisability of wider application of the Montreal Questionnaire in general medical practice of primary care physicians, as an objective tool for screening and monitoring of non-dementia cognitive impairments in patients with cardiovascular diseases.*

*For creation of this article the authors analysed the data of Russian and foreign languages recent publications about methods of screening assessment of cognitive impairments using the standart neuropsychological scales in scope of 165 bibliographic sources through the scholarlike e-library (eLibrary.ru), database Medline, database of Cochrane library systematic reviews. The period of study was 1 month.*

**Key words:** cognitive impairments, cardiovascular disease, "vascular" cognitive impairments, neuropsychological testing, brief mental status assessment scale (MMSE-test), Montreal questionnaire (MoCA-test).

HEALTHCARE. 2022; 2: 49—58.

**METHODS FOR ASSESSING COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES  
IN GENERAL MEDICAL PRACTICE****N. N. Baginskaya, V. I. Kozlovsky**

О тесной взаимосвязи сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных (ЦВЗ) заболеваний достоверно известно уже многие годы [1]. С ростом заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) (согласно исследованию STEPS, ее распространенность в Республике Беларусь среди лиц в возрасте 18—69 лет составляет 44,9%) и ишемической болезнью сердца наблюдается закономерное увеличение количества пациентов с инсультом и хронической ишемией мозга [2, 3]. Практически у 70% пациентов инсульт развивается на фоне заболевания сердца, а у 94% возникает как осложнение АГ либо иных сосудистых проблем [4].

Своеобразным биомаркером развивающегося неблагоприятия в головном мозге служит когнитивная дисфункция (КДФ), выявление которой позволяет предвидеть развитие цереброваскулярного события и интеллектуально-мнестических расстройств, протекающих длительно бессимптомно на фоне основного ССЗ [5, 6]. Даже мягкий, по сути дела, «скрытый» когнитивный дефицит (роль в семье, обществе, профессии) негативно влияет на жизнедеятельность пациентов, вызывает эмоциональный дистресс, изменяет течение болезни (снижается приверженность к длительному лечению), в результате чего повышается риск цереброваскулярных

катастроф [7]. Присоединение цереброваскулярной недостаточности требует особой осторожности в назначении лекарственных средств (ЛС), в частности антигипертензивных, отчетливое гипотензивное действие которых сопряжено с возможностью развития гипоперфузии головного мозга и усугубления КДФ [8—11]. К сожалению, в настоящее время еще сохраняется стереотип о том, что проблемами когнитивных нарушений (КН) и деменции обязаны заниматься только неврологи и психиатры. В существующих реалиях сам пациент обратится к неврологу, скорее, с жалобами не на нарушение памяти, а, например, на неустойчивость при ходьбе, головные боли, головокружение, а психиатр впервые осмотрит пациента по инициативе его родственников при явных расстройствах поведения и психики. Таким образом, своевременный скрининг/мониторинг КН, особенно при наличии у пациента ССЗ, становится возможным только при проведении его врачами общей практики, врачами-терапевтами первичного звена амбулаторной помощи [12]. Необходимыми условиями для реализации этого являются обязательное внедрение в рутинную терапевтическую практику скрининговых техник по оценке когнитивных функций (с выделением времени для этого) и мотивирование врачей (информирование о том, насколько это значимое диагностическое исследование) для ликвидации бытующего психологического явления «профессионального нигилизма» [13]. Действующие в настоящее время в Республике Беларусь алгоритмы обследования и лечения пациента с ССЗ не уточняют методологию ранней диагностики и мониторинга КН, не предлагают подходы и схемы по индиви-

дуализации лечения в случае их выявления [14, 15]. Таким образом, происходит недооценка значимости своевременного врачебного вмешательства. Также существует проблема отсутствия необходимых знаний и навыков по ранней диагностике КН у врачей первичного звена, тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточное количество времени. Безусловно, взаимосвязь всех факторов делает проблему КДФ достаточно сложной, часто мультидисциплинарной, с отсутствием единых подходов к ранней диагностике и лечению. Недостаток эпидемиологических исследований в Республике Беларусь по проблеме КН при «современном» течении ССЗ (многофакторном, гетерогенном, с множественными изменяющимися патофизиологическими механизмами) провоцирует упущение вопросов ее распространенности, структуры, значимых факторов риска, своевременной диагностики и оптимизации лечения.

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases — DSM-V), к КН относится снижение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких высших мозговых функций: памяти, восприятия (гнозис), речи, праксиса и интеллекта [16, 17]. В зависимости от выраженности выделяют легкие, умеренные и тяжелые КН (таблица) [18].

КН, развивающиеся в рамках ЦВЗ, так называемые сосудистые, считаются основным симптомом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Когнитивная недостаточность неуклонно прогрессирует от I—II стадии ДЭ, при которой отмечаются легкие или умеренные КН, до III,

#### Классификация КН по тяжести (по Н. Н. Яхно, 2006)

Нарушения	Описание
Легкие	Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума, снижение формально остается в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняется от нее незначительно. Обычно отражается в жалобах пациента, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в повседневной жизни
Умеренные	Снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной и со среднестатистической возрастной нормой. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности
Тяжелые	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни: профессиональной или социально-бытовой сфере, а при наиболее тяжелых расстройствах — при самообслуживании. Частичная или полная утрата самостоятельности. Зависимость от посторонней помощи

когда развивается сосудистая деменция [19]. По статистическим данным, у 5—15% пациентов с умеренными КН деменция разовьется уже через 1 год, у 70% пациентов — через 4 года, а через 5 лет деменция может подтвердиться у 100% пациентов с КДФ [20]. В настоящее время сосудистая деменция, так же как и инсульт, рассматривается как осложнение АГ [21].

Отличительными признаками сосудистых КН при нейропсихологическом обследовании являются их обратимость при коррекции основного заболевания (в отличие от нейродегенеративных неуклонно прогрессирующих КН), множественность когнитивной недостаточности (нарушение сразу нескольких когнитивных функций) и дизрегуляторный характер когнитивного дефекта (страдают планирование, организация и контроль деятельности, внимание) [22, 23]. Нарушения памяти обычно умеренно выражены и носят вторичный характер, поражение первичных корковых функций (апраксии, агнозии) встречается редко. Наличие выраженных и прогрессирующих нарушений памяти на текущие события у пациента настораживает в отношении наличия дополнительного нейродегенеративного заболевания — болезни Альцгеймера (БА). Важными клиническими диагностическими признаками БА являются следующие: преобладание забывчивости на текущие события и события недавнего прошлого над нарушениями памяти на отдаленные события и так называемый гиппокампальный тип нарушений памяти. Он характеризуется значительной разницей между отсроченным и непосредственным воспроизведением, неэффективностью помощи при заучивании и подсказок при воспроизведении, большим числом вплетений постороннего материала при воспроизведении. Сосудистые КН обычно сочетаются с аффективными нарушениями (депрессия, тревога, апатия) и широким спектром неврологических симптомов, что нехарактерно для умеренных когнитивных расстройств при БА [24].

До развития деменции наличие КН может быть неочевидным при сборе жалоб и анамнеза. Поэтому наиболее надежным методом объективизации когнитивного статуса является нейропсихологическое тестирование, включающее в себя различные тесты на узнавание образов, запоминание и воспроизведение рисунков, слов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и пр. [25—27]. Индиф-

ферентные параметры нейропсихологического тестирования представляют собой скорректированные по возрасту и уровню образования, национальной и языковой принадлежности результаты выполнения задач, которые прямо пропорциональны среднему и стандартному отклонению нормативных данных здоровых добровольцев. Полученная в результате тестирования информация о когнитивных функциях (КФ) интерпретируется в сочетании с клинической картиной и данными нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга) [28, 29]. Скрининговые когнитивные тесты, исторически используемые в клинике ввиду их краткости, доступности и простоты применения, должны обладать достаточной чувствительностью и специфичностью в идентификации предполагаемого нарушения. Под чувствительностью диагностического теста понимают вероятность того, что пациент субъективно будет определен именно как больной, а под специфичностью, соответственно, вероятность того, что не больные субъекты будут идентифицированы именно как не больные. Клинические границы показателей используемого для скрининга КФ инструмента должны иметь чувствительность, как минимум равную 0,8, а специфичность не менее 0,6, в противном случае пригодность используемого теста подвергается сомнению. Так, например, чувствительными и специфичными в изучении памяти и внимания признаны тест Рея (RAVLT), калифорнийский тест (CVLT-II), шкала памяти Векслера (WMS-IV), тест на местонахождение (LLT-R), а в изучении праксиса и моторных функций — тест Рея — Остеррица (RCFT), тест визуально-моторной интеграции Бира — Буктеница (VMI). В исследовании исполнительных функций (планирование, самооценка, переключение между задачами и ингибирование ответа) применяют тест лондонской башни (TOL), тест построения маршрута (TMT), висконсинский тест сортировки карт (WCST), тест Струпа (ST). Для оценки общего когнитивного снижения интеллекта разработаны малая шкала определения ментального статуса (MMSE), кембриджское когнитивное обследование (CAMCOG-R), Монреальский опросник (MoCA), шкала Векслера для определения интеллекта у взрослых (WAIS-IV) [26].

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) широко используется в мировых исследованиях,

публикуется в методических руководствах, интернет-ресурсах и по праву считается золотым стандартом оценки когнитивного статуса, с которым сравнивают чувствительность и специфичность любой новой когнитивной шкалы. Практика показывает, что, если врач знаком с оценкой КФ, он знает шкалу MMSE. Тем не менее, по мнению С. Carnero-Pardo, MMSE, несмотря на обширные эмпирические данные, имеет значимые недостатки: отсутствие стандартизации, непригодность применения для тестирования неграмотных субъектов, значительное влияние на результаты социально-образовательных переменных, ограниченную эффективность для выявления КН [30]. Так, на неинформативность MMSE при использовании у пациентов с «малыми инсультами» или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) указали в своей работе Р. Soros и соавт., а при анализе гендерных особенностей КН при ТИА М. Н. Трущенко и соавт. отметили лучшую продуктивность MoCA-теста [31, 32]. В исследовании J. M. Ramirez-Moreno и соавт. установлены достаточные чувствительность — 78,4% (95% ДИ (62,8—88,6)) и специфичность — 76,9% (95% ДИ (49,7—91,8)) Монреальского опросника для выявления КН у испанских пациентов в течение 90 сут после «малого инсульта» и ТИА, надежность при применении в качестве метода скрининга в обычной клинической практике [33].

MMSE, применяемая для скрининга, диагностики и даже оценки эффективности лечения деменции при БА, при КН сосудистой этиологии является менее информативной и не может быть методом выбора, так как не способна выявлять легкие и умеренные КН (чувствительность — 18%, специфичность — 100%). Подтверждением этого является точное высказывание профессора, В. В. Захарова (Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней), освещающего проблемы диагностики и лечения КН при старте программы «Диамант»: «...Однако у MMSE есть существенные недостатки: она недостаточно чувствительна к легким и умеренным когнитивным нарушениям и работает на пациентах с деменцией; не содержит так называемых лобных тестов, а при многих заболеваниях, в частности при сосудистых поражениях, в первую очередь страдают именно лобные отделы. По этой причине мето-

дика неплоха для диагностики болезни Альцгеймера, но совершенно не подходит для диагностики легких или умеренных сосудистых когнитивных расстройств» [34].

В своем систематическом обзоре и метаанализе К. К. F. Tsoi и соавт. оценивали диагностическую ценность 9 когнитивных тестов для диагностики мягкого когнитивного нарушения (MCI) с изучением 108 исследований, в которых принимали участие 23 546 человек. В большинстве исследований инструментами когнитивного скрининга были выбраны мини-обследование психического состояния (MMSE) (n=58) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA-тест) (n=35). Диагностическая точность MMSE при обнаружении MCI составила: чувствительность — 0,71 (ДИ 95% (0,66—0,75)), специфичность — 0,74 (ДИ 95% (0,70—0,78)); MoCA в диагностике MCI: чувствительность — 0,83 (95% (0,80—0,86)), специфичность — 0,75 (95% (0,69—0,80)). Авторы рекомендовали применение MoCA-теста как всестороннего теста в скрининге когнитивного снижения, обусловленного ухудшением памяти [35]. Лучшее соответствие MoCA-теста критериям скрининговых тестов для выявления легких КН у пациентов старше 60 лет продемонстрировал метаанализ N. Ciesielska и соавт. В данном исследовании анализ ROC-кривой для MoCA показал, что наилучшее обнаружение MCI может быть достигнуто с точкой отсечения 24/25 (n=9350, чувствительность — 80,48%, специфичность — 81,19%), а для MMSE более важным отсечением было 27/28 (n=882, чувствительность — 66,34%, специфичность — 72,94%) [36]. В своем систематическом обзоре М. А. Abd Razak и соавт. при изучении современной доказательной базы валидности инструментов скрининга для MCI и деменции у пожилых людей на уровне первичной медико-санитарной помощи также сделали вывод о том, что Монреальская когнитивная оценка была предпочтительным инструментом для скрининга MCI (чувствительность — 81—97%, специфичность — 60—86%), тогда как когнитивное исследование Адденбрука (ACE) было лучшим инструментом для скрининга деменции (чувствительность — 79—100%, специфичность — 86%) [37]. MoCA-тест применяли как наиболее влиятельный, широко используемый с хорошей чувствительностью инструмент когнитивной оценки в исследовании

Q. Huang и соавт., он показал многообещающий потенциал в качестве биомаркеров для перехода от амнестического легкого когнитивного нарушения (aMCI) к БА (3D-рcASL — трехмерная псевдонепрерывная артериальная спин-меточная МР-томография) и SWI-режима (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) [38].

MoCA-тест является усовершенствованной версией MMSE, более чувствительной к мягким и умеренным формам когнитивного дефицита (чувствительность — 90%, специфичность — 87%) [39, 40]. Многие его задания повторяют MMSE, но в дополнение включены «лобные» тесты, что расширяет спектр выявляемых дисфункций, делая его чуть более сложным для выполнения, но, соответственно, более чувствительным. В 2013 г., согласно обзору Канадской академии гериатрической психиатрии (CAGP), MMSE не являлась наиболее часто используемым тестом, а MoCA-тест был признан оптимальным, приобретающим все большее значение инструментом когнитивного скрининга [41]. MoCA-тест помогает в течение 10—15 мин оценить различные когнитивные сферы: соединение цифр и букв, зрительно-пространственные навыки (куб, циферблат), название, память, внимание, повторение фразы, беглость речи, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение, ориентация (рисунк). Монреальская шкала оценки когнитивных функций признана удобной и понятной в применении для врачей любой специальности, с интересом воспринимается пациентами. Трактовка шкалы учитывает эффект уровня образования, что повышает ее валидность. Авторы одобрили версии шкалы более чем на 50 языках (сайт [mocatest.org](http://mocatest.org)), разработаны вариант шкалы для слабовидящих пациентов (MoCA-Blind) и краткая форма SF-MoCA (Short Form), включающая только вопросы на ориентировку, отсроченное воспроизведение и серийное вычитание, что делает ее более подходящей для широкого применения во врачебной практике для диагностики деменции. По мнению Z. Nasrredin, «умеренный когнитивный дефицит (менее 26 баллов по MoCA) требует более детального клинического и нейропсихологического обследования». С. Louis рекомендует определять когнитивный дефицит как умеренный начиная с 23 баллов. Такой же точки зрения придерживаются N. Carson и соавт.,

проводившие ревизию критериев применения Монреальского опросника MoCA [42]. Авторы установили, что «пограничное значение теста MoCA, составляющее 23, а не предложенное ранее значение 26, снижает частоту ложноположительных результатов и имеет более надежные диагностические ценность и точность. Именно этими значениями следует руководствоваться при отборе пациентов в клинические исследования и оценке их когнитивных способностей на фоне терапевтического вмешательства при использовании тестов MoCA».

