

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

№ 3(900)/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

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Лаптев А. Н., Лаптева Е. А., Орлова И. В., Катибникова Е. И.** Патогенетические факторы развития инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 5

**Laptev A. N., Lapteva E. A., Orlova I. V., Katibnikova E. I.** Patogenetic factors of the development of infection-dependent chronic inflammation in the bronchi and secondary bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Оригинальные исследования

### Original Researches

**Клюйко Д. А.** Показатели тканевого дыхания в висцеральной брюшине при спаечном процессе в эксперименте ..... 13

**Kluiko D. A.** Registration of parameters of tissue respiration in the visceral peritoneum during adhesions in the experiment

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Тризна Н. М., Щербинский А. А., Мигаль Т. Ф., Аксенова Е. Н., Колядич Ж. В.** Результаты пилотного проекта по ранней диагностике злокачественных новообразований головы и шеи ..... 19

**Trizna N. M., Shcherbinsky A. A., Migal T. F., Aksenova E. N., Kaliadzich Zh. V.** Results of a pilot project on early diagnosis of malignant head and neck tumors

**Кроткова Е. Н.** Восприятие новых условий оказания медицинской помощи пациентами с инфекционными заболеваниями (на примере Гродненской области) ..... 24

**Krotkova E. N.** Perception of new conditions for providing medical care to patients with infectious diseases (on the example of the Grodno region)

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Василевский И. В.** Роль цитокинов при инфекции SARS-CoV-2 и пути блокады цитокинового шторма ... 31

**Vasilevski I. V.** The Role of cytokines in SARS-CoV-2 infection and ways to block cytokine storm

**Дегтярев Ю. Г.** Фетальное право: история, современное состояние, перспективы ..... 42

**Dzehtsiarou Y. G.** Fetal law: history, current state, prospects

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Кринец Ж. М., Красильникова В. Л.** Оценка эффективности комплексного консервативного лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией легкой степени тяжести ..... 54

**Krinets Zh. M., Krasilnikova V. L.** Evaluation of the effectiveness of comprehensive conservative treatment of patients with mild endocrine ophthalmopathy

**Суворов Д. И., Климович Н. Н., Красько О. В., Силин А. Е.** Клинико-гематологическая характеристика рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза ..... 61

**Suvorov D. I., Klimkovich N. N., Krasko O. V., Silin A. E.** Clinical and hematological characteristic of relapses and obstinate forms of acute myeloid leukemia

### Случаи из практики

### Cases From Practice

**Недзьведзь М. К., Клецкий С. К., Гузов С. А., Виктор С. В.** Энцефалокраниокутанный липоматоз (синдром Хаберленда) ..... 68

**Nedzvedz M. K., Kletsy S. K., Guzov S. A., Victor S. V.** Encephalocraniocutaneous lipomatosis (Haberland syndrome)

### Некролог

### Necrologue

Памяти Владимира Петровича Максимчука ..... 72

Memory of Vladimira Petrovicha Maksimchuka

### В свободный час

### At Leisure Time

Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 73

Wise ideas of famous doctors

### Медицина Беларуси в лицах

### The Medicine of Belarus in Persons

**Абаев Ю. К.** Линия жизни профессора О. С. Мишарева (к 100-летию со дня рождения) ..... 74

**Abaev Yu. K.** Life line of professor O. S. Misharev (to the 100<sup>th</sup> anniversary)

**Дорогие коллеги!**

Выдающийся физиолог Г. Селье считал, что ученые имеют достаточно оснований беспокоиться о своей этике, своем отношении к работе и людям. «Великий энтузиазм и стремление достичь совершенства в любой области столь всепоглощающи, — писал ученый, — что человек рискует превратиться в высокоспециализированное и направляемое единой целью подобие робота. Вот почему для ученого столь естественно время от времени спрашивать себя, соответствует ли его поведение поставленной цели и, что более важно, является ли цель достойной прилагаемых для ее достижений усилий».

Об этических проблемах научной работы говорят редко, что связано с известной цепетильностью темы, между тем в ней есть «темная» сторона, требующая нравственной, а иногда и правовой оценки. Это фабрикация и фальсификация данных, плагиат и «пиратство» (воровство чужих идей), присвоение результатов чужих исследований и дублирующие публикации. Среди них — «подаренное» авторство. И в прошлом, и теперь встречается номинальное консультирование и руководство, которые заключаются в предоставлении известным ученым своего имени на титульный лист статьи или диссертации. Подлинные авторы обычно преследуют цель разделить ответственность за публикацию и повысить ее престиж. Такой консультант или руководитель становится, пользуясь современной лексикой, «крышевателем» научной работы. Еще один круг проблемных авторов связан с руководителями научных подразделений, которые, не имея прямого отношения к работе, «записывают» себя в авторы, обозначая тем самым сферу своего влияния. Даже молчаливое согласие, а тем более активные действия по включению в соавторство с подчиненными, сродни использованию служебного положения в личных целях.

Особенно неоднозначна оценка подобного «авторства» в отношении диссертационных материалов, прежде всего потому, что нарушается одно из основных требований к диссертациям, являющимся формой научной аттестации. Диссертация, особенно докторская, должна быть плодом индивидуального творчества, что предусмотрено положением ВАК, а соавторство указывает, что работа выполнена, по меньшей мере, вдвоем с высококвалифицированным специалистом. Почему-то ВАК, строго контролируя выполнение менее существенных условий, на это внимания не обращает. В результате мнимого авторства лавинообразное нарастание публикаций у отдельных ученых обусловлено не столько научной активностью, сколько соавторством по «праву» высокого должностного положения. Никак не умаляя высоких личных способностей, отнести такое явление исключительно на этот счет довольно трудно.

Совет научных редакторов (CSE) — международная организация, объединяющая профессиональных редакторов научных изданий, определяет соавторов как лиц, внесших значительный вклад в работу и согласных нести за это ответственность. Право называться соавтором должно основываться на значительном вкладе в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных; написании текста статьи или внесении в него принципиальных изменений; одобрении окончательной версии, которая сдается в печать. Общая, финансовая, материальная и техническая поддержка, помощь в написании статьи не являются достаточными для авторства. Порядок распределения авторов зависит от степени интеллектуального вклада в работу. Лидер публикации занимает первое место. За рубежом по негласной традиции руководитель группы авторов (профессор, заведующий отделом, лабораторией) указывается последним.

Последовательность авторов влияет на индекс цитирования и, следовательно, на научный рейтинг. При неясно обозначенном лидерстве первенство в публикации относят к наиболее известному автору (эффект Матфея) — «Ибо кто имеет, тому дано будет и приумножится, а кто не имеет, у того отнимется и то, что имеет» (Мф. 13:12). Отступление от порядка приведения соавторов, ведущее к несправедливому отражению их вклада в публикацию, является основным этическим нарушением в данной сфере.

Почему же авторские коллективы стали непомерно разрастаться, включая даже косвенно причастных к работе? Обычно говорят, что современная наука стала более сложной и коллективной по своей природе. Казалось бы, все оправданно, но статьи, где число авторов достигает нескольких десятков, а то и сотен, ехидно называют «братскими могилами» и подвергают изрядной критике. Консультирование и руководство, конечно, должны учитываться в багаже научных заслуг, но всегда ли в форме соавторства? Адекватным показателем продуктивности маститого ученого представляется не число опубликованных работ совместно с диссертантами и своими подчиненными, а солидные статьи, обобщающие результаты исследований, полученные под его руководством, а формой признательности является выражение благодарности за конкретную помощь в специальном разделе публикации.

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>1</sup>Е. И. КАТИБНИКОВА

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-ЗАВИСИМОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В БРОНХАХ И ВТОРИЧНЫХ БРОНХОЭКТАЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Выявить патогенетические факторы развития хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** Наблюдались 135 пациентов с ХОБЛ. В выявлении хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах при разных стадиях прогрессирования ХОБЛ большое значение имели характер выделяемой мокроты, интенсивность бактериальной колонизации бронхов, результаты бронхоскопии. У 52 пациентов проведена бронхография и у 83 — компьютерная томография с целью выявления вторичных бронхоэктазов и их распространенности по бронхам в зависимости от стадии развития ХОБЛ.

**Результаты.** На I стадии ХОБЛ у 75,0% пациентов инфекционно-зависимое воспаление в бронхах не выявлено, катаральный токсический эндобронхит выявлен у 25,0%. На II стадии катаральный эндобронхит составил 18,7%, атрофический — 68,7%, гипертрофический — 12,5%. На III и IV стадии заболевания у многих пациентов был выявлен гнойный эндобронхит (37,0 и 77,8% соответственно). На II стадии ХОБЛ вторичные бронхоэктазы выявлены у 12,5% пациентов, на III стадии они отмечались у всех пациентов в нижних долях, на IV стадии у 82,4% пациентов вторичные бронхоэктазы отмечены не только в нижних, но и в верхних долях.

Первым фактором в механизме развития инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов является нарастающая фиброзная трансформация легочной ткани и облитерация мелких бронхов преимущественно в нижних долях под воздействием экзогенных раздражителей. Вторым фактор — стойкое нарушение функции (вентиляции). Эти два фактора формируются многие годы, и когда нарастающий фиброз приводит к истощению дыхательных резервов, появляются другие факторы. Третий фактор — нарушение процессов самоочищения бронхов вследствие ухудшения вентиляции. В связи с неэффективностью процессов самоочищения бронхов возникает четвертый патогенетический фактор — накопление в бронхах бронхиального секрета, служащего питательной средой для бактерий. Пятый фактор — бактериальная колонизация бронхов условно-патогенной микрофлорой. Шестой фактор — развитие инфекционно-зависимого хронического бронхита. Хроническое воспаление в бронхах приводит к появлению седьмого патогенетического фактора — развитию соединительной ткани в слизистых оболочках и глубоких слоях стенок бронхов с их рубцовой трансформацией. Фиброзная ткань в бронхах подвергается растяжению, на месте рубцов постепенно формируются бронхоэктазы — восьмой фактор.

После возникновения вторичных бронхоэктазов постоянное инфицирование бронхов соседних сегментов ведет к развитию в них хронического инфекционно-зависимого эндобронхита и рецидивирующей вторичной пневмонии с постепенным замещением альвеол и бронхиол рубцовой тканью (первый фактор), что приводит к нарушению вентиляции (второй фактор). Таким образом формируются 2 первых пусковых патогенетических фактора и последовательно присоединяются следующие 6 факторов, действующие уже и в бронхах верхних долей легких.

**Заключение.** Установлена последовательность формирования патогенетических факторов развития хронического неспецифического инфекционно-зависимого воспаления и вторичных бронхоэктазов в бронхах при ХОБЛ. Пусковыми факторами являются медленно увеличивающиеся пневмофиброз и нарушение вентиляции. Не резко выраженное инфекционно-зависимое хроническое воспаление в бронхах возникает на II стадии развития ХОБЛ. На этой стадии оно обратимо, если прекращается воздействие экзогенных раздражителей. На III и IV стадии развития ХОБЛ выраженный пневмофиброз и эмфизема сопровождаются значительными нарушениями вентиляции и процессов самоочищения бронхов, в связи с чем прогрессирование инфекционно-зависимого хронического воспаления и формирование бронхоэктазов продолжается даже при прекращении воздействия экзогенных раздражителей. Профилактика обострений инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах на III и IV стадии развития ХОБЛ достигается применением методов санации бронхов, которые, устраняя воздействие четвертого патогенетического фактора, позволяют устранить воспаление в бронхах и остановить прогрессирование ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, патогенетические факторы развития инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов, лечение.

**Objective.** To identify pathogenetic factors of the development of infection-dependent chronic inflammation in the bronchi and secondary bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Materials and methods.** 135 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were observed. The nature of sputum secreted, the intensity of bacterial colonization of the bronchi, and the results of bronchoscopy were important in detecting chronic infection-dependent inflammation in the bronchi at different stages of COPD progression. Bronchography was performed in 52 patients and computed tomography was performed in 83 patients to detect secondary bronchiectasis and its prevalence in the bronchi, depending on the stage of COPD development.

**Results.** At the first stage of COPD, 75.0% patients had no infection-dependent inflammation in the bronchi, catarrhal toxic endobronchitis was detected in 25.0%. In the second stage of COPD, catarrhal endobronchitis was 18.7%, atrophic — 68.7%, hypertrophic endobronchitis — 12.5%. At the third and fourth stages, purulent endobronchitis was detected in most patients (37.0% and 77.8%, respectively). At the second stage of COPD secondary bronchiectasis were detected in 12.5% of patients, at the third stage it was observed in all patients in the lower lobes, at the fourth stage in 82.4% of patients, secondary bronchiectasis was noted in both the lower and upper lobes.

The first factor in the mechanism of development of infection-dependent chronic inflammation in the bronchi and secondary bronchiectasis is the increasing fibrous transformation of lung tissue and obliteration of small bronchi mainly in the lower lobes under the influence of exogenous stimulus.

The second factor is a persistent embarrassment of ventilation.

These two factors are formed for many years, and other factors appear when increasing fibrosis leads to the depletion of breathing reserves.

The third factor is a disfunction of the processes of self-cleaning of the bronchi due to poor ventilation.

Due to the ineffectiveness of the processes of self-cleaning of the bronchi, a fourth pathogenetic factor arises – chest congestion, which serves as a breeding ground for bacteria.

The fifth factor is bacterial colonization of the bronchi by opportunistic microflora.

The sixth factor is the development of infectious-dependent chronic bronchitis.

Chronic inflammation in the bronchi leads to the appearance of the seventh pathogenetic factor — the development of connective tissue in the mucous membranes and deep layers of the bronchial walls with its scsry transformation. The fibrous tissue in the bronchi undergoes stretching, and gradually bronchiectasisform on the spots of scars (the eighth factor).

After the occurrence of secondary bronchiectasis constant contamination of the bronchi of neighboring segments leads to the development of chronic infection-dependent endobronchitis and recurrent secondary pneumonia there with gradual replacement of the alveoli and bronchioles with scar tissue (the first factor), which leads to embarrassment of ventilation (the second factor). Thus, the first two pathogenetic triggers are formed and the following 6 factors are successively added, which are already active in the bronchi of the upper lobes of the lungs.

**Conclusion.** The sequence of formation of pathogenetic factors for the development of chronic nonspecific infection-dependent inflammation and secondary bronchiectasis in the bronchi in COPD has been established. The triggers factors are slowly increasing pneumofibrosis and impaired ventilation. Featureless infectious-dependent chronic inflammation in the bronchi occurs in the 2nd stage of COPD development. At this stage it is inversive if the effect of exogenous stimuli stops. At stages 3 and 4 of COPD development, pronounced pneumofibrosis and emphysema are accompanied by significant embarrassments of ventilation and self-cleaning processes of the bronchi, and therefore the progression of infection-dependent chronic inflammation and the formation of bronchiectasis continues even after the cessation of exposure to exogenous stimuli. Prevention of recrudescences of the infectious-dependent chronic inflammatory process in the bronchi at stages 3 and 4 of COPD development is achieved by using methods of therapeutic bronchoscopy, which, eliminating the impact of the 4 pathogenetic factor, can eliminate inflammation in the bronchi and stop the progression of COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pathogenetic factors of the development of infectious-dependent chronic inflammation in the bronchi and secondary bronchiectasis, treatment.

HEALTHCARE. 2022; 3: 5—12.

**PATHOGENETIC FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF INFECTION-DEPENDENT CHRONIC INFLAMMATION IN THE BRONCHI AND SECONDARY BRONCHIECTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

A. N. Laptev, E. A. Lapteva, I. V. Orlova, E. I. Katibnikova

Возникновение и прогрессирование хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на ранних стадиях ее развития происходят под воздействием экзогенных неинфекционных раздражителей (курение, вдыхание различных токсических веществ), которые запускают многочисленные патологические процессы в дыхательных путях [2,5]. Наблюдения за пациентами с ХОБЛ показывают, что если воздействие

токсических веществ на бронхи не прекращается своевременно, а профилактические лечебные мероприятия не проводятся или когда они недостаточно эффективны, то на фоне медленно прогрессирующего неинфекционного хронического воспаления в бронхах неизбежно возникает инфекционно-зависимое хроническое воспаление. Патологическая анатомия этого воспалительного процесса известна [6] и представлена

поствоспалительной облитерацией мелких бронхов, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов и развитию гнойного воспаления в проксимальных бронхах. Нами отмечено, что на III стадии ХОБЛ у всех пациентов появляются вторичные бронхоэктазы в нижних долях легких, которые на IV стадии развития ХОБЛ распространяются и на бронхи верхних долей [3,4]. С присоединением инфекционно-зависимого воспаления прогрессирует ХОБЛ ускоряется, возникают обострения с развитием вторичных пневмоний, плевритов, абсцессов, эмпием [8]. Большое значение имеет выявление патогенетических факторов, возникающих на начальных фазах развития ХОБЛ и ведущих к указанным патологическим изменениям. Для своевременной организации проведения лечебных мероприятий и профилактики этих процессов необходимо уточнить:

1) связан ли патогенез хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах с прогрессирующим течением ХОБЛ или хроническое инфекционно-зависимое воспаление возникает как сопутствующее заболевание;

2) на какой стадии прогрессирующего течения ХОБЛ к токсическому воспалению присоединяется хроническое инфекционно-зависимое воспаление в бронхах;

3) какие патогенетические факторы участвуют в развитии хронического инфекционно-зависимого воспалительного процесса в бронхах;

4) на какие патогенетические факторы можно воздействовать, чтобы остановить прогрессирование хронического инфекционного воспаления в бронхах в процессе профилактического лечения.

Цель исследования — выявить патогенетические факторы развития хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

### Материал и методы

Характер хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах изучен у 135 пациентов с разными стадиями прогрессирующего течения ХОБЛ. С I стадией ХОБЛ наблюдался 21 пациент, со II — 34, с III — 46, с IV — 34. Наиболее значимыми диагностическими методами для определения стадий ХОБЛ являлись: длительность болезни; выраженность одышки и кашля; характер и степень нарушения функ-

ции внешнего дыхания; выраженность и распространенность по долям легких рентгенологически выявляемых фиброзных и эмфизематозных изменений.

В выявлении выраженности хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах большое значение имели характер выделяемой мокроты, интенсивность бактериальной колонизации бронхов, частота развития инфекционных осложнений. У 135 пациентов изучены результаты бронхоскопий с целью выявления вида и степени выраженности воспалительного процесса в бронхах при разных стадиях развития ХОБЛ. Хронический воспалительный процесс в бронхах оценивался согласно классификации, в которой выделяются катаральный, атрофический, гипертрофический и гнойный эндобронхиты [1]. С целью выявления вторичных бронхоэктазов и их распространенности по бронхам в зависимости от стадии развития ХОБЛ у 42 пациентов изучены результаты контрастных исследований (бронхография), у 83 — компьютерной томографии.

### Результаты и обсуждение

Инфекционно-зависимые воспалительные изменения в бронхах нарастают постепенно, по мере прогрессирования и перехода ХОБЛ в более тяжелую стадию течения. На I стадии у 66,7% пациентов воспалительные изменения в бронхах не выявлены, катаральный токсический эндобронхит обнаружен у 33,3%. На II стадии соотношение клинических форм эндобронхита меняется: катаральный составляет только 18,8%, появляются атрофический — до 68,7% и гипертрофический — у 12,5% пациентов. На III стадии катаральный атрофический эндобронхит уже не регистрируется, у пациентов отмечаются гипертрофический (47,8%) и гнойный (52,2%) эндобронхиты. Для IV стадии ХОБЛ характерным является гнойный эндобронхит, составляющий 88,9%, гипертрофический отмечается только у 11,1% пациентов.

Выявлено увеличение бактериальной обсемененности бронхов в зависимости от стадии ХОБЛ. На I стадии бактериальная обсемененность бронхов составляет  $2-4 \cdot 10^5$  в 1 мл мокроты, на II стадии —  $1-3 \cdot 10^6$ , на III стадии —  $1-4 \cdot 10^7$ , на IV стадии —  $3-9 \cdot 10^8$ . Отмеченная зависимость степени выраженности эндобронхита от стадии ХОБЛ и результаты изучения бактериальной обсемененности бронхов,

указывающие на многократно более высокую микробную колонизацию бронхов на III и IV стадиях заболевания, свидетельствуют об увеличении роли инфекционно-зависимого воспаления в патогенезе ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания. На III—IV стадиях прогрессирующего течения ХОБЛ воспалительный процесс в бронхах поддерживается и прогрессирует быстрее не только вследствие воздействия экзогенных факторов, как в начале заболевания, а преимущественно под воздействием инфекции.

Нарастание патологических изменений в бронхах сопровождается функциональными нарушениями. При катаральном и атрофическом эндобронхите сохраняется нормальная архитектура бронхов и бронхиальных шпор, что, несмотря на воспалительные изменения, обуславливало сохранение способности бронхов к самоочищению и частичную обратимость бронхиальной обструкции. При гипертрофическом и особенно гнойном эндобронхите воспалительные и рубцовые изменения приводят к деформации бронхов, неравномерному сужению их просвета, дистонии и расширению бронхиальных шпор. Нарушаются процессы самоочищения бронхов, что отражается на количестве и качестве бронхиального секрета, который по мере прогрессирования эндобронхита становится гнойным.

Бронхоскопия за счет высокой разрешающей способности оптической аппаратуры, позволяющей видеть все оттенки изменения цвета, дает возможность установить характер воспалительного процесса. Но возможности бронхоскопии ограничены в выявлении бронхоэктазов. Вторичные бронхоэктазы хорошо регистрируются при бронхографии и компьютерной томографии и представляют наибольший интерес, так как качественно изменяют характер течения заболевания.

На I стадии ХОБЛ вторичные бронхоэктазы в бронхах не выявляются. На II стадии вторичные бронхоэктазы появились у 12,5% в нижних долях легких и не во всех бронхах. На III стадии ХОБЛ вторичные бронхоэктазы отмечались у всех пациентов в нижних долях и у 19,4% распространились на верхние доли. На IV стадии у большинства пациентов вторичные бронхоэктазы выявлены и в нижних, и в верхних долях, только у 17,6% пациентов они не отмечены в верхних долях.

Таким образом, на I и II стадиях течения ХОБЛ воспалительный процесс в бронхах поддерживается экзогенными раздражителями, поствоспалительный фиброз в бронхиолах и паренхиме легких нарастает медленно, в течение 20—40 лет, и так же медленно истощаются дыхательные резервы. Поэтому процессы самоочищения бронхов в течение многих лет сохраняются на должном уровне и препятствуют возникновению микробной колонизации бронхов. На III и IV стадиях ХОБЛ воспалительная облитерация бронхиол и нарастающие фиброзные и эмфизематозные процессы в паренхиме приводят к значительным нарушениям функции внешнего дыхания. Механизмы самоочищения бронхов становятся несостоятельными, возникают условия для развития микробной колонизации бронхов и к хроническому токсическому воспалению в бронхах присоединяется хроническое инфекционно-зависимое воспаление. Если токсическое хроническое воспаление на I—II стадиях локализуется преимущественно в мелких бронхах и является катаральным или атрофическим, то инфекционно-зависимое воспаление локализуется преимущественно в бронхах среднего калибра, так как большинство мелких бронхов, пораженных фиброзом ацинусов, облитерированы или сужены.

Клинико-рентгено-бронхологические сопоставления позволили установить последовательность развития патогенетических факторов, ведущих к возникновению инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах и вторичных бронхоэктазов.

**Механизм развития инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов.** Самой частой причиной развития ХОБЛ является курение. Среди наблюдаемых 125 пациентов курильщиков было 116 (92,8%). Часто эта вредная привычка прослеживается почти весь период прогрессирующего течения ХОБЛ. Но на IV стадии, когда присоединяются нарушения сократительной функции миокарда и появляются явные признаки хронической недостаточности кровообращения, всегда, за редким исключением, курильщики прекращают курение.