Включение MoCA-теста в ряд российских научных исследований убеждает в необходимости его более широкого использования в общей врачебной практике как объективного инструмента когнитивного скрининга и мониторинга. Так, в мультицентровом исследовании «ФУЭТЭ» при помощи MoCA-теста контролировали эффективность проводимого лечения недементных КН у пациентов с АГ и церебральным атеросклерозом [43]. В наблюдательной программе «ДИАМАНТ» по изучению применения ЛС «Диваза» у амбулаторных пациентов с КН на фоне хронической ишемии головного мозга (координатор — профессор В. А. Парфенов) MoCA-тест был отмечен «как самый объективный критерий эффективности перфузии головного мозга» [34]. Монреальский опросник успешно работал и в общероссийской открытой сравнительной многоцентровой наблюдательной 6-месячной программе «КАМЕЛИЯ» (150 пациентов из 30 городов России) по оценке эффективности ЛС «Меморель» и общепринятых схем лечения КН у пациентов с умеренными КН и деменцией легкой степени тяжести сосудистого (сосудистая деменция), нейродегенеративного (БА) или смешанного генеза [44]. В исследовании «ЭДЕЛЬВЕЙС» при помощи Монреальской шкалы оценивали эффективность и безопасность длительного приема винпоцетина («Кавинтон Комфорте») в лечении головкружения у пациентов с хронической ишемией головного мозга [45]. Л. А. Добрынина и соавт. в своей работе имели цель уточнить тяжесть и структуру КН и их связь с сосудистыми факторами риска при церебральной микроангиопатии (ЦМА), диагностированной по критериям STRIVE. В 2013 г. были приняты международные стандарты MPT-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE), направленные на стандартизацию исследований при



Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что результаты Кокрейновского обзора не поддерживают использование MMSE для выявления пациентов с мягким КН, у которых может развиваться деменция (I. Arevalo-Rodriguez [48]), но Creavin и соавт. заявили, что его можно использовать для поддержки диагностики деменции при первичной помощи (Creavin, 2016). MoCA-тест был в состоянии правильно идентифицировать деменцию в 94% случаев во всех условиях, но был ограничен высоким уровнем ложноположительных диагнозов. Кроме того, доказательства, подтверждающие использование Монреальской шкалы, были получены только в условиях вторичной медицинской помощи, что ограничивает обобщенность этих результатов для первичной медицинской помощи. Обзор Монреальского опросника не обнаружил исследований, оценивающих точность теста в первичной медицинской помощи (см. <http://dta.cochrane.org/reviews-and-protocols-crg>).

Таким образом, раннее выявление КН как одного из ведущих проявлений сосудистых поражений головного мозга возможно только при целенаправленном нейропсихологическом тестировании. Существующая в клинической практике проблема поздней диагностики церебрального поражения при ССЗ обусловлена отсутствием единых подходов и широкого применения методов, объективизирующих КН. Учитывая нарабатанный опыт, в том числе зарубежный, представляется целесообразным более широкое применение в общеврачебной практике Монреальского опросника как объективного инструмента скрининга и мониторинга недементных сосудистых КН. Важной задачей является проведение дальнейших исследований по адаптации MoCA-теста с обязательной валидацией специфичности и чувствительности у пациентов с ССЗ.

#### Контактная информация:

Багинская Наталья Николаевна — зам. директора по организационно-методической работе и оценке качества медицинской помощи. РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Ул. Ильича, 290, 246000, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 38-95-20.

#### Участие авторов:

Концепция: Н. Н. Б.  
Написание текста: Н. Н. Б.  
Редактирование текста: В. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Santos C. Y., Snyder P. J., Wu W. C. et al. Pathophysiological relationship between Alzheimer's disease,

cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017; 7(1): 69—87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005.

2. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016: материалы реферата Европейского регионального бюро ВОЗ. Минск; 2017.

3. Оганов Р. Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность. *Здравоохранение*. 2012; 9: 60—7.

4. Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(6): 50—5.

5. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Медведев Р. Б. и др. Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия*. 2018; 12(2): 64—73. doi: 10.18454/ASY.2018.2.14184.

6. Прохорова А., Толибова Н., Газиева Ш., Машарипов И. Оценка когнитивных функций у больных с сосудистой коморбидностью. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2016; 1: 115—8.

7. Коваленко Е. А., Боголепова А. Н. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2): 63—7.

8. Осипов Е. В., Гельпей М. А., Батюшин М. М. и др. Изучение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 8(2): 254—8.

9. Ушакова С. Е., Александров М. В., Будникова Н. В., Линьков В. В. К проблеме когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. *Лечебное дело*. 2016; 1: 8—18.

10. McLeod K. J., Jain T. Postural Hypotension and Cognitive Function in Older Adults. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2017; 3: 2333721417733216. Published online 2017 Sep 25. doi: 10.1177/233372 1417733216.

11. Остроумова О. Д., Ших Е. В., Реброва Е. В. Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(1): 109—16.

12. Терновая Е. С., Волель Б. А., Трошина Д. В. и др. Персонализированный подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (на модели артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности). *Российский кардиологический журнал*. 2017; 7(147): 152—61.

13. Гантман М. В. Выявление деменции на амбулаторном приеме пожилых. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016; 3: 4—8.

14. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением (Приложение 1 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59). 174 с.

15. О совершенствовании работы по оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.10.2018 № 1000). 31 с.

16. *Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (пятый пересмотр)*. Арлингтон: Американская психиатрическая ассоциация. 2013. Режим доступа: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>.
17. Вахнина Н. В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 74—9.
18. Журавлева К. С., Куташов В. А. Когнитивные нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией в практике врача-невролога. *Центральный научный вестник*. 2016; 1(4): 13—7.
19. Головачева В. А., Захаров В. В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 3: 6—12.
20. Левин О. С. *Диагностика и лечение деменции в клинической практике*. Москва: МЕДпрессинформ; 2009. 255 с.
21. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. От имени экспертов. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии*. 2019; 16(1): 6—31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
22. Sachdev P., Kalaria R. O'Brien J. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. *Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement*. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014; 28: 206—18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
23. Захаров В. В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 25: 8—17.
24. Чеботарева Л. Л., Глоба М. В., Сулий Л. Н., Червиц Г. К. Клинико-нейрофизиологическая оценка когнитивных функций в динамике лечения пациентов с хронической ишемией мозга. *Украинский неврологический журнал*. 2016; 2(39): 43—9.
25. Качева О. Н., Чердак М. А., Мхитарян Э. А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *РМЖ*. 2017; 25(25): 1880—3.
26. Соловьева А. П., Горячев Д. В., Архипов В. В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8(4): 218—30.
27. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. *Методические рекомендации для врачей различных специальностей*. Самара: Самарский государственный медицинский университет; 2014. 34 с.
28. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Позитронно-эмиссионная томография и электроэнцефалография: современная диагностика и коррекция когнитивных нарушений. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(2): 7—12.
29. Никитин О. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. и др. Гибридные и комбинированные методы нейровизуализации. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19(11): 200—8.
30. Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia*. 2014; 29(8): 473—81. doi: 10.1016/j.nrl.2013.07.003.
31. Soros P., Harnadek M., Blake T. et al. Executive dysfunction in patients with transient ischemic attack and minor stroke. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354(1—2): 17—20. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.022.
32. Трущенко М. Н., Ничипуренко Н. И., Новицкая Т. А. Оценка когнитивных нарушений у пациентов с транзиторными ишемическими атаками с применением нейропсихологических методик. *Молодежь в науке — 2018*. 2019; 366—71.
33. Ramirez-Moreno J. M., Bartolome Alberca S., Munoz Vega P., Guerrero Barona E. J. Detection of cognitive impairment with the Montreal Cognitive Evaluation in Spanish patients with minor stroke or transient ischemic attack. *Neurologia*. 2019; pii: S0213—4853 (19) 30002—7. doi: 10.1016/j.nrl.2018.11.001.
34. Парфенов В. А. «ДИАМАНТ». Старт наблюдательной программы по эффективности терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга и когнитивными расстройствами. *РМЖ*. 2016; 24: 1664—8.
35. Tsoi K. K. F., Chan J. Y. C., Hirai H. W. et al. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(9): 807.e17—807.e29. doi: 10.1016/j.jamda.2017.05.016.
36. Ciesielska N., Sokolowski R., Mazur E. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) better than the Mini-Mental State Exam (MMSE) for detecting mild cognitive impairment (MCI) among people over 60? *Meta-analysis*. *Psychiatry Pol.* 2016; 50(5): 1039—52. doi: 10.12740/PP/45368.
37. Abd Razak M. A., Ahmad N. A., Chan Y.Y. et al. Validity of screening tools for dementia and mild cognitive impairment among the elderly in primary health care: a systematic review. *Public Health*. [https://z5h64q92x9.net/proxy\\_u/en-ru.ru/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308266882019](https://z5h64q92x9.net/proxy_u/en-ru.ru/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308266882019); 169: 84—92. doi: 10.1016/j.puhe.2019.01.001.
38. Huang Q., Cao X., Chai X. et al. Three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and susceptibility-weighted imaging associated with clinical progression in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. [https://z5h64q92x9.net/proxy\\_u/ru-en.ru/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/311697282019](https://z5h64q92x9.net/proxy_u/ru-en.ru/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/311697282019); 98 (23): e15972. doi: 10.1097/MD.00000000000015972.
39. Hwang A. B., Boes S., Nyffeler T., Schuepfer G. Validity of screening instruments for the detection of dementia and mild cognitive impairment in hospital inpatients: A systematic review of diagnostic accuracy studies. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219569> (accessed 25 July 2019).
40. Freitas S., Simoes M. R., Alves L., Santana I. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 2013; 27(1): 37—43. doi: 10.1097/WAD.Ob013e3182420bfe.
41. Ismail Z., Mulsant B. H., Herrmann N. et al. Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments. *Can. Geriatr J.* 2013; 16(2): 54—60. doi: 10.5770/cgj.16.81.
42. Carson N., Leach L., Murphy K. J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018; 33(2): 379—88. Available at: <https://doi.org/10.1002/gps.4756>.
43. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Страчунская Е. Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. *Неврологический журнал*. 2012; 4: 49—55.



44. Азимова Ю. Э., Табеева Г. Р. «КАМЕЛИЯ». Эффективность препарата Меморель и общепринятых схем лечения когнитивных нарушений: результаты общероссийской открытой сравнительной многоцентровой наблюдательной 6-месячной программы. *Лечебное дело*. 2016; 4: 57—63.

45. Самарцев И. Н., Живолупов С. А., Бутакова Ю. С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(1): 36—47.

46. Добрынина Л. А., Гаджиева З. Ш., Калашникова Л. А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы неврологии*. 2018; 12(4): 5—15.

47. Железных Е. А., Данилогорская Ю. А., Привалова Е. В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2016; 56(3): 19—24.

48. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque I. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)*. *Cochrane Library*; 2015. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2.

## REFERENCES

1. Santos C. Y., Snyder P. J., Wu W. C. et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017; 7(1): 69—87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005.
2. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus. STEPS 2016: Based on the WHO Regional Office for Europe abstract. Minsk; 2017. [(in Russian)]
3. Oganov R. G. Preventive cardiology: hopes and reality. *Zdravookhranenie*. 2012; 9: 60—7. [(in Russian)]
4. Rumyantseva S. A., Oganov R. G., Silina E. V. i dr. Modern concepts of treatment of patients with vascular comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11(6): 50—5. [(in Russian)]
5. Fokin V. F., Ponomareva N. V., Medvedev R. B. i dr. Asymmetric influence of age on the cognitive functions of men and women with discirculatory encephalopathy. *Asimetriya*. 2018; 12(2): 64—73. doi: 10.18454/ASY.2018.2.14184. [(in Russian)]
6. Prokhorova A., Tolibova N., Gazieva Sh., Masharipov I. Assessment of cognitive functions in patients with vascular comorbidity. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2016; 1: 115—8. [(in Russian)]
7. Kovalenko E. A., Bogolepova A. N. Cognitive impairments preceding stroke and their impact on adherence to therapy. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika*. 2018; 10(2): 63—7. [(in Russian)]
8. Osipov E. V., Gelpoy M. A., Batyushin M. M. i dr. Study of the severity of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh*

*i fundamentalnykh issledovaniy*. 2015; 8(2): 254—8. [(in Russian)]

9. Ushakova S. E., Alexandrov M. V., Budnikova N. V., Linkov V. V. On the problem of cognitive disorders in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Lechebnoye delo*. 2016; 1: 8—18. [(in Russian)]

10. McLeod K. J., Jain T. Postural Hypotension and Cognitive Function in Older Adults. *Gerontol. Geriatr. Med*. 2017; 3: 2333721417733216. Published online 2017 Sep 25. doi: 10.1177/233372 1417733216.

11. Ostroumova O. D., Shikh E. V., Rebrova E. V. Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for the development of cognitive impairments. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11(1): 109—16. [(in Russian)]

12. Ternovaya E. S., Volel B. A., Troshina D. V. i dr. Personalized approach to treatment and rehabilitation measures in patients with cardiovascular diseases (on the model of arterial hypertension and chronic heart failure). *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017; 7(147): 152—61. [(in Russian)]

13. Gantman M. V. Revealing dementia in the outpatient admission of the elderly. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2016; 3: 4—8. [(in Russian)]

14. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of diseases characterized by high blood pressure (Appendix 1 to the decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 06.06.2017 № 59). 174 s.

15. On improving the work on the provision of medical care to patients with arterial hypertension (Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 08.10.2018 № 1000). 31 s.

16. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth revision)*. Arlington: American Psychiatric Association. 2013. Rezhim dostupa: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>.

17. Vakhnina N. V. Vascular cognitive impairments. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika*. 2014; 1: 74—9. [(in Russian)]

18. Zhuravleva K. S., Kutashov V. A. Cognitive impairments in patients with discirculatory encephalopathy in the practice of a neurologist. *Tsentralnyy nauchnyy vestnik*. 2016; 1(4): 13—7. [(in Russian)]

19. Golovacheva V. A., Zakharov V. V. Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika*. 2015; 3: 6—12. [(in Russian)]

20. Levin O.S. *Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpressinform; 2009. 255 s. [(in Russian)]

21. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. On behalf of the experts. *Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16(1): 6—31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [(in Russian)]

22. Sachdev P., Kalaria R. O'Brien J. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular Cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2014; 28: 206—18. doi: 10.1097/WAD.000000000000034.

23. Zakharov V. V. Differential diagnosis of cognitive impairments. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016; 25: 8—17. [(in Russian)]

24. Chebotareva L. L., Globa M. V., Suliy L. N., Chervits G. K. *Clinical and neurophysiological assessment of cognitive*

- functions in the dynamics of treatment of patients with chronic cerebral ischemia. *Ukrainskiy nevrologicheskiy zhurnal*. 2016; 2(39): 43—9. [(in Russian)]
25. Tkacheva O. N., Cherdak M. A., Mkhitarian E. A. Examination of patients with cognitive impairments. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25(25): 1880—3. [(in Russian)]
26. Solovieva A. P., Goryachev D. V., Arkhipov V. V. Criteria for assessing cognitive impairments in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2018; 8(4): 218—30. [(in Russian)]
27. Romanov D. V., Romanchuk N. P. Early diagnosis of cognitive impairments. Methodical recommendations for doctors of various specialties. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2014. 34 s. [(in Russian)]
28. Romanchuk N. P., Pyatin V. F., Volobuev A. N. Positron emission tomography and electroencephalography: modern diagnostics and correction of cognitive impairments. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy vestnik «Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke»*. 2016; 18(2): 7—12. [(in Russian)]
29. Nikitin O. L., Pyatin V. F., Romanchuk N. P. i dr. Hybrid and combined methods of neuroimaging. *Zhurnal nauchnykh statey «Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke»*. 2017; 19(11): 200—8. [(in Russian)]
30. Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia*. 2014; 29(8): 473—81. doi: 10.1016/j.nrl.2013.07.003.
31. Soros P., Harnadek M., Blake T. et al. Executive dysfunction in patients with transient ischemic attack and minor stroke. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354(1—2): 17—20. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.022.
32. Truschenko M. N., Nichipurenko N. I., Novitskaya T. A. Assessment of cognitive impairments in patients with transient ischemic attacks using neuropsychological techniques. *Molodezh v nauke — 2018*. 2019; 366—71. [(in Russian)]
33. Ramirez-Moreno J. M., Bartolome Alberca S., Munoz Vega P., Guerrero Barona E. J. Detection of cognitive impairment with the Montreal Cognitive Evaluation in Spanish patients with minor stroke or transient ischemic attack. *Neurologia*. 2019; pii: S0213—4853 (19) 30002—7. doi: 10.1016/j.nrl. 2018.11.001.
34. Parfenov V. A. «DIAMOND». The start of an observational program on the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia and cognitive disorders. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24: 1664—8. [(in Russian)]
35. Tsoi K. K. F, Chan J. Y. C., Hirai H. W. et al. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18(9): 807.e17—807.e29. doi: 10.1016/j.jamda.2017.05.016.
36. Ciesielska N., Sokolowski R., Mazur E. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) better than the Mini-Mental State Exam (MMSE) for detecting mild cognitive impairment (MCI) among people over 60? Meta-analysis. *Psychiatry Pol*. 2016; 50(5): 1039—52. doi: 10.12740/PP/45368.
37. Abd Razak M. A., Ahmad N. A., Chan Y. Y. et al. Validity of screening tools for dementia and mild cognitive impairment among the elderly in primary health care: a systematic review. *Public Health*. 2019; 169: 84—92. doi: 10.1016/j.puhe.2019.01.001.
38. Huang Q., Cao X., Chai X. et al. Three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and susceptibility-weighted imaging associated with clinical progression in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2019; 98 (23): e15972. doi: 10.1097/MD.00000000000015972.
39. Hwang A. B., Boes S., Nyffeler T., Schuepfer G. Validity of screening instruments for the detection of dementia and mild cognitive impairment in hospital inpatients: A systematic review of diagnostic accuracy studies. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219569> (accessed 25 July 2019).
40. Freitas S., Simoes M. R., Alves L., Santana I. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2013; 27(1): 37—43. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe.
41. Ismail Z., Mulsant B. H., Herrmann N. et al. Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments. *Can. Geriatr J*. 2013; 16(2): 54—60. doi: 10.5770/cgj.16.81.
42. Carson N., Leach L., Murphy K. J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2018; 33(2): 379—88. Available at: <https://doi.org/10.1002/gps.4756>.
43. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Strachunskaya E. Ya. i dr. Treatment of non-demented cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 49—55. [(in Russian)]
44. Azimova Yu. E., Tabeeva G. R. «CAMELIA». The effectiveness of the drug Memorel and generally accepted treatment regimens for cognitive impairments: the results of the all-Russian open comparative multicenter observational 6-month program. *Lechebnoye delo*. 2016; 4: 57—63. [(in Russian)]
45. Samartsev I. N., Zhivolupov S. A., Butakova Yu. S. i dr. The effectiveness of long-term administration of vinpocetine in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). *Nevrologiya. neyropsikhiatriya. psikhosomatika*. 2019; 11(1): 36—47. [(in Russian)]
46. Dobrynina L. A., Gadzhieva Z. Sh., Kalashnikova L. A. i dr. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annaly nevrologii*. 2018; 12(4): 5—15. [(in Russian)]
47. Zheleznykh E. A., Danilogorskaya Yu. A., Privalova E. V. i dr. The effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on the morphofunctional parameters of the heart, small and medium-sized vessels and cognitive function in patients with essential hypertension. *Kardiologiya*. 2016; 56(3): 19—24. [(in Russian)]
48. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque I. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Library*; 2015. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2.

Поступила 31.03.2021.

Принята к печати 22.11.20221.



<sup>1</sup>В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА, <sup>2</sup>В. Г. МАРМЫШ, <sup>2</sup>И. Э. ГУЛЯЙ

## ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ И ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ГЛАЗА ПРИ УВЕИТЕ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Установить эффективность действия парентерального введения ацетилцистеина (АЦЦ) и дексаметазона в виде их монотерапии и сочетанного применения на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты в тканях глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом (ЭИУ).

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз). Из них 5 здоровых кроликов были взяты для контроля биохимических показателей. У 40 кроликов моделировали ЭИУ. Животные были разделены на 8 групп (по 5 животных в каждой). Первые 4 группы получали соответственно ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ, дексаметазона или сочетания АЦЦ и дексаметазона в течение 3 сут, после чего были выведены из эксперимента. Оставшиеся 4 группы получали идентичную терапию в течение 7 сут, после чего были выведены из эксперимента. В последующем в тканях глаз кроликов определяли показатели ПОЛ (диеновые конъюгаты, триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, окисленный глутатион и их соотношение, активность супероксиддисмутазы, каталазы, общая антиокислительная активность).

**Результаты.** ЭИУ у кроликов сопровождался достоверным увеличением продуктов ПОЛ в тканях глаза, прогрессирующим истощением и декомпенсацией местных антиоксидантных систем защиты, значительным снижением уровня восстановленного глутатиона. Парентеральное применение АЦЦ оказывает выраженный антиоксидантный эффект на ткани глаз кроликов с ЭИУ. Комбинированная терапия АЦЦ и дексаметазоном выявила их синергидный антиокислительный и противовоспалительный эффект.

**Заключение.** ЭИУ у кроликов сопровождается прогрессирующим истощением антиоксидантных систем защиты, значительным снижением уровня восстановленного глутатиона в тканях глаз. АЦЦ оказывает выраженное антиоксидантное действие и восполняет уровень глутатиона в тканях глаз кроликов с ЭИУ. Комбинированная терапия АЦЦ и дексаметазоном выявила синергизм их действия. Таким образом, АЦЦ может быть рекомендован для применения в комплексной терапии увеитов.

**Ключевые слова:** ацетилцистеин, увеит, дексаметазон, перекисное окисление липидов, глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза, общая антиокислительная активность.

**Objective.** To reveal the impact of acetylcysteine (NAC) and dexamethasone parenteral administration in the form of their monotherapy and combined application on the indicators of lipid peroxygeneration processes (LPO) and antioxidant defense system in the eye tissues of the rabbits with experimental immunogenic uveitis (EIU).

**Materials and methods.** The experimental study was carried out on 45 rabbits (90 eyes). 5 healthy rabbits served as a control group for biochemical parameters. EIU was simulated in 40 rabbits. Experimental animals were divided into 8 groups (5 animals each). The first 4 groups received, respectively, daily intramuscular injections of placebo, NAC, dexamethasone or combination of NAC and dexamethasone for 3 days, after that they were excided from the experiment. The remaining 4 groups received identical therapy for 7 days, after that they were excided from the experiment. Subsequently, LPO parameters (diene conjugates, triene conjugates, malondialdehyde) and antioxidant protection system (reduced glutathione, oxidized glutathione and their ratio, superoxide dismutase, catalase and total antioxidant activity) were evaluated in the eye tissues of the rabbits.

**Results.** EIU in the rabbits was accompanied by a significant elevation of lipid peroxidation products in the eye tissues, progressive depletion and decompensation of local antioxidant defense systems, and a significant decrease in the level of reduced glutathione in the eye tissues. NAC parenteral administration resulted in a distinct antioxidant effect on the eye tissues in the rabbits with EIU. Combined NAC and dexamethasone therapy revealed their synergistic antioxidant and anti-inflammatory effect.

**Conclusion.** EIU in rabbits is accompanied by a progressive decompensation of antioxidant defense systems and a significant decrease of reduced glutathione in the eye tissues. NAC has a pronounced antioxidant effect on eye tissues in rabbits with EIU. Combined therapy with NAC and dexamethasone revealed their synergistic action. Thus, NAC can be recommended for use in the complex therapy of uveitis.

**Key words:** acetylcysteine, uveitis, dexamethasone, lipid peroxygeneration, glutathione, superoxide dismutase, catalase, total antioxidant activity.

HEALTHCARE. 2022; 2: 59—67.

**IMPACT OF ACETYLCYSTEINE AND DEXAMETHASONE ON THE ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN THE EYE TISSUES WITH UVEITIS**

V. L. Krasilnikova, V. G. Marmysh, I. E. Gulyai

Увеиты на современном этапе представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широкой распространенностью заболевания, тяжелым рецидивирующим течением и инвалидизирующим эффектом у трудоспособной части населения [1]. Эта патология ассоциируется с широко распространенными в настоящее время заболеваниями иммунологического характера (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) [2].

По данным источников литературы, удельный вес увеитов неустановленной этиологии достигает 70%, в связи с этим существенно возрастает роль патогенетической терапии, одним из основных препаратов которой является дексаметазон, относящийся к группе глюкокортикостероидов [1—3]. Однако, обладая выраженным противовоспалительным действием, глюкокортикостероиды имеют целый ряд существенных побочных эффектов локального (катаракта, глаукома и др.) и системного (артериальная гипертензия, диабет, остеопороз, активация герпесвирусных инфекций и др.) характера [4]. Поэтому поиск путей повышения эффективности лечения увеитов остается одной из важнейших проблем современной офтальмологии.

Существует все больше доказательств, подтверждающих ведущую роль окислительного стресса в генезе увеитов независимо от этиологического фактора. Окислительный стресс через активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) активирует транскрипционные факторы (NF-κB, AP-1), которые запускают воспалительный процесс в глазу через экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, α-ФНО), хемокинов, факторов роста, индуцибельной NO-синтазы, циклооксигеназы-2 [5]. Образовавшиеся маркеры воспаления усиливают активность окислительного стресса, запуская порочный круг нерегулируемого воспалительного процесса. Кроме того, процессы свободнорадикального окисления приводят к повреждению клеточных мембран и запускают перекисное окисление липидов (ПОЛ) [5, 6].

Ключевую роль в антиоксидантной защите глаза играет глутатионовая система, в состав

которой входит сам глутатион и глутатионзависимые ферменты. Глутатион является основным эндогенным антиоксидантом, занимающим центральное место в антирадикальной, антиперекисной защите клетки, и выступает в роли одной из ведущих детерминант клеточного редокс-гомеостаза [5, 7].

Установлено, что при увеитах, вне зависимости от этиологического фактора, окислительный стресс приводит к снижению внутриклеточного пула глутатиона, что значительно осложняет функционирование клеток, вплоть до развития апоптоза [5, 8, 9].

Учитывая, что окислительный стресс является важнейшим патогенетическим фактором развития увеита и сопровождается истощением эндогенных запасов антиоксидантов, особенно восстановленного глутатиона, включение антиоксидантных препаратов в комплексную терапию увеитов позволит в значительной степени повысить эффективность проводимого лечения данной патологии [8, 10, 11].

Запас глутатиона в организме не может пополняться извне, так как мембраны клеток плохо проницаемы для него. Потребность в глутатионе клетки обеспечивается путем его внутриклеточного синтеза из трех аминокислот: глутамата, L-цистеина, глицина. Лимитирующим звеном, ограничивающим синтез глутатиона, является L-цистеин, восполнение дефицита которого напрямую невозможно [7, 12]. Анализ научных данных свидетельствует о том, что наиболее эффективным препаратом для этого является производное L-цистеина — N-ацетилцистеин (ацетилцистеин (АЦЦ)). АЦЦ является прямым антиоксидантом, так как нейтрализует АФК и АФА благодаря своей активной тиольной группе цистеина. Непрямое антиокислительное действие АЦЦ реализуется путем восполнения внутриклеточного пула глутатиона [10—12].

Следует подчеркнуть, что АЦЦ обладает антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием благодаря своей биологической активности, биодоступности, а также способности непосредственно влиять на внутриклеточные метаболические процессы и редокс-систему глутатиона, модулировать

активность ключевых транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B, AP-1, Nrf2) [10, 11, 13].

Однако в литературе нет сведений о парентеральном применении АЦЦ для коррекции окислительного стресса в тканях глаза при увеите. Исходя из вышеизложенного, представляло интерес выявить особенности протекания воспалительного процесса, состояние антиоксидантного потенциала глаз кроликов, а также изучить влияние и сравнить эффективность действия АЦЦ, дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного парентерального применения при окислительном стрессе в тканях глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом (ЭИУ).

Цель исследования — установить эффективность действия парентерального введения АЦЦ и дексаметазона в виде их монотерапии и сочетанного применения на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты в тканях глаз кроликов с ЭИУ.

### Материал и методы

Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, требованиями национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных. Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз) мужского пола, породы шиншилла, массой 2,5—3,0 кг. Животные были разделены на 9 групп (по 5 кроликов в каждой). Для контроля биохимических показателей взяты 5 здоровых кроликов (интактные). У остальных животных (40 кроликов) воспроизводили ЭИУ путем двукратного введения нормальной лошадиной сыворотки: первую дозу (5 мл) вводили подкожно с целью сенсibilизации, вторую (0,07 мл) — интравитреально в оба глаза на 9-е сутки после первой [14].

Животные с развившимся увеитом были разделены на 8 групп (по 5 животных в каждой). Первые 4 группы — Контроль-1 (К-1), Опыт-1 (О-1), Контроль-3 (К-3), Опыт-3 (О-3) — получали соответственно ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ (40 мг/кг), дексаметазона (2 мг/кг) и их сочетания (АЦЦ 40 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг) в течение 3 сут, после чего были выведены из эксперимента [15, 16]. Оставшиеся 4 группы — Контроль-2 (К-2), Опыт-2

(О-2), Контроль-4 (К-4), Опыт-4 (О-4) — получили идентичную терапию в течение 7 сут, после чего были выведены из эксперимента. Следует отметить, что в группах с комбинированной терапией (О-3, О-4) дозировка дексаметазона была снижена на 50% (1 мг/кг) по сравнению с группами, получавшими монотерапию дексаметазоном (2 мг/кг), с целью выяснения наличия синергизма фармакологического действия вышеуказанных препаратов и перспективности уменьшения терапевтической дозы глюкокортикоидов.

Сразу после вывода животных из эксперимента выполняли энуклеацию глазных яблок, разделение глазных яблок на передний и задний сегменты по линии экватора с последующим определением показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в тканях переднего сегмента глаза — гомогенатах.

Уровень активности свободнорадикальных процессов и ПОЛ, состояние системы антиоксидантной защиты в тканях глаза оценивали путем определения содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), малонового диальдегида (МДА), концентрации восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG) и их соотношения (GSH/GSSG), активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также общей антиокислительной активности (ОАА) в тканях глаз на 3-и и 7-е сутки эксперимента.