Под воздействием химически активных поллютантов на I стадии ХОБЛ отмечается обычно только непостоянный кашель. На II стадии бронхи реагируют избыточной секрецией слизи, что носит защитный характер. Бронхиальный секрет



систематически откашливается, но часть его задерживается в бронхах нижних долей, представляя собой питательную среду для микробов. Однако, имея 20-кратные резервы, система дыхания многие годы успешно защищается за счет активизации механизмов самоочистки бронхов и инфекционно-зависимое воспаление в бронхах не возникает, пока не исчерпаны дыхательные резервы. Постоянное воздействие химически активных поллютантов поддерживает во всех бронхах токсическое воспаление, которое приводит к постепенному повреждению всех анатомических структур стенок бронхов, но больше страдают наиболее уязвимые мелкие бронхиальные структуры [6]. На уровне ацинусов отмечается 8—10 ветвлений бронхиол. В них и прилежащих альвеолах постепенно возникают основные поствоспалительные необратимые анатомические нарушения в виде облитерации бронхиол, фиброзной и эмфизематозной трансформации альвеол. В нижних долях больше выражен пневмофиброз, значительнее нарушена вентиляция, поэтому в бронхах нижних долей больше задерживается избыточный бронхиальный секрет, служащий питательной средой для бактерий, и инфекционно-зависимое воспаление возникает раньше, чем в бронхах верхних долей. Хроническое инфекционно-зависимое воспаление и его последствия в виде вторичных бронхоэктазов возникают через последовательное формирование 8 патогенетических факторов.

Первым фактором является фиброзная трансформация мелких бронхов и легочной ткани. Фиброз формируется преимущественно в нижних долях, в верхних долях вначале превалирует эмфизема, а фиброз заметным становится позднее, по мере распространения инфекционного хронического воспаления с бронхов нижних долей на бронхи верхних долей.

Второй фактор — стойкое нарушение функции (вентиляции) — является следствием фиброзной трансформации. Первый и второй факторы выступают как пусковые в развитии и медленном прогрессировании хронического инфекционно-зависимого воспалительного процесса в бронхах. Чем значительнее вентиляционные нарушения, тем раньше развивается хронический инфекционно-зависимый воспалительный процесс и тем быстрее он прогрессирует.

Третий фактор — нарушение процессов самоочистки бронхов. Бронхи и паренхима нормально вентилирующихся сегментов условно

стерильны. Инфекция постоянно попадает в бронхи с воздухом, но при нормальной функции механизмов самоочистки не успевает размножиться в бронхах у здоровых людей. Стерильность поддерживается за счет процессов самоочистки бронхов: сократимость бронхов; кинетическая энергия воздушного потока на выдохе; эскалаторная функция мукоцилиарного аппарата; местные иммунологические защитные реакции [7]. Когда вследствие длительного экзогенного воздействия слизистая оболочка бронхов подвергается метаплазии, бронхиолы облитерируются, а паренхима легкого замещается фиброзной тканью и вентиляция нарушается, происходит нарушение процессов самоочистки бронхов. Значительно уменьшается или полностью прекращается движение воздуха по бронхам, и в связи с этим выключаются главные факторы самоочистки — эскалаторная функция мукоцилиарного аппарата и кинетическая энергия выдыхаемого воздуха, страдают также сократимость бронхов и местный иммунитет.

В связи с неэффективностью процессов самоочистки бронхов возникает четвертый патогенетический фактор — задержка в бронхах бронхиального секрета, служащего питательной средой для бактерий.

При появлении питательной среды неизбежно возникает пятый фактор — происходит бактериальная колонизация бронхов разнообразной условно-патогенной микрофлорой.

При увеличении в бронхах количества условно-патогенных бактерий происходит увеличение их вирулентности и патогенности, у них появляется способность вызывать воспалительный процесс — хронический локальный бронхит, являющийся шестым патогенетическим фактором. Инфекционно-зависимое воспаление в бронхах развивается и прогрессирует медленно, но непрерывно, и вначале протекает скрыто. Со временем появляются заметные его признаки в виде усиливающегося кашля, увеличения количества мокроты.

Хроническое воспаление в бронхах приводит к появлению седьмого патогенетического фактора — развитию соединительной ткани в слизистых оболочках и более глубоких слоях с рубцовой трансформацией стенок бронхов.

Фиброзная ткань в бронхах подвергается растяжению, и постепенно на месте рубцов формируются бронхоэктазы — восьмой фактор.

Фиброзная трансформация легочной ткани с уменьшением в объеме, хроническое инфекционно-зависимое воспаление в бронхах и вторичные бронхоэктазы возникают, прежде всего, в бронхах нижних долей. Это связано с накоплением инфицированного бронхиального секрета преимущественно в нижнедолевых бронхах. Верхняя доля реагирует на указанные изменения преимущественно развитием эмфиземы. Но по мере прогрессирования хронического воспаления вторичные бронхоэктазы неизбежно возникают и в бронхах верхних долей (таблица).

**Механизм прогрессирования инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах.** После возникновения вторичных бронхоэктазов в бронхах нижних долей воспаление распространяется на бронхи верхних долей легких, постепенно вызывая развитие тотального поражения бронхов и паренхимы всех сегментов обоих легких. В бронхах нижних долей, в которых развились вторичные бронхоэктазы, постоянно тлеет хронический инфекционно-зависимый воспалительный процесс. В этих бронхах имеется гнойное или слизисто-гнойное содержимое, поэтому бронхи верхних долей подвергаются непрерывному инфицированию. Постоянное инфицирование бронхов соседних сегментов ведет к развитию в них хронического эндобронхита и рецидивирующей вторичной пневмонии с постепенным замещением альвеол рубцовой тканью и рубцовой облитерацией мелких бронхов (первый фактор), что приводит к нарушению вентиляции (второй фактор). Формируются 2 первых пусковых патогенетических фактора и последовательно присоединяются следующие 6 факторов, действующих уже и в бронхах верхних долей легких: нарушение самоочищения бронхов; задержка бронхиального секрета; микробная колонизация; инфекционное хроническое воспаление; воспалительная рубцовая трансформация стенок бронхов; вторичные бронхоэктазы. В бронхах постоянно тлеет хронический инфекционный воспалительный процесс, сопровождаясь частыми обострениями.

Таким образом, длительный неинфекционный период (I—II стадии) прогрессирования

ХОБЛ у пациентов в возрасте 45—55 лет переходит преимущественно в инфекционно-зависимый период прогрессирования. С этого времени прогрессирование становится быстротечным и за 5—7 лет развивается хроническая гнойно-обструктивная болезнь легких, основными проявлениями которой являются хроническая дыхательная недостаточность и хроническая гнойная интоксикация. Затем часто возникают инфекционные осложнения (вторичная пневмония, гнойно-некротические деструкции легких, плеврит, эмпиема). Присоединяющиеся инфекционно-зависимые заболевания независимо от их тяжести в диагнозе должны трактоваться как осложнения ХОБЛ.

Чтобы остановить медленное прогрессирование неинфекционного воспаления на I и II стадиях прогрессирования ХОБЛ, необходимо разъяснить пациенту сущность изложенного патогенеза и инициировать стойкое желание прекратить курение. Этого достаточно, чтобы при сохранившихся дыхательных резервах прогрессирование ХОБЛ прекратилось. Чтобы остановить прогрессирование хронического неспецифического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах при III и IV стадиях ХОБЛ, когда дыхательные резервы истощены и механизмы самоочищения бронхов несостоятельны, необходимо в процессе диспансерного наблюдения проводить бронхосанационное лечение. Из всех 8 патогенетических факторов нейтрализовать можно только четвертый фактор — накопление в бронхах бронхиального секрета, служащего питательной средой для микробов. Если бронхи потеряли способность к самоочищению, то широко применяющийся ингаляционный метод лечения недостаточно эффективен и должен быть дополнен одним из трех методов санации бронхов: интратрахеальные инстилляции, введение лечебных растворов через назотрахеальный катетер, лечебные бронхоскопии.

Основной целью бронхосанационного лечения является удаление инфицированного бронхиального секрета. Профилактическое лечение должно продолжаться всю жизнь. Курс лечения — 2 нед. Перерыв между курсами лечения —

#### Протяженность по бронхам вторичных бронхоэктазов при разных стадиях ХОБЛ

Объем поражения бронхоэктазами	Стадия развития ХОБЛ			
	I (n=23)	II (n=32)	III (n=36)	IV (n=34)
В нижних долях	—	7 (21,9%)	29 (80,6%)	6 (17,6%)
В нижних и верхних долях	—	—	7 (19,4%)	28 (82,4%)

1,5 мес. Учитывая способность тканей к репарации, можно через длительный промежуток времени уменьшить число курсов лечения в год. Нельзя ждать обострения, чтобы начать очередной курс лечения. Если обострения возникают на фоне профилактического лечения, то это значит, что метод лечения неправильно применяется или перерывы между курсами лечения очень длительные.

Чаще всего мы применяли интратрахеальные инстилляции. Очень важно, чтобы один специалист вел пациента в течение многих лет. В 1981 г. нами была подготовлена медицинская сестра, местом работы которой был только бронхосанационный кабинет. В течение 1 ч она осуществляла прием 5—6 пациентов, в течение рабочего дня — 25—30 пациентов.

За многие годы работы специалист становится виртуозом в своем деле. Такой специалист может ввести отмывающий раствор при необходимости в левый или правый бронх, используя минимум анестетиков. Физиологический раствор вводят гортанным шприцем ежедневно по 15 мл за 1 процедуру (по 5 мл 3 раза). После каждого введения пациент откашливает физиологический раствор вместе с мокротой. Нет необходимости вводить в бронхи какие-либо антимикробные растворы, которые нередко обладают побочными действиями. Нужно использовать физиологический раствор, подогретый до температуры 30—36 °С во избежание развития холодового эндобронхита. Особенно важно это соблюдать в зимнее время.

Некоторые пациенты предпочитают введение отмывающего раствора через назотрахеальный катетер, вводимый под местной анестезией. Физиологический раствор вводят в количестве 50—70 мл, капельно, 10 капель/мин, через трансфузионную систему. При этом пациент постепенно меняет положение тела, чтобы раствор попадал во все бронхи, и откашливает его вместе с мокротой в литровую банку, заполненную наполовину водой. Откашливаемое содержимое бронхов плавает на поверхности воды, и пациент воочию убеждается в пользе проводимой процедуры. Данную процедуру ввиду ее эффективности проводят 2 раза в неделю, всего 4 процедуры на курс лечения. Этот метод хорош также тем, что некоторые пациенты обучаются применять его самостоятельно в домашних условиях.

Следующим эффективным методом является лечебная фибробронхоскопия, проводимая под местным обезболиванием. Применяют ее 2 раза в неделю, 4 процедуры на курс лечения. У пациента при покашливании аспирируется из бронхов накопившийся бронхиальный секрет. В бронхи желателно ничего не вводить.

Курс лечения повторяется через каждые 1,5 мес. К примеру: с 1 по 15 число каждого четного или нечетного месяца.

Ингаляционный метод введения бронходилататоров может также при необходимости использоваться, но наблюдения показали, что необходимость в них со временем исчезает.

Методы санации бронхов можно не применять, если пациент изменит образ жизни, сделав привычными физические упражнения. Особенно эффективен ежедневный медленный бег в течение 15—30 мин в вечернее время, желателно в лесной зоне, в одиночестве, чтобы после разогревания организма можно было откашляться и освободить бронхи от мокроты.

## Выводы

1. Установлена последовательность формирования патогенетических факторов развития хронического неспецифического инфекционно-зависимого воспалительного процесса и вторичных бронхоэктазов в бронхах при ХОБЛ.

2. Пусковыми факторами являются пневмофиброз и нарушение вентиляции, от степени выраженности которых зависит темп формирования других патогенетических факторов развития хронического неспецифического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах и вторичных бронхоэктазов.

3. Не резко выраженное инфекционно-зависимое хроническое воспаление в бронхах возникает на II стадии развития ХОБЛ. На этой стадии оно обратимо, если прекращается воздействие экзогенных раздражителей, потому что при не резко выраженном фиброзе и сохранившихся дыхательных резервах процессы самоочищения бронхов могут быть восстановлены без лечения.

4. На III и IV стадиях развития ХОБЛ выраженный пневмофиброз и эмфизема сопровождаются значительными нарушениями вентиляции и процессы самоочищения бронхов остаются несостоятельными даже при прекращении воздействия раздражающих факторов,

в связи с чем медленное прогрессирование инфекционно-зависимого хронического воспаления и бронхоэктазов продолжается даже при прекращении воздействия экзогенных раздражителей.

5. Знание последовательности и механизмов формирования 8 патогенетических факторов хронического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах позволяет предвидеть их возникновение и своевременно применить профилактические мероприятия. При прекращении воздействия раздражающих факторов на I—II стадиях ХОБЛ происходит восстановление региональной вентиляции, то есть полное излечение. На III—IV стадиях региональная вентиляция не восстанавливается вследствие развития фиброза или нарушения проходимости бронхов (клиническое излечение) и вероятность появления указанных 8 патогенетических факторов, ведущих к развитию инфекционного воспаления и вторичных бронхоэктазов, становится высокой.

6. Эффективное лечение и профилактика обострений инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах на III и IV стадиях развития ХОБЛ достигается применением методов санации бронхов, которые, устраняя воздействие 4-го патогенетического фактора, позволяют устранить воспаление в бронхах и остановить прогрессирование ХОБЛ. Наиболее эффективными методами санации бронхов являются: интратрахеальные инстилляциии, лечение через назотрахеальный катетер, лечебные бронхоскопии. Изыскание других эффективных и неинвазивных методов санации бронхов является актуальной задачей. Одним из таких методов является ежедневный медленный бег в течение 15—30 мин (500—2000 м) в вечернее время, это способствует откашливанию мокроты, отвращает пациента от курения.

#### 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 17 265-21-35.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Л.

Сбор и обработка материала: А. Н. Л., Е. А. Л., И. В. О.

Написание текста: А. Н. Л., Е. А. Л.

Редактирование: И. В. О., Е. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А. Бронхоскопия. В кн.: *Руководство по пульмонологии*. Ред.: Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев. Л.: Медицина; 1978: 103—10.
2. Илькович М. М., Кузубова Н. А. Патогенез хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Ред. А. Г. Чучалин. Москва: Атмосфера; 2008: 82—112.
3. Лаптев А. Н., Лаптева И. М., Лаптева Е. А. Развитие хронического воспалительного процесса в бронхах у больных ХОБЛ. *Медицинская панорама*. 2004; 10: 63—4.
4. Лаптева Е. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические фенотипы, механизмы прогрессирования, диагностика, лечение. Минск: Доктордин; 2014. 243 с.
5. Самсонова М. В., Черняев А. Л. Молекулярные основы воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Ред. А. Г. Чучалин. Москва: Атмосфера; 2008: 112—23.
6. Путов Н. В., Левашов Ю. Н. Бронхоэктатическая болезнь. В кн.: *Основы пульмонологии*. Ред. А. Н. Кокосов. Москва: Медицина; 1976: 153—70.
7. Сильвестров В. П. Затяжные пневмонии. Москва; 1974. 360 с.
8. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Ред. А. Г. Чучалин. Москва: Атмосфера; 2008: 448—66.

## REFERENCES

1. Gerasin V. A. Bronchoscopy. In: *Guide to Pulmonology*. Red.: N. V. Putov, G. B. Fedoseev. L.: Meditsina; 1978: 103—10. [(in Russian)]
2. Ilkovich M. M., Kuzubova N. A. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic obstructive pulmonary disease*. Red. A. G. Chuchalin. Moscow: Atmosfera; 2008: 82—112. [(in Russian)]
3. Laptev A. N., Lapteva I. M., Lapteva E. A. The development of a chronic inflammatory process in the bronchi in patients with COPD. *Meditsinskaya panorama*. 2004; 10: 63—4. [(in Russian)]
4. Lapteva E. A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical phenotypes, mechanisms of progression, diagnosis, treatment. Minsk: Doktordizayn; 2014. 243 s. [(in Russian)]
5. Samsonova M. V., Chernyaev A. L. Molecular basis of inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic obstructive pulmonary disease*. Red. A. G. Chuchalin. Moscow: Atmosfera; 2008: 112—23. [(in Russian)]
6. Putov N. V., Levashov Yu. N. Bronchiectasis. In the book: *Fundamentals of Pulmonology*. Red. A. N. Kokosov; 1976: 153—70. [(in Russian)]
7. Silvestrov V. P. Prolonged pneumonia. Moscow; 1974. 360 s. [(in Russian)]
8. Chuchalin A. G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. In: *Chronic obstructive pulmonary disease*. Red. A. G. Chuchalin. Moscow: Atmosfera; 2008: 448—66. [(in Russian)]

Поступила 22.10.2021.

Принята к печати 23.12.2021.



Д. А. КЛЮЙКО

## ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БРЮШИНЕ ПРИ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В научной литературе подробно описаны подходы к диагностике, лечению и профилактике спаечной болезни брюшной полости. Вместе с тем причины данного заболевания и его патогенез освещены недостаточно. Целью исследования явилось изучение показателей тканевого дыхания в висцеральной брюшине на экспериментальной модели спаечного процесса брюшной полости. В результате исследования на 95 лабораторных животных было выявлено, что любая из моделей вызывает в большей или меньшей степени гипоксические изменения в брюшине — снижение парциального давления кислорода на 45% (в контрольной группе — 28,7 мм рт. ст., в опытных группах — в среднем 15,5 мм рт. ст.;  $p=0,0007$ ). Максимальное проявление гипоксии выявлено в группе с моделированием спаечного процесса с применением пропанола — 4,65 мм рт. ст., минимальное — с применением ацетона 23,3 мм рт. ст. В группе с применением двухэтапной модели с использованием талька и последующим адгезиолизисом парциальное давление снизилось на 63% по сравнению с контрольной группой и составило 10,5 мм рт. ст.

**Ключевые слова:** экспериментальный спаечный процесс брюшной полости, оксигенация, гипоксия, висцеральная брюшина.

*The scientific literature describes in detail approaches to the diagnosis, treatment and prevention of peritoneal adhesions. However, the causes of this disease and its pathogenesis are not sufficiently covered. The aim of the study was to research the parameters of tissue respiration in the visceral peritoneum in experimental peritoneal adhesions. As a result of a study on 95 laboratory animals, it was revealed that any of the models causes hypoxic changes in the peritoneum to a greater or lesser degree — a decrease in oxygen partial pressure by 45% (in the control group 28.7 mm Hg, in the experimental groups — in average of 15.5 mm Hg;  $p=0.0007$ ). The maximum manifestation of hypoxia was revealed in the group with modeling of the adhesive process with the use of propanol — 4.65 mm Hg, the minimum — in the group with the use of acetone 23.3 mm Hg. In the group with the usage of a two-stage model with the use of talc and subsequent adhesiolysis the partial pressure decreased by 63% compared with the control group and amounted to 10.5 mm Hg.*

**Key words:** experimental peritoneal adhesions, oxygenation, hypoxia, visceral peritoneum.

HEALTHCARE. 2022; 3: 13—18.

REGISTRATION OF PARAMETERS OF TISSUE RESPIRATION IN THE VISCERAL PERITONEUM DURING ADHESIONS IN THE EXPERIMENT

D. A. Kluiko

В научной литературе подробно описаны подходы к диагностике, лечению и профилактике спаечной болезни брюшной полости (СББП). Вместе с тем причины данного заболевания и его патогенез освещены недостаточно. До сих пор неясно, почему однотипные оперативные вмешательства у пациентов, идентичных по исходному состоянию здоровья, вызывают спаечный процесс различной степени выраженности: от отсутствия спаек до полной облитерации брюшной полости. До настоящего времени не известно, посредством каких механизмов сам факт оперативного вмешательства влияет на развитие спаечного процесса, какие факторы являются ключевыми в восстановлении мезотелия, а какие, напротив, прово-

цируют рост грубоволокнистой соединительной ткани в брюшной полости [1, 2].

По мнению современных исследователей, проблема СББП связана с недостаточным пониманием этиопатогенеза данного заболевания, нерациональным и несвоевременным использованием диагностических методов, отсутствием единых подходов к оказанию хирургической, в том числе неотложной помощи [3].

Научный интерес исследователей направлен на поиск новых методов профилактики, диагностики и лечения СББП, при этом совершенно упускаются из виду вопросы патогенеза, истинных причин развития заболевания. Некоторые авторы, исходя в основном из личных наблюдений и накопленного опыта, приходят к вполне

предсказуемым выводам о бережном отношении к брюшине, необходимости удаления фибрина, неизбежности развития спаечного процесса и, как следствие, СББП. Множество точек зрения вносят противоречивость в интерпретацию новых научных данных, а также препятствуют построению устойчивого базиса для дальнейших исследований [4, 5].

Анализ литературных источников выявил необходимость дальнейшего поиска и оптимизации способов моделирования СББП и спаечного процесса с учетом полифакторности образования спаек и приближения модели к клиническим условиям [6—8].

Общеизвестным является факт образования спаек в ответ на воспаление брюшины или повреждение ее физическими, химическими, механическими, инфекционными факторами, а также их сочетанием. Однако процесс восстановления поврежденного мезотелия остается неуправляемым, а подходы к данной проблеме дискуссионными [1, 3].

Одним из наиболее важных физиологических процессов, влияющих на функционирование клеточных структур, созревание и дифференцировку клеток, является транспорт и обмен кислорода в ткани. По данным зарубежных исследователей, гипоксия негативно влияет на созревание эпителия других локализаций, способствуя образованию соединительной ткани [9, 10].

Таким образом, изучение влияния повреждающих брюшину факторов на развитие гипоксии и, как следствие, образование соединительной ткани представляется перспективным направлением в решении проблемы СББП.

### Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 95 самцах морских свинок. Все животные разделены на контрольную группу (Contr) и опытные группы по принципу применения моделирующих средств (M1— M15).

В контрольной группе (Contr) 10 животным проводилась лапаротомия с последующим послойным ушиванием брюшной полости. Методика моделирования с использованием химических средств (группы M1— M9) заключалась в их равномерном нанесении на париетальную и висцеральную брюшину при лапаротомии с последующим послойным ушиванием брюшной полости. Спаечный процесс в группах мо-

делировали следующим образом: M1 — 5%-й спиртовой раствор йода; M2 — 10%-й раствор калия перманганата; M3 — 3%-й раствор соляной кислоты; M4 — 96%-й раствор этилового спирта; M5 — 3%-й раствор азотной кислоты; M6 — 3%-й раствор натрия гидроксида; M7 — 3%-й раствор фосфорной кислоты; M8 — пропанол; M9 — ацетон; M11 — цианокрилат; M12 — тальк. Методика моделирования спаечного процесса в группе M10 (абразив) заключалась в обработке стерильной наждачной бумагой P240 (размер зерна 28—40 мкм, ГОСТ P52381-2005) участка толстой кишки на расстоянии 1 см от илеоцекального угла, до появления капель крови. В группах M13 (кетгут) и M14 (полипропилен) проводили подшивание участка тонкой кишки на расстоянии 2 см от илеоцекального угла к ближайшему участку брюшной стенки без натяжения. СББП брюшной полости с применением талька и последующим адгезиолизисом (M15) моделировали следующим образом: в асептических условиях выполняли срединную лапаротомию, на париетальную и висцеральную брюшину наносили тальк массой до 0,5 г. Спустя 5 сут после введения талька тупым и острым путем выполняли адгезиолизис. Брюшную полость ушивали наглухо. Через 10 сут от начала эксперимента в брюшной полости образовывался выраженный стойкий спаечный процесс. Время моделирования составляло 11 сут.

В процессе эксперимента измеряли показатели тканевого дыхания в висцеральной брюшине тонкой кишки: скорость массопереноса кислорода в диапазоне 145—155 мм рт. ст., 30—35 мм рт. ст. и его парциального давления в тканях, а также индекс оксиметрии.

Использовали модифицированный оксиметр с мембранным амперометрическим кислородным датчиком (Кларка) на базе транскутанного оксиметра TCM 4 (Radiometr) (рисунок).

Диапазон измерения парциального давления кислорода транскутанного оксиметра составляет от 0 до 2000 мм рт. ст, точность измерения  $\pm 0,1\%$  при 25°C. В результате измерения получали кинетическую кривую поглощения (массопереноса) кислорода, которая содержала информацию о процессах тканевого дыхания и кислородного транспорта в исследуемой ткани.

Расчет скорости массопереноса кислорода проводили в программе TableCurve 2D в эмпирически выбранных диапазонах: 145—155 мм рт. ст.



Транскутанный оксиметр TCM 4

и 30—35 мм рт.ст. в обоих случаях. На графике вычисляли парциальное давление кислорода. С целью упрощения трактовки данных прямой оксиметрии был предложен показатель оксигенации:

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

где  $i$  — показатель оксигенации;  $p$  — парциальное давление кислорода (мм рт. ст.);  $k$  — эффективная константа массопереноса кислорода ( $H \approx 0,997$  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 интервал от 1 до 10.

Количество измерений и экспериментальных животных в изучаемых группах представлено в табл. 1.

Полученные данные представлены в следующем формате:  $N$  — количество измерений методом прямой оксиметрии в группе,  $Me$  — медиана,  $M$  — среднее арифметическое,  $Q_1$  и  $Q_u$  — нижний и верхний квартили соответственно,  $p$  — уровень значимости.