ДК и ТК в тканях определяли по методу, описанному В. С. Камышниковым [17], концентрацию выражали в мкмоль/г ткани. Уровень МДА определяли на спектрофотометре PV1251С («СОЛАР», Беларусь) с последующим расчетом по формуле [17], концентрацию выражали в мкмоль/г ткани. Для определения активности каталазы в гомогенатах использовали метод М. А. Королюк [18]. Активность СОД оценивали по степени ингибирования скорости реакции аутоокисления адреналина в присутствии исследуемого препарата относительно контрольной пробы и выражали в условных единицах на 1 мг белка для гомогенатов. За 1 условную единицу принимали 1% ингибирования [19]. Содержание GSH изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [20] и выражали в мкмоль/г ткани. Содержание GSSG определяли спектрофлуориметрическим методом и выражали в мкмоль/г ткани [21]. ОАА измеряли по методу Г. И. Клебанова и выражали в % [22].

Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических методов статистического анализа.

### Результаты и обсуждение

После интравитреального введения разрешающей дозы антигена у кроликов, получавших плацебо (К-1, К-2), развивался иммунный воспалительный процесс в глазу, который протекал как острое экссудативное воспаление увеального тракта и сопровождался достоверным прогрессирующим ростом уровней продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА) в тканях глаза, а также снижением активности и истощением эндогенных антиоксидантов (GSH, каталазы, СОД), снижением ОАА тканей глаза на 3-и и 7-е сутки по сравнению с группой интактных животных (табл. 1). Результаты эксперимента говорят о развитии в тканях глаза кроликов с ЭИУ окислительного стресса с декомпенсацией антиоксидантной системы, что согласуется с выводами других исследователей [5, 8].

Экспериментальные данные (табл. 2) свидетельствуют о том, что ежедневное введение АЦЦ (40 мг/кг) позволило достоверно, по сравнению с контрольными группами (К-1, К-2), уже на ранних сроках (3-и сутки) воспалительного процесса (О-1), а также в течение последую-

щих 7 сут (О-2) эффективно снизить выраженность окислительного стресса и повысить антиоксидантный потенциал в тканях глаза. Это проявлялось достоверным снижением на 3-и и 7-е сутки концентрации продуктов ПОЛ (МДА в 2 и 4,6 раза соответственно), повышением ОАА в 1,2 и 2,2 раза соответственно, ростом активности СОД на 7-е сутки в 3,4 раза, каталазы — на 3-и сутки в 1,4 раза, на 7-е сутки — в 2,1 раза. Введение АЦЦ животным с ЭИУ обеспечило восполнение в тканях глаза истощенных резервов GSH, о чем свидетельствует достоверное увеличение его концентрации в 1,4 и 1,9 раза, снижение уровня его окисленной формы (GSSG) в 1,1 и 1,3 раза, повышение параметров соотношения GSH/GSSG в 1,5 и 2,4 раза на 3-и и 7-е сутки соответственно. Выявленное в ходе проведенного исследования влияние АЦЦ на прооксидантно/антиоксидантное состояние в тканях глаза объективно отражает выраженное антиоксидантное действие данного препарата.

Согласно данным литературы, свое плеiotропное терапевтическое действие АЦЦ реализует через восполнение внутриклеточного пула GSH, непосредственную нейтрализацию АФК ( $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  и др.), АФА ( $\text{ONOO}^-$  и др.), гипогалогеновых кислот ( $\text{HOCl}$  и др.), угнетение провоспалительных факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1) и стимуляцию антиоксидантных (Nrf2-ARE

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в тканях переднего сегмента глаз интактных кроликов и кроликов с ЭИУ без лечения в разные сроки**

Показатель	Группа		
	интактные	К-1, ЭИУ 3 сут (плацебо)*	К-2, ЭИУ 7 сут (плацебо)*
ДК, мкмоль/г	8,08 [7,68; 8,71]	19,07 [18,61; 20,51]	26,24 [25,42; 26,78]
ТК, мкмоль/г	6,45 [5,99; 7,02]	12,58 [11,94; 12,91]	15,9 [15,64; 16,23]
МДА, мкмоль/г	1,01 [0,96; 1,12]	13,09 [12,99; 14,09]	17,33 [16,91; 17,65]
Каталаза, нмоль $\text{H}_2\text{O}_2$ /мин/мг белка	16,95 [16,77; 17,62]	10,13 [9,78; 10,95]	7,51 [6,95; 7,89]
ОАА, %	40,5 [39; 43]	33 [32; 33]	20 [19; 21]
GSH, мкмоль/г	49,89 [49,11; 50,67]	32,24 [31,89; 33,24]	25,32 [24,75; 25,98]
GSSG, мкмоль/г	0,47 [0,47; 0,48]	0,54 [0,53; 0,55]	0,61 [0,59; 0,63]
GSH/GSSG	104,65 [103,83; 106,55]	59,79 [59,48; 61,21]	41,51 [40,67; 41,90]
СОД, у.е. на 1 мг белка	0,155 [0,152; 0,157]	0,321 [0,318; 0,328]	0,072 [0,069; 0,073]

Примечание: сравнительный анализ произведен с использованием U-критерия Манна — Уитни; \* $p \leq 0,001$  при сравнении с группой интактных животных.

и др.), регулирование внутриклеточного уровня редокс-активного железа и ингибирование миелопероксидазы. Это убедительно подтверждает существенную роль АЦЦ в поддержании функционального потенциала ферментного и неферментного компонентов антиоксидантной защиты органа зрения при увеите [8, 10, 12, 23, 24].

Полученные в ходе эксперимента результаты обосновывают возможность использования АЦЦ в качестве перспективного фармакологического средства для борьбы с окислительным стрессом при воспалительных заболеваниях глаз (увеитах).

Исходя из поставленных целей, нами изучена сравнительная эффективность действия антиоксиданта АЦЦ, дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного парентерального применения при окислительном стрессе в тканях глаз кроликов с ЭИУ.

При парентеральном введении дексаметазона (2 мг/кг) кроликам с ЭИУ (см. табл. 2, табл. 3) уровень продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА) в тканях глаза на 3-и (К-3) и 7-е (К-4) сутки течения увеита достоверно снизился по сравнению с группой животных с ЭИУ, получавших плацебо (К-1, К-2), что обусловлено мембраностабилизирующим эффектом глюкокортикоидов на клеточные и субклеточные мембраны митохондрий, лизосом [4].

На состояние антиоксидантной системы дексаметазон оказывал разнонаправленный эффект. Особо следует отметить, что на фоне терапии дексаметазоном (К-3, К-4) установлено достоверное прогрессирующее снижение уровня GSH по сравнению с группами, получавшими плацебо, что указывает на явное ингибирующее действие дексаметазона, оказываемое на систему глутатиона. Полученный результат подтвердили ряд исследователей, которые выявили, что дексаметазон снижает содержание GSH в тканях через ингибирование ферментов, участвующих в его синтезе, в частности  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы [25, 26].

Уровень ОАА в тканях глаз кроликов с ЭИУ на фоне терапии дексаметазоном (К-3, К-4) также достоверно снизился по сравнению с контрольными группами кроликов (К-1, К-2), получавших плацебо (см. табл. 2, 3), что подтверждает наличие у дексаметазона прооксидантных свойств [25—27].

Парентеральное введение АЦЦ оказало достоверно более выраженное антиоксидантное воздействие (О-1, О-2) на свободнорадикальные процессы, показатели ПОЛ, ферментные и неферментные компоненты антиоксидантной защиты по сравнению с группами кроликов с ЭИУ, получавших дексаметазон (К-3, К-4) (см. табл. 2, 3).

Таблица 2

**Показатели продуктов ПОЛ и антиоксидантной системы защиты в тканях переднего сегмента глаз кроликов с ЭИУ на 3-и сутки воспалительного процесса в разных группах**

Показатель	К-1, ЭИУ, 3-и сутки (плацебо)	К-3, ЭИУ, 3-и сутки (дексаметазон)*	О-1, ЭИУ, 3-и сутки (АЦЦ)**	О-3, ЭИУ, 3-и сутки (АЦЦ+дексаметазон)***, ***
ДК, мкмоль/г	19,07 [18,61; 20,51]	17,19 [17,06; 17,8]	14,96 [13,89; 15,08]	10,51 [10,25; 10,71]
ТК, мкмоль/г	12,58 [11,94; 12,91]	10,89 [10,51; 11,56]	8,94 [8,86; 9,58]	7,48 [7,26; 7,62]
МДА, мкмоль/г	13,09 [12,99; 14,09]	9,98 [9,74; 10,22]	6,67 [6,49; 7,17]	3,97 [3,82; 4,21]
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин/мг белка	10,13 [9,781; 10,951]	11,05 [10,89; 11,54]	13,93 [13,54; 14,1]	16,02 [15,89; 16,34]
ОАА, %	33 [32; 33]	25 [24; 25]	38 [37; 39]	35 [34; 36]
GSH, мкмоль/г	32,24 [31,89; 33,24]	28,9 [28,51; 29,27]	44,18 [43,55; 45,01]	40,7 [40,5; 41,32]
GSSG, мкмоль/г	0,537 [0,529; 0,549]	0,518 [0,517; 0,529]	0,484 [0,481; 0,488]	0,469 [0,457; 0,476]
GSH/GSSG	59,79 [59,48; 61,21]	54,29 [53,92; 56,31]	91,93 [89,16; 92,71]	87,35 [86,31; 88,10]
СОД, у. е. на 1 мг белка	0,321 [0,318; 0,328]	0,292 [0,289; 0,295]	0,271 [0,269; 0,274]	0,269 [0,265; 0,272]

Примечание: сравнительный анализ проведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила — Дваса — Кричлоу — Флигнера; \* $p \leq 0,005$  — при сравнении с К-1; \*\* $p \leq 0,005$  — при сравнении с К-3; \*\*\* $p \leq 0,005$  — при сравнении с О-1.

Таблица 3

## Показатели продуктов ПОЛ и антиоксидантной системы защиты в тканях переднего сегмента глаз кроликов с ЭИУ

Показатель	К-2, ЭИУ, 7-е сутки (плацебо)	К-4, ЭИУ, 7-е сутки (дексаметазон)*	О-2, ЭИУ, 7-е сутки (АЦЦ)*, **	О-4, ЭИУ, 7-е сутки (АЦЦ+дексаметазон)
ДК, мкмоль/г	26,24 [25,42; 26,78]	13,98 [13,97; 14,57]	10,61 [9,94; 10,98]	8,22 [7,55; 8,61]*, **
ТК, мкмоль/г	15,9 [15,64; 16,23]	9,89 [9,58; 10,24]	7,28 [6,63; 7,72]	6,61 [6,53; 7,01]*, **
МДА, мкмоль/г	17,33 [16,91; 17,65]	7,8 [7,615; 8,105]	3,79 [3,469; 3,947]	1,05 [0,931; 1,167]*, ***, ***
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин/мг белка	7,51 [6,95; 7,888]	12,87 [12,27; 13,04]	15,6 [15,393; 16,581]	18,96 [18,43; 19,47]*, ***, ***
ОАА, %	20 [19; 21]	16 [15; 16]	43 [43; 44]	39 [38; 40]*, ***, ***
GSH, мкмоль/г	25,32 [24,75; 25,98]	20,89 [20,75; 21,34]	47,22 [46,53; 48,11]	42,19 [41,04; 42,49]*, ***, ***
GSSG, мкмоль/г	0,612 [0,593; 0,631]	0,487 [0,481; 0,498]	0,468 [0,464; 0,471]	0,447 [0,445; 0,449]*, ***, ***
GSH/GSSG	41,51 [40,67; 41,90]	43,82 [41,95; 44,02]	101,01 [100,24; 102,25]	93,97 [91,61; 95,25]*, ***, ***
СОД, у. е. на 1 мг белка	0,072 [0,069; 0,073]	0,268 [0,264; 0,274]	0,247 [0,244; 0,254]	0,231 [0,229; 0,232]*, ***, ***

Примечание: сравнительный анализ проведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила — Дваса — Кричлоу — Флигнера; \*p<0,005 — при сравнении с К-2; \*\*p ≤ 0,005 — при сравнении с К-4; \*\*\*p<0,005 — при сравнении с О-2.

В экспериментальных группах О-3 и О-4 изучали возможности проявления синергизма действия при сочетанном применении АЦЦ и дексаметазона. При этом доза дексаметазона в этих группах была уменьшена на 50% и составила 1 мг/кг массы тела по сравнению с дозой дексаметазона (2 мг/кг), используемой при монотерапии. Это позволило изучить потенциальные возможности для снижения терапевтической дозы глюкокортикоидов в комплексной терапии увеитов.

Эффективность коррекции окислительного стресса при сочетанном применении АЦЦ и дексаметазона (1 мг/кг) была достоверно более значимой, чем при монотерапии дексаметазоном (2 мг/кг), а также монотерапии АЦЦ (см. табл. 2, 3), что также коррелирует с данными литературы о синергизме терапевтического действия данных препаратов при других патологических состояниях [28, 29].

Так, в группах животных, получавших комбинацию препаратов (О-3, О-4), установлено достоверно более существенное снижение концентрации продуктов ПОЛ, особенно токсичного МДА, чем при монотерапии дексаметазоном (К-3, К-4): на 3-и сутки концентрация ДК снизилась в 1,6 раза, ТК — в 1,5 раза, МДА — в 2,5 раза. Данная тенденция достоверных изменений продуктов ПОЛ сохранилась и на 7-е сут-

ки течения ЭИУ, при этом отмечено наиболее существенное снижение МДА — в 7,4 раза.

При анализе результатов эксперимента выявлено, что комбинация дексаметазона с АЦЦ позволила существенно восполнить сниженный уровень GSH, уменьшить концентрацию GSSG и, как следствие, повысить важный показатель клеточного редокс-гомеостаза — соотношение GSH/GSSG, по сравнению с группами животных, получавших дексаметазон в виде монотерапии (см. табл. 2, 3). Таким образом, АЦЦ позволяет нивелировать негативное влияние дексаметазона на систему глутатиона, что, несомненно, является одним из наиболее существенных преимуществ их совместного использования. Так, концентрация GSH в тканях глаз кроликов, получавших сочетанную терапию, была достоверно выше на 3-и сутки в 1,4 раза, на 7-е сутки — в 2 раза по сравнению с группами, получавшими монотерапию дексаметазоном. Показатель соотношения GSH/GSSG был также достоверно выше уже на ранних сроках (3-и сутки) течения ЭИУ в 1,6 раза, сохраняя данную положительную тенденцию к 7-м суткам, где его уровень увеличился в 2,1 раза. ОАА как интегральный показатель антиоксидантного потенциала тканей глаз кроликов с ЭИУ оказалась существенно выше в группах животных, получавших сочетанную терапию по сравнению с группами,



получавшими монотерапию дексаметазоном (К-3, К-4): на 3-и сутки — в 1,4 раза, на 7-е сутки — в 2,4 раза.

Таким образом, сравнительный анализ результатов применения сочетанной терапии ЭИУ, включавшей АЦЦ и дексаметазон в уменьшенной дозировке (1 мг/кг), показал, что комбинация АЦЦ и дексаметазона позволяет существенно повысить антиоксидантный, а следовательно, и противовоспалительный эффект сочетанной терапии через синергизм и взаимодополняемость их фармакологического действия. АЦЦ за счет своего многовекторного антиоксидантного действия и регуляции транскрипционных факторов (NF-κB, AP-1, Nrf2) оказал, на наш взгляд, потенцирующее действие на противовоспалительный эффект дексаметазона, а также позволил нивелировать его угнетающее действие на систему глутатиона. Это в совокупности обеспечило синергизм их сочетанного парентерального применения. Полученные данные служат основанием для рекомендации к применению сочетания АЦЦ и дексаметазона в комплексной терапии увеитов, а также обосновывают потенциальную возможность снижения разовой и/или курсовой дозы используемых при увеитах кортикостероидов, что позволит уменьшить число их побочных эффектов и улучшить функциональные исходы при этой тяжелой патологии.