В экспериментальной группе было проведено 304 измерения показателей тканевого дыхания на поверхности брюшины животных.

### Результаты и обсуждение

Воздействие любого из моделирующих средств на оксигенацию брюшины проявлялось гипоксическими изменениями в большей или меньшей степени (табл. 2).

Применение моделирующего средства вызывает снижение парциального давления кислорода ( $Me=15,5$  [5,73; 26,13] мм рт. ст.,  $M=17,67 \pm 0,82$  мм рт. ст.) в брюшине на 46% по отношению к таковому в контрольной группе ( $Me=28,7$  [19,9; 34,65] мм рт. ст.,  $M=27,24 \pm 2,08$  мм рт. ст.; тест Манна—Уитни,  $U=27$ ,  $p=0,007$ ).

Аналогично влияет моделирующее средство на скорость массопереноса кислорода в диа-

Таблица 1

Количество животных и измерений парциального давления и скорости массопереноса  $O_2$  в висцеральной брюшине

Группа	Количество животных	Количество измерений		
		парциальное давление $O_2$ в висцеральной брюшине, мм рт. ст.	скорость массопереноса $O_2$ , мм рт. ст./мин	
			145—155	30—35
M1 — 5%-й спиртовой раствор йода	5	19	19	14
M2 — 10%-й раствор калия перманганата	5	17	18	16
M3 — 3%-й раствор соляной кислоты	5	22	22	15
M4 — 96%-й раствор этилового спирта	5	21	21	16
M5 — 3%-й раствор азотной кислоты	5	17	18	15
M6 — 3%-й раствор натрия гидроксида	5	23	23	16
M7 — 3%-й раствор фосфорной кислоты	6	15	15	10
M8 — пропанол	5	20	26	16
M9 — ацетон	5	23	23	15
M10 — абразив	6	13	15	12
M11 — цианокрилат	6	16	16	10
M12 — тальк	6	17	17	13
M13 — кетгут	6	17	17	15
M14 — полипропилен	5	18	18	14
M15 — тальк и адгезиолизис	10	16	16	14
Contr	10	30	30	13

пазоне 145—155 мм рт. ст.: в опытной группе  $Me=197,52$  [147,35; 260,76] мм рт. ст./мин,  $M=206,56\pm 5,21$  мм рт. ст./мин; в Contr—  $Me=243,01$  [210,25; 295,81] мм рт. ст./мин,  $M=252,98\pm 9,79$  мм рт. ст./мин, снижаясь на 19% (тест Манна — Уитни,  $U=23$ ,  $p=0,001$ ). Таким образом, любая модель вне зависимости от моделирующего средства способствует развитию гипоксии в мезотелии.

Детальный анализ парциального давления кислорода и скорости массопереноса выявил следующие закономерности в группах моделирования спаечного процесса брюшной полости в зависимости от моделирующего вещества или средства (табл. 3).

Воздействие на брюшину любого из моделирующих средств вызывает снижение парциального давления кислорода в висцеральной брюшине тонкой кишки в среднем на 45%. Минимальное зарегистрированное снижение парциального давления — 19%, максимальное — 84% от такового в Contr, что указывает на раз-

витие грубых ишемических нарушений в висцеральной брюшине тонкой кишки, то есть низкий уровень оставшегося в датчике кислорода и сохранившуюся способность брюшины поглощать кислород, несмотря на нарушенные кислородтранспортные функции (см. табл. 3). Это свидетельствует о прогрессировании нарушений микроциркуляции и повреждении клеточных структур, ответственных за транспорт кислорода, что является проявлением срыва компенсаторных механизмов.

Максимальное проявление гипоксии выявлено в группе M8 с моделированием спаечного процесса с применением пропанола — 4,65 [2,62; 28,65] мм рт. ст. ( $M=14,48\pm 3,47$  мм рт. ст.), в Contr парциальное давление кислорода было 28,7 [19,9; 34,65] мм рт. ст. ( $M=27,24\pm 2,08$  мм рт. ст.;  $p<0,0001$ ). Минимальное в группе M9 с применением ацетона — 23,3 [7,6; 30,7] мм рт. ст. ( $M=19,71\pm 2,85$  мм рт. ст.).

В группе M15 с применением двухэтапной модели «тальк и адгезиолизис» парциальное

Таблица 2

## Влияние моделирующих средств на парциальное давление кислорода в брюшине

Группа	Парциальное давление $O_2$ в брюшине, мм рт. ст.		
	Me	$Q_I$	$Q_U$
M1 — M15. Общее воздействие на брюшную полость моделирующего средства ( $n=284$ )	15,5	5,7	26,1
Contr ( $n=30$ )	28,7	19,9	34,6
Тест Манна — Уитни, $U=27$ , $p=0,007$			

Таблица 3

## Показатели парциального давления кислорода в брюшине и при моделировании спаечного процесса

Группа	Парциальное давление $O_2$ в брюшине, мм рт. ст.			% от значения в Contr
	Me	$Q_I$	$Q_U$	
M1 — 5%-й спиртовой раствор йода	21,5	11,6	32,2	25
M2 — 10%-й раствор калия перманганата	13,8	8,9	17,7	52
M3 — 3%-й раствор соляной кислоты	18,0	5,4	31,0	37
M4 — 96%-й раствор этилового спирта	20,9	6,1	28,6	27
M5 — 3%-й раствор азотной кислоты	13,0	2,9	19,1	55
M6 — 3%-й раствор натрия гидроксида	5,7	2,2	32,0	80
M7 — 3%-й раствор фосфорной кислоты	21,2	12,9	27,3	26
M8 — пропанол	4,6	2,6	28,6	84
M9 — ацетон	23,3	7,6	30,7	19
M10 — абразив	14,8	3,4	18,6	48
M11 — цианокрилат	17,7	13,8	26,1	38
M12 — тальк	18,9	9,3	23,9	34
M13 — кетгут	12,7	7,8	17,7	56
M14 — полипропилен	17,9	11,4	27,6	38
M15 — тальк и адгезиолизис	10,5	5,0	16,2	63
Contr	28,7	19,9	34,6	—



Таблица 4

## Показатели индекса оксиметрии в брюшине и при моделировании спаечного процесса

Группа	Индекс оксиметрии, ед			% от значения в Contr
	Me	Q <sub>I</sub>	Q <sub>III</sub>	
M1 — 5%-й спиртовой раствор йода	5,6	4,3	6,2	10
M2 — 10%-й раствор калия перманганата	5,3	2,9	5,9	14
M3 — 3%-й раствор соляной кислоты	5,8	3,2	7,1	7
M4 — 96%-й раствор этилового спирта	5,4	3,3	6,3	14
M5 — 3%-й раствор азотной кислоты	4,2	1,8	5,2	33
M6 — 3%-й раствор натрия гидроксида	3,3	1,4	6,7	46
M7 — 3%-й раствор фосфорной кислоты	6,1	5,2	7,3	2
M8 — пропанол	2,2	0,6	5,7	64
M9 — ацетон	5,3	3,7	6,1	14
M10 — абразив	5,2	1,6	6,4	17
M11 — цианокрилат	5,8	5,2	6,3	7
M12 — тальк	5,3	3,7	6,1	16
M13 — кетгут	4,3	3,6	5,6	31
M14 — полипропилен	5,1	4,2	6,0	18
M15 — тальк и адгезиолизис	4,3	3,5	5,9	30
Contr	6,2	5,1	6,5	—

давление (10,5 [5,05; 16,25] мм рт. ст.) по сравнению с Contr снизилось на 63% (тест Манна — Уитни,  $U=90,5$ ,  $p=0,0005$ ).

Анализ скорости массопереноса кислорода в брюшине выявил следующие закономерности: воздействие на брюшину моделирующих факторов вызывало снижение скорости массопереноса кислорода в среднем на 23%. Минимальное зарегистрированное снижение парциального давления на 1%, максимальное — 44% от таковой в Contr, что указывает на развитие ишемических нарушений в брюшине, то есть дефицит кислорода в исследуемой ткани.

Значение индекса оксиметрии как показателя дыхательной активности тканей брюшины представлено в табл. 4 на основании индекса оксиметрии.

Индекс оксиметрии изменялся в пределах от 2,25 в группе M8 с применением пропанола (2,25 [0,6; 5,69],  $M=2,94\pm 0,55$ ) до 6,13 в группе M7 с применением 3%-го раствора фосфорной кислоты (6,13 [5,22; 7,33],  $M=6,19\pm 0,33$ ), соответствуя 64 и 2% соответственно от такового в группе Contr (6,24 [5,09; 6,54],  $M=5,73\pm 0,22$ ), подтверждая выявленную тенденцию.

Таким образом, в результате выполнения прямой оксиметрии на поверхности брюшины в условиях моделирования СББП у лабораторных животных было выявлено, что любая из моделей вызывает в большей или меньшей степени гипоксические изменения в брюшине, а именно — снижение парциального давления кислорода на 45%.

Максимальное проявление гипоксии отмечалось в группе M8 с моделированием спаечного процесса с помощью пропанола (4,65 [2,62; 28,65] мм рт. ст.), минимальное — в группе M9 с применением ацетона (23,3 [ $Q_1=7,6$ ;  $Q_3=30,7$ ] мм рт. ст.).

В группе M15 с применением двухэтапной модели с применением талька и последующим адгезиолизисом парциальное давление снизилось на 63% (10,5 [5,05; 16,25] мм рт. ст.) по сравнению с Contr.

**Контактная информация:**

Клюйко Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент, начальник кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета Военно-медицинского института.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

Сл. тел. +375 29 377-96-67.

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Catena F., De Simone B., Coccolini F. et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 20.
2. Суфияров И. Ф., Нуртдинов М. А., Ямалова Г. Р. и др. Ранние и отсроченные результаты хирургического лечения спаечной болезни брюшины. Ретроспективный анализ. *Креативная хирургия и онкология.* 2017; 7(3): 20—5.
3. Андреев А. А., Кирьянова Д. В. и др. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестн. эксперим. и клинич. хир.* 2017; 11(4): 320—6.
4. Van Steensel S., Liu H., Vercoulen T. F. et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by a hyaluronic acid gel; an experimental study in rats. *J. Biomater. Appl.* 2021. 35(7): 887—97.
5. Gerner-Rasmussen J., Donatsky A. M., Bjerrum F. et al. The role of non-invasive imaging techniques in detecting

*intra-abdominal adhesions: a systematic review. Langenbecks Arch Surg.* 2019; 404(6): 653—61.

6. Borisenko V., Kovalev A., Sorokina I. et al. *Experimental study of new techniques in modelling of acute adhesive small bowel obstruction. Georgian Med. News.* 2019; 58(39): 123—6.

7. Аюшинова Н. И., Шурыгина И. А., Григорьев Е. Г. и др. *Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2018; 3(6):107—13.

8. Saed G. M., Fletcher N. M., Diamond M. P. et al. *The Creation of a Model for Ex Vivo Development of Postoperative Adhesions. Reprod. Sci.* 2016; 23(5): 610—2.

9. Francis A. *Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. Diving Hyperb. Med.* 2017; 12(5): 110—7.

10. Fuhrmann D. C. *Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. Redox Biol.* 2017; 12: 208—15.

## REFERENCES

1. Catena F., De Simone B., Coccolini F. et al. *Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 20.

2. Sufiyarov I. F., Nurtdinov M. A., Yamalova G. R. i dr. *Early and delayed results of surgical treatment of peritoneal adhesive disease. Retrospective analysis. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2017; 7(3): 20—5. [(in Russian)]

3. Andreev A. A., Kiryanova D. V. i dr. *Adhesions of the abdominal cavity. Vestn. experimental and wedge. hir.* 2017; 11 (4): 320—6. [(in Russian)]

4. Van Steensel S., Liu H., Vercoulen T. F. et al. *Prevention of intra-abdominal adhesions by a hyaluronic acid gel; an experimental study in rats. J. Biomater. Appl.* 2021. 35(7): 887—97.

5. Gerner-Rasmussen J., Donatsky A. M., Bjerrum F. et al. *The role of non-invasive imaging techniques in detecting intra-abdominal adhesions: a systematic review. Langenbecks Arch Surg.* 2019; 404(6): 653—61.

6. Borisenko V., Kovalev A., Sorokina I. et al. *Experimental study of new techniques in modelling of acute adhesive small bowel obstruction. Georgian Med. News.* 2019; 58(39): 123—6.

7. Ayushinova N. I. Shurygina I. A., Grigoriev E. G. idr. *Modeling of the adhesive process of the abdominal cavity (literature review). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2018; 3(6):107—13. [(in Russian)]

8. Saed G. M., Fletcher N. M., Diamond M. P. et al. *The Creation of a Model for Ex Vivo Development of Postoperative Adhesions. Reprod. Sci.* 2016; 23(5): 610—2.

9. Francis A. *Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. Diving Hyperb. Med.* 2017; 12(5): 110—7.

10. Fuhrmann D. C. *Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. Redox Biol.* 2017; 12: 208—15.

Поступила 02.09.2021.

Принята к печати 28.01.2022.



<sup>1</sup>Н. М. ТРИЗНА, <sup>2</sup>А. А. ЩЕРБИНСКИЙ, <sup>2</sup>Т. Ф. МИГАЛЬ, <sup>3</sup>Е. Н. АКСЕНОВА, <sup>1</sup>Ж. В. КОЛЯДИЧ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<sup>1</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Славгородская центральная районная больница, Славгород, Беларусь

*В целях улучшения своевременной диагностики злокачественных новообразований головы и шеи, повышения доступности, качества и оптимизации оказания онкологической помощи населению предложена программа, в которой определены мероприятия по профилактике, ранней диагностике, маршрутизации пациентов на разных уровнях оказания медицинской помощи. Разработанная программа апробирована в виде пилотного проекта в Славгородском районе Могилевской области.*

*В течение 6 мес (с 1 апреля по 30 сентября 2021 г.) врачами общей практики и медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов были проанкетированы 2783 человека и осмотрены 2530 человек (соответственно 40,60 и 36,91% от числа лиц целевой группы, подлежащих профилактическому осмотру). Результаты выполнения пилотного проекта продемонстрировали эффективную работу врача общей практики: у 77 (98,8%) из 82 пациентов целевой группы были выявлены патологические процессы, в том числе 5 (6,1%) случаев злокачественных опухолей головы и шеи. Анкетирование и осмотры целевых групп населения способствовали увеличению количества выявленных предопухолевых заболеваний в 2 раза, а также позволили в 6,1% случаев выявить злокачественные опухоли головы и шеи среди лиц целевой группы.*

*Внедрение программы повысит выявление опухолей всех стадий в первые годы и увеличит количество выявляемых предопухолевых заболеваний, своевременное хирургическое лечение которых приведет к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи.*

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, ранняя диагностика, профилактические осмотры, пилотный проект.

*For timely diagnosis of malignant head and neck tumors the program has been developed. It aims at increasing of accessibility, quality and optimization of oncological care delivery. It defines preventive services, early diagnosis, routing patients at different levels of healthcare delivery. The developed program has been tested as a pilot project in the Slavgorod district of the Mogilev region.*

*Trough 6 months (from April 1 to September 30, 2021) general practitioners and medical workers surveyed 2,783 people and examined 2,530 people (40.60 and 36.91% respectively of the number of people in the target group subject to preventive inspections). The results of the pilot project demonstrated the effective work of the general practitioner: in 77 (98.8%) of 82 patients of the target group pathologic processes were identified, including 5 (6.1%) cases of malignant head and neck tumors. Questioning and examinations of the target population groups contributed to an increase in the number of detected premalignancies by 2 times, and also made it possible to identify malignant head and neck tumors among the target group in 6.1% of cases.*

*The implementation of the program will increase the detection of tumors of all stages in the first years and the number of detected premalignancies, the timely surgical treatment of which will lead to a decrease in the cases of malignant head and neck tumors.*

**Key words:** head and neck cancer, early diagnosis, preventive examinations, pilot project.

HEALTHCARE. 2022; 3: 19—23.

RESULTS OF A PILOT PROJECT ON EARLY DIAGNOSIS OF MALIGNANT HEAD AND NECK TUMORS

N. M. Trizna, A. A. Shcherbinsky, T. F. Migal, E. N. Aksenova, Zh. V. Kaliadzich

Об ухудшении своевременной диагностики свидетельствуют наблюдаемый в последнее десятилетие рост показателей выявления опухолей головы и шеи на поздних стадиях (до 67,8%), высокий показатель одногодичной летальности (36,4%) [1], а также снижение охвата пациентов

радикальным лечением (до 64,3%) [2]. На фоне роста заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи и увеличения смертности от них не отмечается объективного улучшения показателя отношения умерших к заболевшим, который в 2019 г. составил 56,3% [3].

В целях улучшения раннего выявления злокачественных новообразований головы и шеи, повышения доступности, качества и оптимизации оказания онкологической помощи населению предложена программа, в которой определены мероприятия по профилактике, ранней диагностике, маршрутизации пациентов на разных уровнях оказания медицинской помощи [3]. Разработанная программа была утверждена в виде пилотного проекта приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.03.2021 № 310 «О проведении пилотного проекта по раннему выявлению злокачественных опухолей головы и шеи» и апробирована на примере Славгородского района Могилевской области.

Цель исследования — проанализировать эффективность программы ранней диагностики злокачественных новообразований головы и шеи.

### Материал и методы

Для проведения пилотного проекта по ранней диагностике опухолей головы и шеи был выбран Славгородский район Могилевской области, в которой эпидемиологическая ситуация характеризуется одними из низких показателей ранней и своевременной диагностики. Население района составляет 12 548 человек, из них в возрасте 40 лет и старше (целевая группа) — 6855 человек (54,63%).

Основными организационными формами работы по раннему выявлению пациентов с опухолями головы и шеи визуальной локализации были определены профилактические онкологические осмотры целевой группы населения 1 раз в год медицинскими работниками амбулаторно-поликлинических учреждений, включая команду врача общей практики. В отличие от существующего подхода к проведению профилактических осмотров по мере обращения в медицинское учреждение, был предусмотрен активный вызов по телефону или письменным приглашением пациентов целевой группы для обследования.

Помощники врача по амбулаторно-поликлинической помощи, медицинские сестры врача общей практики и медицинские работники фельдшерско-акушерских пунктов осуществляли опрос с помощью разработанной анкеты и направляли к врачу общей практики для проведения осмотра. При подозрении на наличие

новообразований пациента направляли к врачу-стоматологу или врачу-оториноларингологу для морфологической верификации патологического процесса.

Эффективность работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи на различных уровнях оказания медицинской помощи оценивали согласно предложенным показателям: процент охвата профилактическим обследованием пациентов в возрасте 40 лет и старше; процент пациентов, привлеченных к дообследованию у врачей-специалистов; процент подтвержденных или измененных диагнозов; процент случаев злокачественных новообразований головы и шеи в I—II стадии; количество выполненных биопсий врачами-стоматологами-хирургами, врачами-оториноларингологами и соотношение количества морфологически подтвержденных диагнозов к количеству выполненных биопсий; число пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи III—IV стадии из числа пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении.

### Результаты и обсуждение

В течение 6 мес (с 1 апреля по 30 сентября 2021 г.) врачами общей практики и медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов были проанкетированы 2783 человека и осмотрены 2530 человек (соответственно 40,60 и 36,91% от числа лиц целевой группы, подлежащих профилактическим осмотрам); 253 (9,09%) человека после анкетирования не явились на осмотр. Непосредственные результаты апробации пилотного проекта представлены в таблице.

При подозрении на наличие новообразования полости носа, небных миндалин, гортани, мягкого неба пациентов направляли к врачу-оториноларингологу, при подозрении на новообразование языка, слизистой оболочки полости рта, губ — к врачу-стоматологу-хирургу. Всего на дообследование к врачам-специалистам направлены 82 (3,24%) человека из осмотренного населения целевой группы, из них к врачу-оториноларингологу — 17 человек; к врачу-стоматологу-хирургу — 65 человек. У 5 (1,22%) человек врачами-специалистами не выявлено патологических состояний. Предположенные заболевания из 82 пациентов выявлены у 25 (30,49%), опухолеподобные — у 18 (21,95%), воспалительные — у 30 (36,58%)

### Результаты пилотного проекта по раннему выявлению опухолей головы и шеи в Славгородском районе Могилевской области

Показатель	Абс.	%
Количество лиц в возрасте 40 лет и старше, проживающих в районе обслуживания	6855	54,63
Охват профилактическим обследованием из числа лиц целевой группы	2530	36,91
Количество пациентов, привлеченных к дообследованию у врачей-специалистов	82	3,24
Количество выполненных биопсий (включая гистологическое исследование операционного материала)	27	32,93
Выявлено предопухолевых заболеваний	25	30,49
Выявлено злокачественных новообразований	5	6,10
Выявлено случаев рака I—II стадии	2	3,05
Количество пациентов, состоящих на диспансерном учете, из них осмотренных/санированных в срок диспансерного наблюдения	47 13	27,66
Количество пациентов с раком головы и шеи III—IV стадии из числа пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении	0	0

человек. К врачам-специалистам областного уровня направлены 14 пациентов с предопухолевыми заболеваниями глотки и гортани в УЗ «Могилевская областная клиническая больница», 3 пациента — в УЗ «Могилевский областной онкологический диспансер», в том числе 1 пациент с верифицированным злокачественным новообразованием. Морфологическая верификация патологических процессов выполнена в 27 случаях. Следует отметить, что при предопухолевых заболеваниях биопсию проводили лишь у 11 (44,0%) из 25 пациентов.

В ходе апробации программы по ранней диагностике опухолей головы и шеи зарегистрированы 5 случаев злокачественных новообразований глотки и гортани, из них 2 случая в I—II стадии (по данным Белорусского канцер-регистра за 12 мес 2019 г. в Славгородском районе Могилевской области выявлены всего 2 пациента со злокачественными новообразованиями головы и шеи в ранних стадиях), причем у 1 пациента диагностирован первично-множественный плоскоклеточный рак мягкого неба и среднего отдела гортани.

На диспансерном учете до начала осуществления пилотного проекта состояли 22 пациента (19 — у врача-оториноларинголога, 3 — у врача-стоматолога), а в процессе его реализации под наблюдение взято еще 25 пациентов. Хирургическое лечение предопухолевых заболеваний проведено 6 пациентам, консервативное лечение — 7 пациентам.

Осмотр полости рта врачом, по данным литературы, считается лучшим методом выявления рака данной локализации. На основании результатов метаанализа 13 исследований, оценивающих диагностическую точность таких методов диагностики, как осмотр полости рта, смывы со слизистой оболочки полости рта, светоскопия, биомаркеры, самообследование, показано, что осмотр (без биопсии) оптимален для отбора людей без патологии полости рта и формирования группы низкого риска, так как позволяет выявить опухолевое поражение в 59—99% случаев. Предраковые заболевания при осмотре выявляют в 1—5% случаев, для верификации процесса требуется биопсия [4].

Поскольку большинство опухолей лор-органов и челюстно-лицевой области могут выявляться на ранних стадиях при визуальном осмотре и биопсии подозрительных образований, скрининговые мероприятия при первичном осмотре населения не требуют участия узких специалистов, поэтому деление на подгруппы здоров/болен на основании опроса и клинического осмотра с последующим направлением на комплексное обследование к профильному специалисту возможно на уровне врача общей практики.

Результаты пилотного проекта продемонстрировали эффективную работу врача общей практики: у 77 (98,8%) из 82 пациентов целевой группы были выявлены патологические процессы, в том числе 5 (6,1%) случаев злокачественных

опухолей головы и шеи. Это убедительно доказывает, что основным первичным звеном при ранней диагностике опухолей головы и шеи является врач общей практики, к которому обращаются пациенты с проблемами в полости рта и глотке. Анкетирование и визуальный осмотр, проведенные врачами общей практики и медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов, позволили выявить злокачественные опухоли головы и шеи в 0,20% и предопухолевые заболевания в 0,99% случаев среди условно здоровых лиц старше 40 лет.

Применение предложенных критериев оценки эффективности в рамках пилотного проекта, проведенного в Славгородском районе Могилевской области, позволило оценить реальное состояние организационно-методической работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи на разных уровнях оказания медицинской помощи, отразить региональные проблемы, прежде всего диспансеризации пациентов с предопухолевыми заболеваниями.