### Выводы

1. ЭИУ у кроликов сопровождается достоверным увеличением продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА) в тканях глаза наряду с прогрессирующим истощением и декомпенсацией местных антиоксидантных систем защиты, значительным снижением уровня GSH, что подтверждает ведущую роль окислительного стресса как универсального патогенетического механизма, инициирующего процессы воспаления в тканях глаза.

2. Выявленное в ходе эксперимента влияние АЦЦ на прооксидантно-антиоксидантное состояние в тканях глаза кроликов с ЭИУ объективно отражает выраженное антиоксидантное действие АЦЦ, что позволяет обосновать возможность использования данного препарата в качестве перспективного фармакологического средства для коррекции окислительного стресса при увеитах.

3. Комбинированная терапия АЦЦ и дексаметазоном выявила их синергидный антиперекис-

ный, антиокислительный и противовоспалительный эффекты, что в значительной степени повысило эффективность проводимого лечения ЭИУ.

4. Полученные в ходе эксперимента данные являются основанием рекомендовать для применения АЦЦ в офтальмологической практике и включения препарата АЦЦ в состав комплексной терапии при увеитах, а также обосновывают потенциальную возможность снижения разовой и/или курсовой дозы кортикостероидов при сочетании с АЦЦ, что позволит уменьшить их побочные эффекты, снижающие качество жизни пациентов, что в итоге может существенно улучшить функциональные результаты лечения при воспалительных заболеваниях органа зрения.

#### Контактная информация:

Красильникова Виктория Леонидовна — д. м. н., профессор кафедры офтальмологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 340 02 51

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Л. К., В. Г. М. Сбор и обработка материала: В. Г. М., И. Э. Г. Статистическая обработка данных: В. Г. М. Написание текста: В. Г. М., И. Э. Г. Редактирование текста: В. Л. К.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова Е. А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 3: 155—9.
2. Плеханов А. Н., Фомина А. С., Сверкунова О. П., Иванова Ю. В. Аутоиммунные увеиты. *Обзор. Офтальмология*. 2019; 16(1): 5—11.
3. Barry R. J., Nguyen Q. D., Lee R. W. et al. *Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy*. *Clin. Ophthalmol*. 2014; 8: 1891—1911. doi: 10.2147/OPTH.S47778.
4. Машковский М. Д., ред. *Лекарственные средства*. Москва: Новая волна; 2020. 1216 с.
5. Ung L., Pattamatta U., Carnt N. et al. *Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease*. *Clin. Sci*. 2017; 131: 2865—83. doi: 10.1042/CS20171246.
6. Su L.-J., Zhang J.-H., Gomez H. et al. *Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis*. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019; 2019(5080843): 1—13. doi: 10.1155/2019/5080843.
7. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299—348.
8. Yadav U. C., Kalariya N. M., Ramana K. V. *Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications*. *Curr. Med. Chem*. 2011; 18(6): 931—42. doi: 10.2174/092986711794927694.

9. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., ред. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006. 556 с.
10. Pei Y., Liu H., Yang Y. et al. *Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018(2835787): 1—14. doi: 10.1155/2018/2835787.
11. Tenyrio M. C. D. S., Graciliano N. G., Moura F. A. et al. *N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. Antioxidants (Basel).* 2021; 10(6:967): 1—34. doi: 10.3390/antiox10060967.
12. Rushworth G. F., Megson I. L. *Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. Pharmacol Ther.* 2014; 141(2): 150—9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006
13. Raghu G., Berk M., Campochiaro P. A. *The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. Curr Neuropharmacol.* 2021; 19(8): 1202—24. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
14. Нероев В. В., Давыдова Г. А., Перова Т. С. Моделирование иммуногенного увеита у кроликов. Бюл. экп. биол. мед. 2006; 142(11): 598—600.
15. Sciuto A. M., Hurt H. H. *Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. Inhal. Toxicol.* 2004; 16(8): 565—80. doi: 10.1080/0895837049044258.
16. Ohia E. O., Mancino M., Kulkarni P. S. *Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits. J. Ocul. Pharmacol.* 1992; 8(4): 295—307. doi: 10.1089/jop.1992.8.295.
17. Камышников В. С., ред. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 1. Минск: Беларусь; 2002. 465 с.
18. Королюк М. А., Иванова Д. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988; 1: 16—9.
19. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. Вопросы медицинской химии. 1999; 3: 263—72.
20. Sedlak J., Lindsay R. N. *Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal. Biochem.* 1968; 25(1): 192—205.
21. Hissin P. J., Hilf R. *A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. Anal. Biochem.* 1976; 74(1): 214—26.
22. Клебанов Г. И., Любицкий О. Б., Васильева О. В. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело. 1988; 5: 59—62.
23. Nita M., Grzybowski A. *The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016(3164734): 1—23. doi: 10.1155/2016/3164734.
24. Allen R. G., Tresini M. *Oxidative stress and gene regulation. Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28(3): 463—99. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00242-7.
25. Rahman I., Bel A., Mulier B. *Differential regulation of glutathione by oxidants and dexamethasone in alveolar epithelial cells. Am. J. Physiol.* 1998; 275(1): 80—6. doi: 10.1152/ajplung.1998.275.1.L80.
26. Patel R., McIntosh L., McLaughlin J. *Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures. J. Neurochem.* 2002; 82(1): 118—25. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00948.x.
27. Bera S., Greiner S., Choudhury A. *Dexamethasone-induced oxidative stress enhances myeloma cell radiosensitization while sparing normal bone marrow hematopoiesis. Neoplasia.* 2010; 12: 980—92. doi: 10.1593/neo.101146.
28. Bai X., Chen S., Xu K. *N-Acetylcysteine Combined With Dexamethasone Treatment Improves Sudden Sensorineural Hearing Loss and Attenuates Hair Cell Death Caused by ROS Stress. Front Cell Dev Biol.* 2021; 9(659486): 1—9. doi: 10.3389/fcell.2021.659486.
29. Feng Y. L., Tang X. L. *Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. Chem. Biol. Interact.* 2014; 207: 26—31. doi: 10.1016/j.cbi.2013.11.004.

## REFERENCES

1. Drozdova E. A. *Issues of classification and epidemiology of uveitis. RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2016; 3: 155—9. [(in Russian)]
2. Plekhanov A. N., Fomina A. S., Sverkunova O. P., Ivanova Yu. V. *Autoimmune uveitis. Overview. Oftal'mologiya.* 2019; 16(1): 5—11. [(in Russian)]
3. Barry R. J., Nguyen Q. D., Lee R. W. et al. *Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 1891—1911. doi: 10.2147/OPHTH.S47778.
4. Mashkovskiy M. D., red. *Pharmaceuticals. Moscow: Novaya volna; 2020. 1216 s. [(in Russian)]*
5. Ung L., Pattamatta U., Carnt N. et al. *Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. Clin. Sci.* 2017; 131: 2865—83. doi: 10.1042/CS20171246.
6. Su L.-J., Zhang J.-H., Gomez H. et al. *Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019(5080843): 1—13. doi: 10.1155/2019/5080843.
7. Kalinina E. V., Chernov N. N., Novichkova M. D. *The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the redox-dependent processes regulation. Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2014; 54: 299—348. [(in Russian)]
8. Yadav U. C., Kalariya N. M., Ramana K. V. *Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. Curr. Med. Chem.* 2011; 18(6): 931—42. doi: 10.2174/092986711794927694.
9. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., red. *Oxidative stress. Prooxidants and Antioxidants. Moscow: Slovo; 2006. 556 s. [(in Russian)]*
10. Pei Y., Liu H., Yang Y. et al. *Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018(2835787): 1—14. doi: 10.1155/2018/2835787.
11. Tenyrio M. C. D. S., Graciliano N. G., Moura F. A. et al. *N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. Antioxidants (Basel).* 2021; 10(6:967): 1—34. doi: 10.3390/antiox10060967.
12. Rushworth G. F., Megson I. L. *Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. Pharmacol Ther.* 2014; 141(2): 150—9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006

13. Raghu G., Berk M., Campochiaro P. A. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol.* 2021; 19(8): 1202—24. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
14. Neroev V. V., Davydova G. A., Perova T. S. Modeling of immunogenic uveitis in rabbits. *Byul. eksp. biol. med.* 2006; 142(11): 598—600. [(in Russian)]
15. Sciuto A. M., Hurt H. H. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16(8): 565—80. doi: 10.1080/0895837049044258.
16. Ohia E. O., Mancino M., Kulkarni P. S. Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits. *J. Ocul. Pharmacol.* 1992; 8(4): 295—307. doi: 10.1089/jop.1992.8.295.
17. Kamyshnikov V. S., red. *Clinico-biochemical laboratory diagnostics guide. T. 1. Minsk: Belarus'; 2002. 465 s. [(in Russian)]*
18. Korolyuk M. A., Ivanova D. I., Mayorova I. G. Method of catalase activity determination. *Lab. delo.* 1988; 1: 16—9. [(in Russian)]
19. Sirota T. V. A new approach in the adrenaline autooxidation evaluation and its application for the superoxide dismutase activity measuring. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1999; 3: 263—72. [(in Russian)]
20. Sedlak J., Lindsay R. N. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 1968; 25(1): 192—205.
21. Hissin P. J., Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem.* 1976; 74(1): 214—26.
22. Klebanov G. I., Lyubitskiy O. B., Vasil'eva O. V. i dr. Blood plasma antioxidant activity assesment using yolk lipoproteins. *Lab. delo.* 1988; 5: 59—62. [(in Russian)]
23. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016(3164734): 1—23. doi: 10.1155/2016/3164734.
24. Allen R. G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28(3): 463—99. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00242-7.
25. Rahman I., Bel A., Mulier B. Differential regulation of glutathione by oxidants and dexamethasone in alveolar epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1998; 275(1): 80—6. doi: 10.1152/ajplung.1998.275.1.L80.
26. Patel R., McIntosh L., McLaughlin J. Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures. *J. Neurochem.* 2002; 82(1): 118—25. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00948.x.
27. Bera S., Greiner S., Choudhury A. Dexamethasone-induced oxidative stress enhances myeloma cell radiosensitization while sparing normal bone marrow hematopoiesis. *Neoplasia.* 2010; 12: 980—92. doi: 10.1593/neo.101146.
28. Bai X., Chen S., Xu K. N-Acetylcysteine Combined With Dexamethasone Treatment Improves Sudden Sensorineural Hearing Loss and Attenuates Hair Cell Death Caused by ROS Stress. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9(659486): 1—9. doi: 10.3389/fcell.2021.659486.
29. Feng Y. L., Tang X. L. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 207: 26—31. doi: 10.1016/j.cbi.2013.11.004.

Поступила 01.11.2021.

Принята к печати 18.11.2021.



## РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ Ф. Б. ПЛОТКИНА «ТРЕТИЙ ВОЗРАСТ: ПРИНЯТЬ И НАСЛАЖДАТЬСЯ»

Московский издательский дом «Городец» в серии «Библиотека «Союза охраны психического здоровья» выпустил в свет книгу нашего соотечественника, врача-психиатра Феликса Борисовича Плоткина «Третий возраст: принять и наслаждаться» с предисловием заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, доктора психологических наук, профессора, академика, председателя правления Белорусского общества психологов Я. Л. Коломинского. Рукопись была рекомендована к публикации Ученым советом Республиканского научно-практического центра психического здоровья. В качестве рецензентов выступили доктор философских наук профессор Белорусского государственного университета Л. А. Гуцаленко, доктор психологических наук профессор Белорусского государственного педагогического университета Я. Л. Коломинский и доктор медицинских наук профессор Белорусского государственного медицинского университета О. А. Скугаревский

Феликс Борисович Плоткин — врач-психиатр высшей квалификационной категории. Сфера его профессиональных и научных интересов — психология зависимого поведения, когнитивно-эмотивная и групповая терапия, экзистенциальная психология и психотерапия, биологическая обратная связь. Феликс Борисович — автор более 180 научных публикаций по различным аспектам психиатрии, психологии, психотерапии и наркологии, обладатель 4 патентов на изобретения в области лечения зависимостей.

Как прожить старость интересно, активно, сохранив здоровье? На этот и другие вопросы, связанные с различными аспектами «третьего возраста», пытается ответить автор, взяв на вооружение не только достижения современной науки, но и опираясь на многочисленные литературные произведения, в которых обсуждаются проблемы старости и смерти, включая поэтические и исторические произведения от древних греков и римлян до настоящего времени. По меткому выражению автора — «это будет своего рода хрестоматия, в которой каждый найдет то, что для него наиболее близко...».

Для кого предназначена эта книга? В первую очередь для специалистов в области практической медицины, которые в силу своих профессиональных обязанностей контактируют с пожилыми людьми. Конечно, для самих пожилых людей, поскольку содержит информацию не только о физиологических аспектах старости, но и рекомендацию о гармоничном проживании этого периода. Интересна она также будет для людей молодого и среднего возраста, поскольку в их окружении наверняка есть пожилые люди, понимание психологии которых поможет в межличностных отношениях. Да и в конце концов нам всем придется столкнуться со старостью, а эта книга является хорошим поводом задуматься об этом.

Некоторые непростые моменты жизни, связанные со старением и смертью, рассмотренные автором, помогут принять эти проявления жизни, реально оценить ситуацию, справиться со страхами, проблемами в отношениях и принять меры по нормализации жизни. Приведенные в тексте способы стабилизации психологического состояния пожилых людей помогут как профессионалам, так и обычным людям создать условия для полноценного функционирования, возможности радостной, наполненной смыслом жизни в пожилом возрасте. Описанные автором конкретные способы сохранения активности, оптимистического мышления, приемы преодоления страхов, тревоги, сохранения вербальной экспрессии позволяют решать многие проблемы пожилого возраста, сохраняя активность и счастливый взгляд на мир и окружение.

Размышления автора о смерти, которые посещают всех людей без исключения, содержат анализ причин возникновения страха смерти, описание психологических особенностей этого феномена, способов совладания со страхом смерти с опорой как на опыт простых людей, так и на опыт великих философов древности.

В книге содержится анализ особенностей психотерапии пожилых людей, практические рекомендации по построению контакта с ними, акцентированы некоторые вопросы психотерапии. Автор предупреждает специалистов о необходимости внимательной оценки биологии психических процессов пожилого человека без излишней концентрации на ней и активного использования психосоциальных и социокультуральных факторов, позволяющих как понять жизненный путь пациента, так и выстроить индивидуализированную деликатную работу, позволяющую построить надежные терапевтические отношения, а затем и помочь в лучшем приспособлении пожилого пациента к новому положению, в котором он оказался в старости, а возможно и решить некоторые проблемы предыдущих этапов жизни. Автор детально описывает современные возможности медицины, психологии и социальных служб для поддержки людей пожилого возраста и обосновывает реальность сохранения плодотворной, радостной и наполненной смыслом жизни.

В целом книга, несмотря на сложность и драматизм вопросов, связанных с конечностью жизни, оставляет весьма оптимистичное впечатление, что, по-видимому, отражает идею автора о пробуждении интереса как профессионалов, так и обывателей к данному периоду жизни с акцентом на наслаждение каждой минутой жизни, позволяющего рассматривать ее как время «золотой» осени.

*Зав. кафедрой психотерапии  
и медицинской психологии  
ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»,  
к. м. н., доцент И. А. Байкова*



## Мудрые мысли знаменитых врачей

### Врачевание. Врачебное искусство

♦ *Врачевание – это конкретные акции врачей, направленные на ликвидацию и ослабление пагубных для здоровья человека процессов. Это – сложный и сугубо творческий процесс... Врачи прошлого называли врачевание чудом, созданным опытом человечества и имеющим свою специфику, свою «магию», познавать которую врач призван до конца дней своих, и, наверно, многое все же остается за семью печатями.*

♦ *Врачевание – это особая способность врача мыслить, при которой абстрактные медицинские схемы и понятия приобретают сильную эмоциональную окраску и становятся одним из важных источников, формирующих соответствующее поведение. Знания врача, как и вообще всех людей, в той или иной степени стандартны; неповторимо специфично, индивидуально лишь творческое отношение к накапливаемой информации.*

♦ *Врачевание... помогает найти правильный путь к людям, попавшим в беду. Врачевание предполагает не только встречу врача с пациентом, но и общение с ним, с желанием обоих быть понятыми друг другом. А такой процесс уже сам по себе представляет творчество в миниатюре. Во врачевании много такого, что напоминает разговор близких людей по душам.*

♦ *Процесс врачевания... требует взаимодействия врача и пациента. Первая скрипка, конечно, в руках врача, который естественно обязан прощать пациенту многое, почти все... Лечение – процесс двусторонний. Надо уметь лечить и надо уметь лечиться.*

♦ *Истинное врачевание – это сплав науки с гуманизмом... Гуманизм не есть что-то добавочное к нашей профессии, это – основа ее.*

♦ *Врачевание – это не только применение системы медицинских знаний, но и их трансформация во имя здоровья пациента. При размышлениях без внутренних мук будет мнение, а не убеждение. Мнения подчас легко меняются, а убеждение выстрадано.*

♦ *Врачу нужны не только знания, но и чувства, эмоции, требующие тренировки, т.е. воспитания. Воспитание – это воздействие на сердце. Врач дол-*

*жен быть человеком чутким. Поэтому можно считать, что во врачебной деятельности воспитание имеет приоритет перед образованием.*

♦ *Врачевание – сфера служения, а не обслуживания.*

*А. Ф. Билибин*

♦ *Бодрое состояние духа врача необходимо как для больного, так и для его окружающих.*

*С. П. Боткин*

♦ *Врачевание можно сравнить с вожделением корабля в беспокойном море. Врач должен знать о «подводных камнях» в течении заболевания, какие и когда возможны осложнения.*

*В. Х. Василенко*

♦ *Нет ничего постыдного, если врач, затрудненный в каком-либо случае у больного и, не видя ясно по причине своей неопытности, просит пригласить других врачей, с которыми он мог бы совместно выяснить положение больного и которые посодействовали бы ему найти помощь.*

*Гиппократ*

♦ *Один врач – хорошо, два врача – посредственно, три врача – чудовищно. С увеличением числа врачей (лечащих одного больного) уменьшаются шансы больного на выздоровление.*

*К. Гуфеланд*

♦ *Я намерен сообщить вам новую истину, которой многие не поверят, и которую, может быть, не все из вас постигнут... Врачевание не состоит в лечении болезни... Врачевание состоит в лечении самого больного.*

*М. Я. Мудров*

♦ *Искусство врачевания приводит в соприкосновение две личности; оно устанавливает общечеловеческий контакт доверия с состраданием и создает то психологическое взаимодействие врача и больного, которое и составляет главную суть медицины.*

*Г. И. Россолимо*

♦ *Врачом быть – значит всегда из двух сильнее быть.*

*Э. Швенингер*

**Подготовил Ю. К. Абаев**



В. С. КОРОВКИН, А. С. ПОЗДНЯКОВА, Е. А. ЛАПТЕВА, Е. И. КАТИБНИКОВА

## ИСТОРИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Описана история получения и применения вакцины для активной специфической профилактики туберкулеза, обсуждаются вопросы протективного действия вакцины в разных странах, а также частота и характер побочного действия (осложнений) вакцинации.*

**Ключевые слова:** Э. Беринг, А. Кальмет, К. Герен, туберкулез, вакцина БЦЖ, осложнения.

*The article presents the history of obtaining and using a vaccine for active specific prevention of tuberculosis, the issues of the protective effect of the vaccine in different countries are discussed, as well as the frequency and nature of side effects (complications) of vaccination.*

**Key words:** E. Bering, A. Calmette, K. Guerin, tuberculosis, BCG vaccine, complications.

HEALTHCARE. 2022; 2: 70—80.

HISTORY OF VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS

V. S. Korovkin, A. S. Pozdnyakova, E. A. Lapteva, E. I. Katibnikova

В XIX веке туберкулез являлся одной из семи наиболее распространенных болезней, приводивших к смертельному исходу, поэтому многие бактериологи, включая Р. Коха (1843—1910), пытались получить вакцину для лечения этого заболевания. «Несмотря на значительный успех в борьбе против бугорчатки, которым человечество обязано Коху, — писал И. И. Мечников, — цель им все-таки была не достигнута. Сам Кох постепенно даже отказался от решения этой задачи и перенес свою деятельность главным образом на изучение тропических болезней людей и домашних животных. Но много других ученых принялись за борьбу с бугорчаткой, и между ними первое место, бесспорно, принадлежит фон Берингу». Вскоре после попыток неудачного лечения туберкулеза туберкулином немецкий бактериолог Э. А. фон Беринг (1854—1917), ободренный блестящими результатами лечения дифтерии, задумал применить для лечения специфического процесса тот же принцип, что и при дифтерии. Он взялся за приготовление антитуберкулезной сыворотки. С этой целью ученый вводил животным туберкулин, добытый им из «разводок коховской палочки». Но сыворотка оказалась недейственной. Эта неудача не остановила неутомимого и целеустремленного ученого — он снова принялся за изучение средств борьбы с туберкулезом. Прежде всего он стал искать способы предохранительных

прививок животным от данного заболевания. Как писал Мечников, «на этой дороге уже многие из его предшественников поломали свои копья и должны были ретироваться». После многочисленных опытов Берингу удалось найти, по его мнению, верный способ предохранения телят от туберкулеза. Для этого он воспользовался открытием Р. Коха, согласно которому микобактерии человеческого типа не оказывают болезнетворного действия на рогатый скот. Он нашел такие ослабленные бактерии и вместе со своими сотрудниками разработал метод предохранительных прививок для телят.

Суть метода заключалась в том, что телятам внутривенно дважды вводили в определенном разведении взвесь ослабленных микобактерий человеческого типа, которую ученый называл боковакциной. Беринг выяснил, что повторное введение дает более надежную защиту, а внутривенное введение необходимо для того, чтобы избежать местного нагноения, которое неизбежно при введении микобактерий под кожу. Этот метод был неоднократно проверен в Германии, Франции и других странах и стал внедряться в практику.

Успех Беринга дал надежду исследователям, что предохранение от туберкулеза есть не несбыточная мечта, а близкая реальность. После великого открытия Коха исследователям понадобилось более 20 лет упорной работы по изысканию средств профилактики и лечения

туберкулеза для того, чтобы установить два существенных факта: во-первых, возможность некоторого целебного действия туберкулина при некоторых его формах; во-вторых, возможность получения резистентности к туберкулезу у телят описанным методом. Беринг понимал, что для профилактических прививок ни туберкулин, ни взвесь микобактерий не применимы к человеку. Однако к этому времени было установлено, что для многих заразных болезней вакцины могут быть получены не только из живых, но и из умерщвленных бактерий. Что касается туберкулеза, тут исследователи встретились с существенным препятствием. Вакцины из микобактерий туберкулеза, как живых, так неживых, при подкожном введении неизбежно вызывали нагноение и были неэффективны. Чтобы справиться с этим затруднением, Беринг стал подвергать взвеси растворов с микобактериями действию различных химических веществ. После долгих исканий ему удалось получить препарат, названный им условным знаком ТС, который при подкожном введении рассасывался, был мало токсичен и оказывал предохранительный эффект. В октябре 1905 г. на Международном съезде в Париже Э. Беринг сообщил о своем открытии и заявил, «что он надеется ранее конца этого года выпустить в свет новое средство против бугорчатки, способное как предохранить людей от этой болезни, так и излечивать чахотку». Это сообщение произвело настоящую сенсацию. По этому поводу И. Мечников писал: «Телеграф разнес обещание Беринга по всему миру, а многие газеты выдали его за совершившийся факт, объявив торжественно, что чахотка может быть излечена наверно и что, этот величайший бич человечества должен считаться побежденным. Не удивительно, что со всех концов света посыпались к Берингу и бактериологическим институтам бесконечные запросы о доставлении нового средства...» [1]. Препарат ТС оказался далеким от идеала, нередко он вызывал местные и общие реакции. Чтобы устранить эти недостатки препарата, Беринг вводил ТС под кожу животным и через некоторое время получил новый продукт, который он назвал ТХ. Этот препарат был лишен побочных действий, легко всасывался и, по мнению Беринга, обладал не только предохранительным, но и лечебным действием. Однако сывотка не всегда оказывала стабильное дей-

ствие: иногда она была активна, слабо активна или вовсе не эффективна.

Сразу же после замечательных открытий Л. Пастера (1822—1895), Ш. Шамбера (1851—1908) и Э. Ру (1853—1933), разработавших методы профилактических прививок против сибирской язвы, бешенства, куриной холеры и других опасных болезней животных, в Пастеровском институте и других лабораториях начались интенсивные работы по созданию противотуберкулезных вакцин и сывороток. В некоторых случаях удалось добиться утешительных результатов, но в большинстве случаев они были отрицательными. В связи с этим у многих ученых даже сложилось представление, что палочки Коха отличаются от других возбудителей тем, что «они не дают возможности предохранительных прививок». К тому же ослабление их вирулентности достигается с большим трудом, между тем, как понимали все исследователи, занимавшиеся проблемой туберкулеза, оно необходимо для осуществления таких прививок [2—6].

Основная заслуга в разработке метода активной специфической профилактики туберкулеза принадлежит французским ученым: микробиологу и гигиенисту А. Кальметту (1863—1933) и ветеринарному врачу, бактериологу



Леон Шарль Альбер Кальметт (1863—1933)

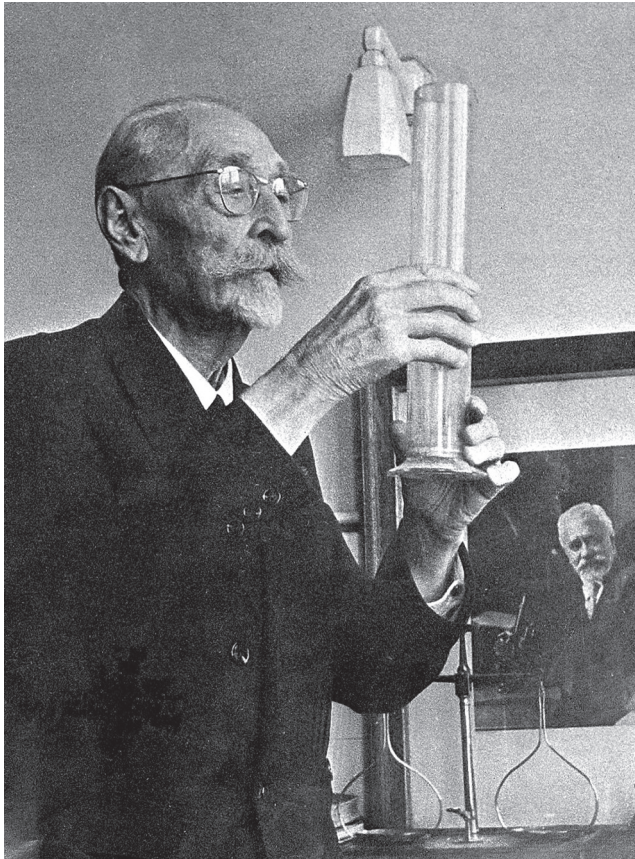
и иммунологу К. Герену (1872—1961). Остановимся на кратких биографических сведениях об этих выдающихся ученых [7]

После окончания Парижского медицинского факультета в 1885 г. А. Кальметт служил морским военным врачом, принимал участие в медицинской экспедиции на Дальний Восток, работал в Африке, где изучал тропические инфекционные болезни и участвовал в борьбе с опустошительными эпидемиями (вскоре опубликовал первое руководство по тропическим болезням). С 1890 г. — сотрудник Пастеровского института в Париже. В 1891 г. сам Пастер направил талантливого и энергичного молодого ученого в Сайгон для создания там специализированной лаборатории. Кальметт организовал в Сайгоне первый филиал Пастеровского института и стал его директором. Это был первый институт микробиологии во французских колониях, который стал прототипом многих научно-медицинских учреждений. В институте Кальметт развернул исследования по изучению холеры, дизентерии, бешенства, филляриоза, анкилостоматоза; совместно с Иерсеном впервые применил противочумную серотерапию. По возвращении во Францию в 1895 г. 32-летний А. Кальметт по представлению Л. Пастера руководил Пастеровским микробиологическим институтом в г. Лилль на севере Франции. С 1898 по 1917 г. Кальметт являлся профессором гигиены и бактериологии медицинского факультета в Лилле. Ученый проводил исследования в области гигиены, инфекционных болезней, предложил высокоэффективный метод очистки оспенной вакцины. В Лилле, крупном индустриальном центре на севере Франции, туберкулез был широко распространен. «За время моего пребывания в Лилле проблема научной и социальной борьбы против туберкулеза стала для меня поистине навязчивой идеей. Я лучше, чем кто-либо другой, мог измерить всю глубину бедности рабочих, всю разрушительную силу туберкулеза, свирепствовавшего в их среде», — писал А. Кальметт. С первых шагов своей деятельности ученый сочетал научные исследования с общественной и социально-гигиенической противотуберкулезной работой. В 1901 г. он основал первое в мире противотуберкулезное лечебное учреждение, дав ему название *Dispensaire*; пропагандируя идею борьбы с туберкулезом путем создания сети специализированных диспансеров, пост-

роил первый санаторий для больных туберкулезом и их семей, организовал так называемую Северную лигу борьбы с туберкулезом и, являясь одним из инициаторов создания Французского национального комитета борьбы с туберкулезом, был избран его вице-президентом. Однако главной задачей А. Кальметт считал разработку эффективного способа иммунизации человека и домашних животных против туберкулеза. С 1917 г. до конца жизни Кальметт был вице-директором Парижского Пастеровского института. Здесь он и его помощники продолжали исследования по изучению БЦЖ и противотуберкулезного иммунитета, разрабатывали другие направления фтизиатрии. Под его руководством исследованы вирусоподобные или фильтрующиеся формы микобактерий туберкулеза, разработаны учение о «пребациллезе», способ туберкулинодиагностики методом офтальмореакций и многое другое. А. Кальметт подготовил многочисленных учеников и стал главой французской школы фтизиатров. В 1928 г. вышло в свет известное руководство «Бациллярная инфекция и туберкулез у человека и животных», выдержавшее неоднократные переиздания. Оно являлось в свое время подлинной энциклопедией знаний о туберкулезе и представляет большой интерес даже в наши дни.