Установлено, что на этапе формирования групп пациентов для диспансерного наблюдения морфологическую верификацию выполняли лишь в 44,0% случаев предраковых заболеваний, 14 (56,0%) из 25 пациентов стоматологического профиля с предопухолевыми заболеваниями не выполняли биопсию, хотя морфологическое подтверждение характера патологического процесса является золотым стандартом в диагностике злокачественных новообразований. В диспансерной группе пациентов хирургическое лечение было показано (но не проведено) 7 (28,0%) из 25 пациентов, обратившимся к врачу-стоматологу с хронической трещиной губы, языка и 1 пациенту с гистологически подтвержденным хроническим гиперпластическим ларингитом.

Небольшое количество пациентов, состоящих на диспансерном учете, выполненных биопсий и морфологически подтвержденных диагнозов, выявление предопухолевых заболеваний без последующего лечения не обеспечивает адекватную первичную профилактику онкологических заболеваний. Выявленные проблемы обусловлены отсутствием регламентированной маршрутизации пациентов с предопухолевой патологией, согласованности объема оказания медицинской помощи в учреждениях районного и областного уровней, что приводит к неадекватному лечению предопухолевых заболеваний

и в дальнейшем к развитию злокачественных новообразований.

Таким образом, предложенная программа ранней диагностики злокачественных новообразований головы и шеи не требует вложения значительных средств для дополнительного диагностического оборудования, так как большинство опухолей головы и шеи могут выявляться при визуальном осмотре и биопсии.

Результаты проведения пилотного проекта продемонстрировали эффективность предложенного организационного решения по раннему выявлению опухолей головы и шеи, прежде всего эффективность работы команды врача общей практики и медицинских работников фельдшерско-акушерских пунктов, которая составила 98,8%. Анкетирование и осмотры целевых групп населения способствовали увеличению количества выявленных предопухолевых заболеваний в 2 раза (в 2019 г. на диспансерном учете состояло 22 пациента, в 2021 г. под наблюдение взято 47 пациентов), а также позволили в 6,1% случаев выявить злокачественные опухоли головы и шеи у лиц целевой группы.

На основании данных, полученных в ходе апробации пилотного проекта в Славгородском районе Могилевской области, установлено, что внедрение программы через врачей общей практики повысит в первые годы выявление опухолей всех стадий и увеличит количество выявляемых предопухолевых заболеваний. Своевременное выявление и хирургическое лечение предопухолевых заболеваний приведет к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи.

Эффективность внедрения программы ранней диагностики опухолей головы и шеи зависит от активных действий (биопсия, санация) в диспансерной группе пациентов с предопухолевыми заболеваниями указанной локализации и позволит выявлять опухоли на ранних стадиях. Распространение опыта на регионы республики окажет существенное изменение эпидемиологической ситуации со злокачественными новообразованиями головы и шеи в последующие годы.

**Контактная информация:**

Колядич Жанна Викторовна — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией онкопатологии центральной нервной системы с группой онкопатологии головы и шеи. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Агр. Лесной, 223040, Минский район.  
Сл. тел.: +375 17 389-95-51.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Ж. В. К., Т. Ф. М., Н. М. Т.  
Сбор и обработка материала: Е. Н. А.  
Статистическая обработка данных: Н. М. Т.  
Написание текста: Ж. В. К., Н. М. Т.  
Редактирование: Щ. А. А.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Тризна Н. М., Колядич Ж. В., Моисеев П. И. и др. Эпидемиологические особенности злокачественных опухолей головы и шеи в Республике Беларусь. *Евраз. онкол. журн.* 2020; 8(4): 230—46.
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Под ред. О. Г. Суконко. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019. 422 с.
3. Мигаль Т. Ф., Колядич Ж. В., Тризна Н. М. и др. Пути повышения эффективности ранней диагностики опухолей головы и шеи. *Здравоохранение.* 2021; 2: 13—20.
4. Walsh T. et al. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Data Base of Systematic reviews.* 2013; 11 [Electronic resource]. Mode

of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010173.pub2/full>. Date of access: 06.12.2020.

**REFERENCES**

1. Trizna N. M., Kolyadich Zh. V., Moiseyev P. I. i dr. Epidemiology features of head and neck cancer in the Republic of Belarus. *Evrz. onkol. zhurn.* 2020; 8(4): 230—46. [(in Russian)]
2. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. i dr. Cancer in Belarus: Facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian cancer register for 2009—2018. Ed. O. G. Sukonko. Minsk: Natsionalnaya biblioteka Belarusi; 2019. 422 s. [(in Russian)]
3. Migal T. F., Kolyadich Zh. V., Trizna N. M. i dr. Ways to improve early diagnosis of head and neck cancer. *Zdravookhraneniye. Healthcare.* 2021; 2: 13—20. [(in Russian)]
4. Walsh T. et al. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Data Base of Systematic reviews.* 2013; 11 [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010173.pub2/full>. Date of access: 06.12.2020.

Поступила 27.12.2021.

Принята к печати 28.01.2022.

Е. Н. КРОТКОВА

## ВОСПРИЯТИЕ НОВЫХ УСЛОВИЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМИ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (на примере Гродненской области)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Приведены результаты социологического опроса пациентов организаций здравоохранения Гродненской области о некоторых аспектах удовлетворенности медицинской помощью, ожиданиях и предпочтениях по ее организации пациентам с инфекционными заболеваниями. В исследовании принял участие 871 житель Гродненской области, получивший медицинскую помощь в государственных организациях здравоохранения. Проведен контент-аналитический анализ полученных данных и их статистическая обработка.

Установлено преобладание объективных факторов при выборе организации здравоохранения (квалификация врачей, лабораторное оснащение, территориальная близость и социальные гарантии бесплатной медицинской помощи), при этом пациенты хорошо осведомлены о межрайонных отделениях для оказания помощи при инфекционных заболеваниях.

В абсолютном большинстве респонденты рекомендуют те организации здравоохранения, где получали медицинскую помощь.

**Ключевые слова:** система здравоохранения, удовлетворенность медицинской помощью, социология медицины.

*The article presents the results of a sociological survey of patients of healthcare organizations of the Grodno region on some aspects of satisfaction with medical care, expectations and preferences of its organization for patients with infectious diseases. The study concluded of 871 residents of the Grodno region, patients of state healthcare organizations. The content-analytical analysis of the received data and statistical processing were carried out.*

*The prevalence of objective factors when choosing a healthcare organization has been established (qualification of doctors, laboratory equipment, territorial proximity and social guarantees of free medical care), while patients are well aware of inter-district departments for providing care in infectious diseases, all respondents highly recommend healthcare organizations where they received medical care.*

**Key words:** healthcare system, satisfaction with medical care, sociology of medicine.

HEALTHCARE. 2022; 3: 24—30.

PERCEPTION OF NEW CONDITIONS FOR PROVIDING MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES  
(ON THE EXAMPLE OF THE GRODNO REGION)

E. N. Krotkova

В Республике Беларусь осуществляется поэтапный подход в реализации реформ системы здравоохранения, направленных на разрешение проблем неэффективности: изменение баланса в системе в сторону сектора первичной медико-социальной помощи (ПМСП), интегрирование ведомственных систем здравоохранения, внедрение новой системы оплаты труда и др. [2, 4, 7]. Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи является важным показателем работы организаций здравоохранения [3]. Лояльность пациентов — это любое желаемое, с точки зрения организаторов здравоохранения, поведение пациентов, которое отражает социальную направленность медицинской помощи. Обычно это видимые проявления желательных действий пациентов по отношению к организации здравоохранения: желание повторно выбрать именно данную

организацию здравоохранения, желание положительно отзываться и рекомендовать организацию здравоохранения своему окружению. Удовлетворенность пациентов — это внутреннее ощущение, чувства пациентов, возникающие при взаимодействии с организацией здравоохранения для удовлетворения трех типов потребностей пациента: уровень удовлетворенности в целом (ожидаемые потребности), соответствие ожиданиям (базовые потребности), близость к идеальной организации здравоохранения (привлекательные потребности). В последние годы в стране проведен ряд мониторинговых исследований, направленных на получение данных об общественном мнении белорусов о здравоохранении и уровне эффективности проводимых реформ, однако участие населения в разработке политики и программ в области здравоохранения по-прежнему



находится на начальных стадиях развития: прозрачность и подотчетность системы здравоохранения не занимают первые места в политической повестке дня [1, 5, 10]. Вместе с тем, по мнению экспертов, пандемия COVID-19 способствовала улучшению отношения населения к врачам и в целом к системе здравоохранения за счет мобилизации государственных ресурсов для борьбы с инфекцией, поддержки организаций здравоохранения и медицинских работников, а также с учетом самоотверженности и профессионализма, проявленных медицинскими работниками в период работы в условиях ее распространения [10].

Исследование выполнено в рамках реализации ГПНИ 12 «Общество и гуманитарная безопасность белорусского государства», подпрограммы 12.5 «Социология» на 2021—2025 гг. по заданию 5.05 «Разработка направлений совершенствования социальной политики Республики Беларусь в аспекте гуманитарной безопасности» (№ госрегистрации: 20210205, 20211374).

### Материал и методы

Цель исследования: оценка степени удовлетворенности населения Гродненской области качеством медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями и уровень лояльности пациентов в период пандемии COVID-19 и определение направления совершенствования организации ее оказания.

Для формализованного опроса населения на основании результатов исследований ряда известных социологов (М. Ю. Сурмач, А. В. Решетников и др.) была создана авторская анкета, материал подвергался экспертной оценке, получена положительная рецензия на анкету [8, 9, 11].

В исследовании принял участие 871 житель Гродненской области, обратившийся за медицинской помощью в государственные организации здравоохранения г. Гродно и Гродненской области во II—III кварталах 2021 г.: 38,69% — мужчины, 61,31% — женщины, средний возраст респондентов —  $47,0 \pm 15,2$  [35,0;57,0] лет.

Предмет исследования: восприятие новых условий и удовлетворенность пациентов медицинской помощью в государственных организациях здравоохранения Гродненской области в период пандемии COVID-19.

Анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с использованием пакета лицензионных программ «STATISTICA 10», серийный номер AXAR207F394425FA-Q и Microsoft Excel 2013.

### Результаты и обсуждение

Большинство респондентов, 814 (93,46%) человек, обратились в центральные районные больницы, в том числе 574 [61,79;69,79]% человека в стационары и 240 [23,94;31,49]% человек — в поликлиники. Причина обращения у 630 ([68,4;75,95]%) человек — лечение, у 156 ([14,9;21,38]%) человек — обследование, у 74 ([6,42;11,16]%) — консультация, 11 человек ([0,61;2,61]%) затруднились ответить. Треть пациентов — 303 ([30,76;39,05]%) человека — обратились в организацию здравоохранения самостоятельно, практически такое же количество — 292 ([29,54;37,76]%) — были направлены врачом общей практики, достоверно меньше — узкими специалистами (130 ([12,08;18,3]%) и доставлены бригадой скорой медицинской помощи (126 ([11,66;17,81]%) человек), 20 ([1,31;4,01]%) человек затруднились ответить.

Самоанализ обращений пациентов за медицинской помощью в течение последнего года приведен в табл. 1.

Большинство (79,68%) респондентов обращались за медицинской помощью к участковому врачу в течение года, из них каждый третий (35,71%) обращался несколько раз, что свидетельствует о доступности медицинской помощи и доверии населения первичному звену.

Оценка ожиданий пациентов от пребывания в организации здравоохранения представлена в табл. 2.

Таким образом, у абсолютного большинства (90,00%) опрошенных ожидания от пребывания в организации здравоохранения оправдались.

Результаты, приведенные в табл. 3, показывают, что каждый 3-й пациент твердо намерен рекомендовать организацию здравоохранения своим родственникам и друзьям, 50,52 [46,06;54,96]% пациентов — скорее да, чем нет, отрицательно настроены всего лишь 1,26% и ответ «Скорее нет, чем да» дали 4,82% опрошенных.

Оценка мнений о возможных условиях получения медицинской помощи при инфекционных заболеваниях по эффективности представлена в табл. 4.