К. Герен родился в семье со скромным достатком. Его родители умерли от туберкулеза (отец — в 1882, мать — в 1918 г.). С 1892 по 1896 г. обучался в Национальной ветеринарной школе (*Ecole Nationale d'Alfort Veterinaire*) и, будучи студентом, работал помощником патолога. В 1897 г. был принят на работу в отделение Института Пастера в Лилле и начал работать под руководством руководителя этого филиала, врача-бактериолога и иммунолога А. Кальметта. Начиная свою научную карьеру как специалист, отвечавший за подготовку сыворотки Кальметта (противоядия против укусов змей) и вакцины против оспы. В результате его исследований была значительно улучшена технология производства противосспенной вакцины, а позднее разработан метод количественного определения степени вирулентности. В 1900 г. К. Герен — заведующий лабораторией в Лилле. С 1905 по 1915 г. и с 1918 по 1928 г. К. Герен, работая в тесном сотрудничестве с Кальметтом, посвятил себя исследованиям по созданию вакцины против туберкулеза. В 1905 г.





Камиль Герен (1872—1961)

они совместно разработали способы ослабления патогенного воздействия микобактерий, используя последовательные опытные изменения культуры. В 1908 г., после успешного получения иммунологически активного препарата, который можно было использовать для производства вакцины, они опубликовали результаты того, что позднее было названо БЦЖ.

В 1921 г. ученые получили эффективную вакцину, которая могла быть использована в медицине. В 1928 г. К. Герен переехал в Париж и стал директором противотуберкулезной службы в Институте Пастера. В 1939 г. он — вице-президент Национального комитета защиты от туберкулеза, в 1948 г. — председатель Первого международного конгресса по БЦЖ, в 1949 г. — президент ветеринарной академии Франции, в 1951 г. — президент медицинской академии. В 1955 г. Французская академия наук присудила К. Герену Гран-при в области науки.

А. Кальметт и К. Герен с 1908 г. занялись подробным изучением механизма инфекции и иммуногенеза при туберкулезе, расширив и углубив исследования Р. Коха и Э. Беринга. На базе экспериментальных данных А. Кальметт создал собственную концепцию первичного ин-

фицирования и противотуберкулезного иммунитета. Он пришел к выводу, что для создания противотуберкулезного иммунитета необходимо «заселить» организм человека (его лимфатическую систему) с самого его рождения живыми, но авирулентными микобактериями туберкулеза. Для получения искусственным путем штамма микобактерий туберкулеза, способного обусловить иммунологическую перестройку организма без опасности вызвать туберкулезное воспаление, А. Кальметт и К. Герен использовали культуру микобактерий бычьего типа — *M. bovis*. Они заметили, что «животные из семейства быков, подвергнутые заражению туберкулезом даже в массивной дозе, а потом изолированные от внешней инфекции, поражаются туберкулезом в очень малой степени и вылечиваются от него или же делаются резистентными по отношению к новым инфекциям».

Работа ученых охватывала не только получение чистых культур возбудителя, но и исследование различных питательных сред. При этом они выяснили, что на питательной среде на основе глицерина, желчи и картофеля вырастают туберкулезные палочки наименьшей вирулентности. С этого момента они изменили ход работы, чтобы выяснить, нельзя ли посредством повторяющегося культивирования вырастить ослабленный штамм для производства вакцины. В результате 13-летнего культивирования микобактерии бычьего туберкулеза на желчно-глицериновой питательной среде, после 230 пассажей с интервалами в 2 недели А. Кальметт и К. Герен получили штамм, потерявший исходную вирулентность. Исследования продлились до 1919 г., когда вакцина с не-вирулентными бактериями не вызвала туберкулез у подопытных животных. На базе этого штамма они в Институте Пастера в Париже в 1921 г. создали вакцину БЦЖ (BCG — *Bacille de Calmette et de Guérin*) для применения на людях [8] и сумели, вопреки сопротивлению скептиков и трагическим неудачам, внедрить ее как средство профилактики туберкулеза по всему миру.

В 1921 г. А. Кальметт и К. Герен совместно с педиатром Б. Вайль-Алле впервые сделали прививку новорожденному ребенку живой вакциной из штамма БЦЖ. Именно Вайль-Алле был первым, кто рискнул использовать живую вакцину БЦЖ, и 18 июня 1921 г. сделал прививку новорожденной девочке, мать которой страдала туберкулезом легких и умерла при родах,

оставив ребенка на руках бабушки, также больной туберкулезом. Прививку девочка получила энтерально в три приема по 2 мг на прием на 3-и, 4-е и 7-е сутки. Вакцинация не вызвала никаких осложнений, и девочка, несмотря на тесный контакт с бактериовыделителем, оставалась совершенно здоровой. Этот успех был подтвержден при вакцинации нескольких десятков, а затем и сотен детей, и вскоре начали прививать всех детей из групп риска. В 1923 г. Гигиенический комитет Лиги Наций принял решение о широком применении вакцины во всех странах мира. К 1924 г. во Франции были вакцинированы более 300 новорожденных, матери которых болели туберкулезом. А. Кальметт позже сообщил, что из 969 вакцинированных БЦЖ детей из самого тесного внутрисемейного контакта с туберкулезом в период с 1921 по 1927 г. умерло от данного заболевания и неспецифических болезней 3,9%. В то же время среди невакцинированных только от туберкулеза умерло 32,6% детей [9—13].

Многие страны, получившие от Кальметта и Герена штамм БЦЖ (1924—1925), подтвердили его безвредность, специфичность и иммуногенность и перешли вскоре к ограниченной, а затем и к массовой вакцинации против туберкулеза. Общественное признание вакцины проходило с трудом, в частности, из-за случившихся трагедий. В 1925 г. А. Кальметт передал профессору Л. А. Тарасевичу в Москву штамм БЦЖ, который был зарегистрирован как БЦЖ-1. В СССР началось экспериментальное и клиническое изучение этой вакцины. Через 3 года удалось систематизировать результаты, которые показали, что вакцинация эффективна: смертность от туберкулеза в группах вакцинированных детей в окружении бактериовыделителей была меньше, чем среди невакцинированных. В 1928 г. было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорожденных из очагов туберкулезной инфекции. В 1928 г. вакцина была принята Лигой Наций. В 1930 г. вакцинация БЦЖ подверглась жестокому испытанию. В Любеке (Германия) 240 новорожденных были привиты в 10-дневном возрасте, все они заболели туберкулезом, 76 (по другим данным — 77) из них умерли. Эта трагедия, получившая название Любекской, вновь заставила зазвучать голоса скептиков, породила в умах врачей вполне понятную тревогу. Расследование показало, что вакцина по небрежности сотрудников лаборатории Deicke в Любеке была заражена ви-

рулентным штаммом микобактерий человеческого типа, который хранился в том же инкубаторе. Вина была возложена на директора больницы, которого приговорили к 2 годам лишения свободы за халатность, повлекшую смерть [14].

После некоторой паузы, вызванной отголоском Любекской трагедии, вакцинация была продолжена, и к 1934 г. во Франции было более 800 000 вакцинированных БЦЖ детей (450 000 — в 46 других странах), и смертность от туберкулеза у данного контингента была значительно ниже, чем у невакцинированных детей. Однако, несмотря на очевидную эффективность профилактики туберкулеза вакциной БЦЖ, она из-за противников вакцинации не была широко распространена вплоть до окончания Второй мировой войны.

Тем не менее с 1945 по 1948 г. в Восточной Европе было привито уже 8 млн детей, а с середины 1950-х гг. вакцинация новорожденных в городах и сельской местности стала обязательной. До 1962 г. вакцину БЦЖ у новорожденных применяли перорально, реже использовали кожный метод, а с 1962 г. для вакцинации и ревакцинации стали применять более эффективный внутрикожный метод введения вакцины. Для вакцинации новорожденных с отягощенным постнатальным периодом в 1985 г. была предложена вакцина БЦЖ-М, которая позволяет уменьшить антигенную нагрузку вакцинируемых [10]. С 2006 г. несколько стран прекратили использование БЦЖ для массовой вакцинации ввиду радикального «снижения первичной заболеваемости туберкулезом», особенно после «вспышки БЦЖ-инфекции» в Финляндии. США и Нидерланды никогда не использовали вакцину БЦЖ массово.



Рис. 3. Суд в Любеке. На переднем плане — обвиняемые и их адвокаты. А. Кальметт был признан невиновным, но репутация вакцины сильно пострадала

Наиболее противоречивым аспектом БЦЖ является ее непостоянная эффективность, обнаруженная в различных клинических исследованиях. Эффективность БЦЖ, похоже, сильно зависит от географического местоположения. Клинические исследования, проведенные в Великобритании, последовательно доказали защитный эффект от 60 до 80%. Однако исследования, проведенные в некоторых других странах, вовсе не выявили защитного эффекта [9].

Первое большое клиническое исследование, оценивающее эффективность БЦЖ, было проведено с 1956 по 1963 г. и включало почти 60 000 школьников в возрасте 14—15 лет, привитых БЦЖ. Данное исследование показало 84%-ю эффективность до 5 лет по прошествии иммунизации [15]. Однако исследование органов здравоохранения в Джорджии и Алабаме (США), опубликованное в 1966 г., показало эффективность вакцинации на уровне 14% и побудило США отказаться от внедрения массовой иммунизации посредством БЦЖ. Исследование, проведенное в южной Индии и опубликованное в 1979 г. («Чинглепутское исследование»), показало отсутствие защитного эффекта [16].

Длительность защиты БЦЖ неясна. В исследованиях, выявивших защитный эффект, последовательных данных получено не было. Совет по медицинским исследованиям Великобритании (MRC) провел испытание, показавшее, что иммунитет убывает до 59% по прошествии 15 лет и до «менее нуля» после 20 лет. Исследование, проведенное на американских индейцах, привитых в 1930-х гг., нашло доказательство защиты по прошествии 60 лет со слегка ослабшей эффективностью [17].

Считается, что вакцина БЦЖ обладает наибольшей эффективностью против диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита. По этой причине она все еще широко используется даже в странах, где ее эффективность против легочного туберкулеза ничтожна, например в Индии [18].

Причины разной эффективности БЦЖ в отдельных странах трудно понять. Были предложены многочисленные теории, но ни одна из них не была доказана научно. В частности, предполагается, что существуют генетические различия в штаммах БЦЖ, и эти различия в построении генома могут объяснять различия в эффективности [19].

Подходы к вакцинации БЦЖ заметно отличаются в разных странах. В СССР была при-

нята массовая поголовная вакцинация новорожденных в родильных домах с 1962 г. Данная практика сохраняется и в России. Кроме того, проводится регулярная ревакцинация. Великобритания ввела всеохватную иммунизацию в 1953 г. До 2005 г. предписывалось прививать всех школьников в возрасте 13 лет и новорожденных из групп риска. БЦЖ также проводилась лицам, имевшим контакт с туберкулезными больными. Пик случаев заболевания приходится на подростковый возраст и молодых людей до 25—30 лет, а исследования MRC показывают, что значимый иммунитет сохраняется максимум в течение 15 лет. Прививка БЦЖ проводилась в годы наибольшей заболеваемости легочным туберкулезом. Всеобщая иммунизация была прекращена по причине падения соотношения расходы/эффективность: в то время как в 1953 г. 94 ребенка должны были быть привиты, чтобы предотвратить 1 случай туберкулеза, к 1988 г. годовая заболеваемость туберкулезом в Великобритании упала так, что надо было бы привить 12 000 детей, чтобы предотвратить 1 случай туберкулеза. Индия ввела всеохватную иммунизацию БЦЖ в 1948 г. первой из неевропейских стран. Бразилия ввела такую в 1967—1968 гг. и проводит ее по настоящее время. Согласно бразильским законам, работники здравоохранения получают ревакцинацию БЦЖ. В Германии иммунизация проводилась со времени завершения Второй мировой войны до 1998 г. В 1998 г. Институт Р. Коха выпустил бюллетень, отменявший рекомендацию БЦЖ. В качестве обоснования отмены назывались «спокойная эпидемиологическая ситуация, отсутствие надежных доказательств эффективности БЦЖ, нередкие тяжелые побочные эффекты» [20, 21]. В Сингапуре и Малайзии БЦЖ проводилась новорожденным, ревакцинация осуществлялась в 12-летнем возрасте. С 2001 г. в Сингапуре схема была изменена на однократную при рождении.

Европейские страны, применяющие массовую вакцинацию новорожденных в настоящее время: Азербайджан, Беларусь, Болгария, Венгрия, Ирландия, Латвия, Литва, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Украина, Эстония, Молдова. Ряд европейских стран отказались от массовой вакцинации БЦЖ новорожденных: Австрия, Андорра, Бельгия, Великобритания, Германия, Греция, Дания, Испания, Италия, Кипр, Люксембург, Мальта, Нидерланды,

Норвегия, Словения, Франция, Чехия, Швейцария, Швеция, Финляндия. Последняя отказалась от массовой вакцинации БЦЖ в 2006 г. после вспышки БЦЖ-инфекции.

Противотуберкулезная вакцина БЦЖ — препарат из живой культуры БЦЖ-микобактерий, поэтому избежать поствакцинальных осложнений не удастся. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно и сопровождают ее с начала ее массового применения. Неблагоприятные последствия прививки БЦЖ принято называть БЦЖ-инфекцией, или БЦЖит (BCG disease, BCGitis). Осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ (по классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г.) делятся на следующие категории:

— локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты;

— персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы);

— диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, отмечаемое при врожденном иммунодефиците;

— пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, высыпания).

Согласно данным литературы, осложнения у детей диагностируют в различные сроки от момента введения вакцины. В первые 6 мес после прививки выявляют 68,7% осложнений, от 6 до 12 мес — 11,6%, через 1 год и позже после прививки — 19,7%. В структуре осложнений, развивающихся после вакцинации в поликлинике и после ревакцинации, чаще отмечаются холодные абсцессы (50,8 и 33,0% соответственно), а после вакцинации в родильном доме — лимфадениты (71,4%) [22].

Для дифференциальной диагностики постинфекционной и поствакцинальной аллергии у детей с положительными результатами пробы Манту из групп диспансерного учета и при дифференциальной диагностике осложнений после вакцинации БЦЖ применяется рекомбинантный туберкулезный аллерген для кожного теста, получивший название «Диаскинтест».

Еще в 1996 г. G. Mahairas и соавт. в результате расшифровки генома *M. tuberculosis*, *M. bovis* и аттенуированной БЦЖ обнаружили в вакцинном штамме делецию трех геномных участков,

обозначенных как RD1, RD2 и RD3. Геномный участок RD1 не был выявлен ни в одном субштамме БЦЖ, но обнаружен во всех протестированных лабораторных штаммах и клинических изолятах *M. tuberculosis*. В этой области кодируется синтез двух секреторных белков: ESAT-6 (early secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein).

Исследования, проведенные в США, Германии, Дании и других странах, показали, что возможность использования рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 для определения туберкулезной инфекции, применение их в различных тестах позволяют установить инфицирование микобактериями туберкулеза. Реакции у вакцинированных БЦЖ животных при введении ESAT-6 или CFP-10 отсутствовали (Д. Т. Леви, Ю. И. Обухов, М. В. Альварес Фигероа, 2016).

Возникновение лимфаденитов зависит от качества вакцины, ее дозы, возраста вакцинируемого и техники внутрикожного введения. Холодные абсцессы, как правило, являются результатом нарушения техники введения вакцины, когда препарат попадает под кожу. Однако нельзя полностью отрицать и влияние качества вакцины на возникновение данного осложнения.

Так, с учетом важности и необходимости проведения противотуберкулезной иммунопрофилактики в условиях эпидемии туберкулеза Министерством здравоохранения Украины было принято решение о целесообразности внедрения противотуберкулезной вакцины БЦЖ SSI (Statens Serum Institut) производства Государственного серологического института (Дания). Однако в 2008 г. был отмечен существенный рост осложнений (до 0,14%), когда преимущественно использовали вакцину БЦЖ SSI. Для проверки качества вакцинации провели мониторинг лечебных учреждений, которые осуществляли вакцинацию БЦЖ новорожденных и детей. Через 1 год число осложнений выросло в 2 раза. В 2011 г. количество осложнений достигло 0,62%.

Был изучен характер осложнений. Наибольшее их количество зарегистрировано в виде регионарных лимфаденитов. Техника введения вакцины была нарушена в 56 случаях. В 2 (3,4%) случаях это явилось причиной развития поверхностной язвы после применения вакцины БЦЖ производства НПО «Микроген» (Россия) и SSI (Дания), в 54 (96,4%) — подкожных холодных абсцессов,

в том числе в 25 случаях — на вакцину БЦЖ SSI, в 28 — НПО «Микроген», 1 — «Медгамал» НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН (Россия).

Таким образом, в течение всего срока наблюдения среди поствакцинальных осложнений преобладали лимфадениты (более 80%) и холодные абсцессы (около 20%). Случаи БЦЖ-оститов отмечены при использовании вакцины БЦЖ российского производства. Рост осложнений с 0,09 до 0,6% обусловлен использованием вакцины БЦЖ датского производства. Запрет применения вакцины производства Дании в 2012 г. и возврат к использованию российских вакцин способствовал значительному уменьшению осложнений вакцинации БЦЖ (С. М. Лепшина, Л. В. Скрипка и др., 2015).

По инициативе ВОЗ с 2006 г. объявлена глобальная программа борьбы с туберкулезом, в рамках которой одно из ведущих мест занимает программа разработки вакцин нового поколения.

К началу XXI века появилось около 200 кандидатов новой туберкулезной вакцины, большинство из которых завершили свое существование на уровне доклинических испытаний.

К середине 1990-х гг. обозначилось 3 основных направления разработки противотуберкулезной вакцины: получение аукоотрофных мутантов *M. tuberculosis*, совершенствование БЦЖ путем создания ее рекомбинантных аналогов, секретирующих цитокины или содержащих гены вирулентного штамма *M. tuberculosis*; создание ДНК-вакцин или субъединичных вакцин с использованием основных белков *M. tuberculosis*, а также использование рекомбинантных штаммов БЦЖ в качестве средства доставки гетерологичных антигенов. Исследования по этим же направлениям, но дополненные использованием микобактериальных липидов в качестве вакцины или адъювантов (адъюванты — вещества, усиливающие специфический иммунный ответ при вакцинировании) продолжались и в 2000-е гг.

К началу 2000 г. уже имелось несколько вакцин-кандидатов, для которых были получены положительные результаты в доклинических испытаниях на моделях мышей и морских свинок при аэрозольном введении.

В 2005 г. была начата подготовка к клиническим испытаниям кандидатных вакцин в США и Европе.

Немаловажный интерес представляет собой разработка субъединичных вакцин. К началу

2000 г. уже было получено несколько вариантов, однако их протективный эффект при испытаниях оказался в ряде случаев непредсказуемым и сильно варьировал. Для преодоления этого недостатка предлагалось создавать и использовать конструкции, обеспечивающие коэкспрессию рекомбинантных антигенов с цитокинами, или использовать рецептуры, содержащие рекомбинантные антигены и цитокины.

Среди нескольких групп антигенов *M. tuberculosis* с протективной активностью центральное место занимают секретируемые белки.

Анализ протеома *M. tuberculosis* позволил выявить не менее 1800 клеточных и 800 секреторных белков. По-видимому, именно среди секреторных белков в первую очередь следует искать антигены, перспективные для создания новых вакцин. Однако идентификация таких потенциальных антигенов представляет собой непростую задачу, поскольку, с одной стороны, все еще отсутствуют точные данные о полном спектре секреторных белков, выделяемых *M. tuberculosis* в организме больного, а с другой — известно, что их количественный и качественный составы могут существенно изменяться в зависимости от реакции организма. Также становится очевидным, что невозможно создать субъединичную вакцину против туберкулеза, основанную на одном каком-нибудь рекомбинантном антигене (С. И. Татьков, Е. В. Дейнеко, Д. П. Фурман, 2011).

В настоящее время разрабатываются вакцины для первичной вакцинации, буст-вакцины, постинфекционные и лечебные вакцины, комбинированные препараты. По способу получения вакцины принято делить на:

- живые аукоотрофные (ограничение способности деления клетки микобактерии до 1—3 мес, то есть способности размножиться в организме привитого);

- вирусные носители (векторные);

- живые рекомбинантные из БЦЖ, в ДНК которых введены антигены *M. tuberculosis* или *L. monocytogenes*;

- живые рекомбинантные из *M. tuberculosis* (из ДНК убраны антигены вирулентности) или из нетуберкулезных микобактерий;

- субъединичные (антигены плюс адъюванты);

- дезинтегрированные *M. tuberculosis* с адъювантом.

Однако лишь единицы из числа ТБ-вакцин дошли до конца второй фазы клинических

испытаний и получили разрешение на третью фазу. Самая продвинутая из всех — векторная вакцина «Анкара» (Ag85 на вирусном носителе, 2002), на которую возлагались большие надежды, — в 2013 г., проходя третью фазу клинических испытаний, потерпела неудачу (Д. Т. Леви, Ю. И. Обухов, М. В. Альварес Фигероа, 2016).

Возникает вопрос: когда можно отказаться от всеобщей вакцинации против туберкулеза? Позиция ВОЗ по этой проблеме весьма конкретна: «Для того чтобы перейти от всеобщей вакцинации БЦЖ к селективной, должна существовать эффективная система уведомлений в дополнение к следующим критериям: среднегодовой показатель нотификации о случаях легочного туберкулеза с положительным мазком мокроты ниже 5 на 100 000; или среднегодовой показатель нотификации о туберкулезном менингите среди детей в возрасте до пяти лет ниже 1 на 10 млн населения в течение предыдущих пяти лет; или среднегодовой риск заражения туберкулезом ниже 0,1%. Защитная эффективность вакцинации БЦЖ подростков и взрослых варьирует в зависимости от географического положения региона и, вероятно, от различий в предыдущем воздействии микобактерий окружающей среды. Однако, учитывая серьезные последствия заболевания с множественной лекарственной резистентностью и низкую реактогенность вакцины, вакцинация БЦЖ должна проводиться всем невакцинированным лицам с отрицательной туберкулиновой пробой, которые подвергаются воздействию *Mtb* с множественной резистентностью в эндемичных районах» [23].

Эффективность БЦЖ-вакцины является предметом изучения многих клинических и эпидемиологических исследований на протяжении десятилетий. До недавнего времени не было возможности объяснить, является ли протекторный эффект вакцинации следствием предотвращения инфицирования или он ограничен предотвращением прогрессирования инфекции до клинического заболевания. Это обусловлено тем, что туберкулиновый кожный тест имеет ограничения, в частности, с его помощью нельзя различить позитивную реакцию от инфицирования *M. tuberculosis* от таковой при нетуберкулезной микобактериальной инфекции. На данный момент это позволяет сделать метод измерения интерферона- $\gamma$  (interferon gamma release assay — IGRA), продуцированного

Т-лимфоцитами в ответ на антигены *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), или подсчета эффекторных Т-лимфоцитов, продуцирующих интерферон- $\gamma$ .

Наличие ряда исследований, в которых использовали метод IGRA, позволил А. Роу и соав. (2014) провести систематический обзор и мета-анализ, посвященный оценке эффективности БЦЖ-вакцинации против инфицирования *M. tuberculosis* у детей в возрасте младше 16 лет. При этом «инфицирование» противопоставляли «заболеванию» с развернутой клинической картиной. В рассматриваемых исследованиях дети имели предположительный контакт с больными легочным туберкулезом. Основную статистическую мощность использовали для анализа протекторного эффекта БЦЖ-вакцины против инфицирования, а в дополнительном анализе оценивали подобный эффект в отношении заболевания.

Изучение данных литературы позволило ученым включить в анализ 14 исследований из более чем 600 научных статей. Метаанализ включил когортные исследования с участием детей, обследованных при вспышках туберкулеза или при контакте с отдельными заболевшими. Исследования проводили в Великобритании (4), Гамбии и Испании (по 2), Греции, Италии, Индонезии, Турции, Южной Африке и Камбодже (по 1). Доказательств наличия риска системной ошибки в исследованиях не выявлено. В целом, по данным большинства из них, протекторный эффект в отношении тяжелых форм туберкулеза, в частности туберкулезного менингита, составляет примерно 64%, а эффективность против легочных форм туберкулеза сильно варьирует в зависимости от страны, в которой проводили исследование (G. A. Colditz и соавт., 1994). По всей видимости, БЦЖ-вакцинация не защищает/ограниченно защищает от заболевания в случае ее проведения лицам, инфицированным или сенситизированным к микобактериям, распространенным во внешней среде, что объясняет географические различия в ее эффективности (эффективность возрастает) при удалении от экватора (А. Mantani, 2014).

#### Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки 3, к. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 265-31-35.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. С. К., Е. И. К.  
Сбор и обработка материала: В. С. К., А. С. П., Е. А. Л., Е. И. К.  
Написание текста: В. С. К., А. С. П., Е. А. Л., Е. И. К.  
Редактирование: В. С. К., Е. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мечников И. И. Собрание сочинений. М.; 1959; 10: 117—215.
2. Fine P. E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *The LANCET*. 1995; 346: 1339—45.
3. Setia M. S., Steinmaus C., Ho C. S., Rutherford G.W. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6(3): 162—70. PMID 16500597.
4. Tanghe A., Content J., Vooren Van J. P. et al. Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from *Mycobacterium bovis* BCG against Buruli ulcer. *Infect. Immun.* 2001; 69: 5403—11. DOI: 10.1128/IAI.69.9.5403-5411.2001.
5. Lamm D. L., Blumenstein B. A., Crawford E. D. et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1205—9. PMID 192220.
6. Mosolits S., Nilsson B., Mellstedt H. Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials. *Expert Rev. Vaccines.* 2005; 4: 329—50. PMID 16026248.
7. Митинская Л. А. 80 лет применения вакцины БЦЖ. *Пробл. туберкулеза.* 2001; 1: 51—3.
8. Roy A., Eisenhut M., Harris R. J. et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g4643.
9. Colditz G. A., Brewer T. F., Berkey C. S. et al. Efficacy of BCG vaccine in prevention of tuberculosis: A meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994; 271(9): 698—702.
10. Аксенова В. А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее совершенствования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1993.
11. Журило И. П., Черкун А. В., Кириллова Т. В. и др. Лечебная тактика при осложнениях БЦЖ-вакцинации у детей. *Здоровье ребенка.* 2013; 4(47): 24—28.
12. *Clinical Spectrum of Tuberculosis in BCG Vaccinated Children.* Available at: <http://www.indianpediatrics.net/may2002/may-458-462.htm>.
13. Aronson N. E., Santosham M., Comstock G. W. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA.* 2004; 291(17): 2086—91. PMID 15126436.
14. Rosenthal S. R. *BCG vaccination against tuberculosis.* Boston: Litte, Brown & Co.; 1957.
15. Hart P. D., Sutherland I. *BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final Report of the Medical Research Council.* *Brit. Med. J.* 1977; 2: 293—5.
16. Mahler H. T., Mohamed Ali P. Review of mass B.C.G. project in India. *Ind. J. Tuberculosis.* 1955; 2(3): 108—16.
17. Comstock G. W., Palmer C. E. Long-term results of BCG in the southern United States. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1966; 93(2): 171—83.

18. Rodrigues L. C., Diwan V. K., Wheeler J. G. Protective Effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22: 1154—8.

19. Brosch R., Gordon S. V., Garnier T. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; DOI: 10.1073/pnas.0700869104.

20. *Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch — Institut Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten: Bulletin.* 1998; 15: 114.

21. Packe G. E., Innes J. A. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch. Dis. Child.* 1988; 63: 277—81.

22. Абаев Ю. К. Осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза. *Медицинские новости.* 2006; 10: 7—12.

23. Вакцинация БЦЖ. Доклад Исследовательской группы ВОЗ, 24—27 июля 1980 г. (WHO technical report series; № 652).

## REFERENCES

1. Mechnikov I. I. Collected works. *Sobranie sochineniy.* M.; 1959; 10: 117—215. (in Russian)
2. Fine P. E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *The LANCET*. 1995; 346: 1339—45.
3. Setia M. S., Steinmaus C., Ho C. S., Rutherford G.W. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6(3): 162—70. PMID 16500597.
4. Tanghe A., Content J., Vooren Van J. P. et al. Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from *Mycobacterium bovis* BCG against Buruli ulcer. *Infect. Immun.* 2001; 69: 5403—11. DOI: 10.1128/IAI.69.9.5403-5411.2001.
5. Lamm D. L., Blumenstein B. A., Crawford E. D. et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1205—9. PMID 192220.
6. Mosolits S., Nilsson B., Mellstedt H. Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials. *Expert Rev. Vaccines.* 2005; 4: 329—50. PMID 16026248.
7. Mitinskaya L. A. 80 years of BCG vaccine use. *Probl. tuberkuleza.* 2001; 1: 51—3. (in Russian)
8. Roy A., Eisenhut M., Harris R. J. et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g4643.
9. Colditz G. A., Brewer T. F., Berkey C. S. et al. Efficacy of BCG vaccine in prevention of tuberculosis: A meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994; 271(9): 698—702.
10. Aksenova V. A. Specific prevention of tuberculosis in children and adolescents and methods for its improvement: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.; 1993. (in Russian)
11. Zhurilo I. P., Cherkun A. V., Kirillova T. V. i dr. Therapeutic tactics for complications of BCG vaccination in children. *Zdorov'e rebenka.* 2013; 4(47): 24—8. (in Russian)]
12. *Clinical Spectrum of Tuberculosis in BCG Vaccinated Children.* Available at: <http://www.indianpediatrics.net/may2002/may-458-462.htm>.
13. Aronson N. E., Santosham M., Comstock G. W. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA.* 2004; 291(17): 2086—91. PMID 15126436.

14. Rosenthal S. R. *BCG vaccination against tuberculosis*. Boston: Litte, Brown & Co.; 1957.
15. Hart P. D., Sutherland I. *BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final Report of the Medical Research Council*. *Brit. Med. J.* 1977; 2: 293—5.
16. Mahler H. T., Mohamed Ali P. *Review of mass B.C.G. project in India*. *Ind. J. Tuberculosis*. 1955; 2(3): 108—16.
17. Comstock G. W., Palmer C. E. *Long-term results of BCG in the southern United States*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1966; 93(2): 171—83.
18. Rodrigues L. C., Diwan V. K., Wheeler J. G. *Protective Effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis*. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22: 1154—8.
19. Brosch R., Gordon S. V., Garnier T. et al. *Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; DOI: 10.1073/pnas.0700869104.
20. *Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch — Institut Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten: Bulletin*. 1998; 15: 114.
21. Packe G. E., Innes J. A. *Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study*. *Arch. Dis. Child.* 1988; 63: 277—81.
22. Abaev Yu. K. *Complications of vaccine prophylaxis of tuberculodlosis*. *Meditzinskie novosti*. 2006; 10: 7—12. (in Russian)
23. *BCG vaccination. WHO Study Group report, 24—27 July 1980 (WHO technical report series; № 652)*. (in Russian)

Поступила 19.02.2021.

Принята к печати 18.03.2021.

**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](http://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. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.02.2022. Тираж 1065 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.