Таблица 1

**Количество обращений в организации здравоохранения Гродненской области за медицинской помощью в течение последнего года**

Вариант ответа/ характеристика	Опрошенные	Ни разу	1 раз	Несколько раз	Профилактический осмотр
К участковому врачу	Количество респондентов, %	20,32	32,95	35,71	11,02
	Доверительный интервал, %	17,13;23,93	29,11;37,04	31,77;39,85	8,64;13,95
	Количество человек, абс.	177	287	311	96
Скорая медицинская помощь	Количество респондентов, %	56,95	30,42	11,37	1,26
	Доверительный интервал, %	52,72;61,07	26,68;34,45	8,95;14,33	0,61;2,61
	Количество человек, абс.	496	265	99	11
В центральную районную больницу	Количество респондентов, %	31,92	29,97	32,03	6,08
	Доверительный интервал, %	28,11;35,98	26,24;33,97	28,22;36,1	4,36;8,44
	Количество человек, абс.	278	261	279	53
В областную организацию здравоохранения	Количество респондентов, %	69,35	22,16	7,58	0,92
	Доверительный интервал, %	65,32;73,1	18,85;25,86	5,63;10,13	0,39;2,14
	Количество человек, абс.	604	193	66	8
Другое (указать)	Количество респондентов, %	73,48	14,93	9,76	1,84
	Доверительный интервал, %	69,59;77,04	12,16;18,19	7,53;12,56	1;3,36
	Количество человек, абс.	640	130	85	16

Таблица 2

**Оценка ожиданий респондентов от пребывания в организации здравоохранения**

Вариант ответа	Количество, %	Доверительный интервал, %	Количество, абс.
Нет, не оправдались	1,03	0,44;2,4	9
Скорее нет, чем да	4,71	3,15;6,99	41
Скорее да, чем нет	50,29	45,83;54,74	438
Да, полностью оправдались	35,71	31,55;40,09	311
Затрудняюсь ответить	7,81	5,73;10,55	68
Другое	0,46	0,13;1,57	4

Таблица 3

**Порекомендует ли пациент организацию здравоохранения, в которой получал медицинскую помощь, своим родственникам и друзьям?**

Вариант ответа	Количество, %	Доверительный интервал, %	Количество, абс.
Нет	1,26	0,58;2,72	11
Скорее нет, чем да	4,82	3,24;7,12	42
Скорее да, чем нет	50,52	46,06;54,96	440
Да	32,15	28,13;36,45	280
Затрудняюсь ответить	10,56	8,12;13,63	92
Другое	0,69	0,25;1,91	6

Таблица 4

**Мнение пациентов об эффективности различных форм получения медицинской помощи при инфекционных заболеваниях \***

Форма оказания медицинской помощи/оценка пациентом	Распределение мнения пациентов об эффективности медицинской помощи в зависимости от формы**, %					
	1	2	3	4	5	затрудняюсь ответить
Медицинская помощь в амбулаторных условиях	0,57	1,03	5,4	27,32	59,82	5,86
Медицинская помощь в стационарных условиях (плановая)	2,07	1,72	12,63	29,62	46,96	7,00
Медицинская помощь в стационарных условиях (госпитализация по экстренным показаниям)	0,57	1,26	10,68	28,93	51,21	7,35
Медицинская помощь в условиях отделения дневного пребывания	3,21	6,54	19,17	29,74	31,8	9,53
Медицинская помощь вне организации здравоохранения	9,41	10,22	18,94	25,72	26,41	9,3
Экстренная медицинская помощь	4,02	4,25	16,53	26,52	40,07	8,61

Примечание: \*Ограничений по количеству ответов не устанавливалось; \*\* 5 — максимальная оценка; 1 — минимальная.

Наиболее эффективной формой оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях 59,82% опрошенных считают медицинскую помощь в амбулаторных условиях, то есть помощь в поликлинике, что подтверждается статистически и свидетельствует о предпочтении пациентов получать медицинскую помощь при инфекционных заболеваниях именно в домашних условиях, но под контролем медицинских работников поликлиник. Каждый 3-й опрошенный выбирает лечение в условиях отделения дневного пребывания, то есть в дневном стационаре, и каждый 4-й — лечение на дому. Каждый 2-й считает наиболее приемлемым госпитализацию по экстренным показаниям, что зачастую связано с острым

началом инфекционных заболеваний, но 46,96% опрошенных не исключают и плановую госпитализацию.

Значимость субъективных факторов при выборе пациентами организации здравоохранения представлена в табл. 5.

В суммарном рейтинге значимости факторов при выборе пациентами организации здравоохранения лидирующие позиции занимают:

- 1) наличие высококвалифицированных специалистов;
- 2) близость к месту проживания;
- 3) наличие современных методов лабораторной диагностики и возможность лечиться бесплатно.

Таблица 5

**Оценка значимости факторов при выборе пациентами организации здравоохранения**

Название факторов/оценка	Распределение оценок значимости факторов при выборе организации здравоохранения, %				
	1	2	3	4	5
Близость к месту проживания	5,63	4,59	14,01	20,21	55,57
Наличие высококвалифицированных специалистов	2,07	1,49	9,53	23,88	63,03
Хорошие отзывы других пациентов	3,44	3,44	15,5	31,69	45,92
Наличие современных методов лабораторной диагностики	3,67	2,87	18,37	30,77	44,32
Наличие КТ, МРТ, УЗИ	8,5	5,17	22,96	25,6	33,77
Комфортные условия пребывания	2,87	2,64	18,83	33,87	41,79
Реклама организации	18,25	12,4	25,26	21,81	22,27
Возможность лечиться бесплатно	7,81	2,76	27,21	18,83	43,4
Рекомендации родственников	12,86	5,97	32,15	22,16	26,87
Другое	19,29	2,53	33,64	18,94	25,6

Примечание: 5 — очень важно; 4 — важно; 3 — возможно, важно; 2 — скорее не важно; 1 — совершенно не важно.

**Предпочтения пациентов при выборе организации здравоохранения для лечения инфекционных заболеваний**

Вариант ответа /оценка	Распределение предпочтений, %				
	1	2	3	4	5
Предпочтительно получать помощь в инфекционном отделении больницы своего города	4,36	1,49	5,17	27,21	61,77
Предпочтительно получать помощь в терапевтическом отделении больницы своего города	8,96	8,15	16,19	32,95	33,75
Предпочтительно получать помощь в поликлинике у врача-инфекциониста	9,41	4,36	10,91	35,48	39,84
Предпочтительно получать помощь в поликлинике у врача общей практики	8,96	11,25	20,09	29,28	30,42
Предпочтительно получать помощь на межрайонном уровне, с хорошим оснащением	11,37	3,33	7,92	25,37	52,01
Предпочтительно получать помощь на областном уровне	14,12	4,36	7,35	25,26	48,91

П р и м е ч а н и е: 5 — наиболее предпочтительно; 4 — предпочтительно; 3 — возможно; 2 — скорее не желательно; 1 — совершенно не желательно.

Менее значимыми являются наличие КТ, МРТ, УЗИ, рекомендации родственников и реклама. Методом контент-анализа распределения ответов об оценке значимости факторов при выборе медицинской организации здравоохранения установлено преобладание вполне объективных критериев, ведущим из которых является квалификация врачей, территориальная и финансовая доступность медицинской помощи для населения.

Представлялось интересным уточнить предпочтения самих пациентов в случае возможности выбора организации здравоохранения для лечения инфекционных заболеваний, результаты представлены в табл.6.

В 88,98% случаев респонденты указали на предпочтение получать медицинскую помощь в инфекционном отделении больницы своего города, в 77,38% — на межрайонном уровне, с хорошим оснащением, в 75,32% — в поликлинике у врача-инфекциониста, что в очередной раз подтверждает желание пациентов получать специализированную помощь при инфекционных заболеваниях как можно ближе к месту проживания, отдавая преимущество районным больницам и межрайонным отделениям перед областным уровнем.

Мнение пациентов об отличиях межрайонного отделения от обычного отделения представлены в табл. 7.

Из таблицы следует и подтверждено статистически, что население Гродненской области считает основным отличием межрайонного отделения от инфекционного отделения в ЦРБ наличие высокого уровня организации лечебно-диагностического процесса и высококвалифицированного персонала ( $p=0,0000$ ).

Таким образом, в результате проведенного опроса установлено, что пациенты организаций здравоохранения Гродненской области высоко оценивают работу медицинских работников и системы здравоохранения в условиях пандемии COVID-19. В рейтинге значимости факторов при выборе пациентами организации здравоохранения лидирующие позиции занимают наличие высококвалифицированных специалистов, территориальная близость, комфортные условия пребывания, наличие современных методов лабораторной диагностики. При планировании организации медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями необходимо учитывать, что большинство пациентов отдают предпочтение возможности получать медицинскую помощь на межрайонном уровне с хорошим оснащением или в инфекционном отделении больницы своего города, в поликлинике у врача-инфекциониста, что связано с желанием пациентов получать специализированную помощь при инфекционных заболеваниях как можно ближе к месту проживания, отдавая преимущество межрайонным отделениям.

Таблица 7

## Отличие межрайонного инфекционного отделения от обычного отделения в районной больнице (мнение жителей Гродненской области)

Критерий	Необязательно, %	Обязательно, %	Binom test
Полная оснащённость медицинским оборудованием	9,41 [7,65;11,54]	90,59 [88,46;92,35]	0,0000
Возможность консультаций сотрудниками кафедры инфекционных болезней	32,84 [29,8;36,02]	67,16 [63,98;70,2]	0,0000
Высокий уровень организации лечебно-диагностического процесса (быстро и в полном объеме)	24,34 [21,61;27,3]	75,66 [72,7;78,39]	0,0000
Высококвалифицированный персонал	25,49 [22,71;28,49]	74,51 [71,51;77,29]	0,0000
Хорошие условия пребывания	34,9 [31,81;38,13]	65,1 [61,87;68,19]	0,0000
Комфортная одно-двухместная палата	83,01 [80,37;85,36]	16,99 [14,64;19,63]	0,0000
Наличие холодильника, телевизора	91,73 [89,72;93,38]	8,27 [6,62;10,28]	0,0000
Отдельная санитарная комната	89,55 [87,34;91,41]	10,45 [8,59;12,66]	0,0000
Современная мебель	94,26 [92,51;95,62]	5,74 [4,38;7,49]	0,0000
Наличие системы связи палаты с постом медицинской сестры	90,59 [88,46;92,35]	9,41 [7,65;11,54]	0,0000
Другое	97,36 [96,07;98,23]	2,64 [1,77;3,93]	0,0000

## Контактная информация:

Кроткова Елена Николаевна — первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь. 220030, г. Минск, ул. Мясникова, 39.  
Сл. тел. +375 017 222-65-47  
e-mail: krotkova.elena73@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко С. Л. Удовлетворенность первичной медико-санитарной помощью и доступность в контексте социальной ответственности здравоохранения. *Медицинские новости*. 2020; 11: 72—75.
2. Сачек М. М., Жилин А. Д., Щавелева М. В. и др. Доступность и качество медицинской помощи в ответах пациентов и медицинских работников Могилевской области. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2019; 1(98): 38—47.
3. Есполова Г. Д., Рахимова Л. Ж. Оценка удовлетворенности пациентов уровнем доступности медицинских услуг ПМСП — как элемент системы управления качеством медицинской помощи. *Современный научный вестник*. 2014; 8(2): 6—12.
4. Кроткова Е. Н. Особенности развития внебюджетной деятельности учреждения здравоохранения. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2017; 2(91): 47—57.
5. Матвейчик Т. В. О модели оказания первичной медицинской помощи «Заботливая поликлиника». *Медицина*. 2019; 2: 36—41.
6. Об утверждении Государственной Программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь на 2021—2025 годы»: постановление

Совета Министров Респ. Беларусь, 19.01.2021, № 28. Available at: [https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028\\_1611349200.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028_1611349200.pdf).

7. Пилипцевич Н. Н. Первичная медико-санитарная помощь и «душевный склад» текущего времени. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2019; 1(98): 56—63.
8. Решетников А. В. Технология социологического исследования как методическая основа медико-социологического мониторинга. (Ч. III). *Социология медицины*. 2011; 1(18): 3—14.
9. Решетников А. В. Технология социологического исследования как методическая основа медико-социологического мониторинга. (Ч. IV). *Социология медицины*. 2011; 2(19): 3—10.
10. Социальное развитие регионов в зеркале социологии. Available at: <https://www.belta.by/society/view/sotsiologi-podtverdili-uluchshenie-mnenija-grazhdan-ovrachah-i-sisteme-zdravoohranenija-468730-2021/0>.
11. Сурмач М. Ю. Социология медицины: предмет, методология и сферы применения в Республике Беларусь: монография. Гродно: ГрГМУ; 2016. 316 с.
12. Кобякова О. С., Деев И. А., Тюфиллин Д. С. и др. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016; 3(49): 5.

## REFERENCES

1. Boyko S. L. Satisfaction with primary health care and accessibility in the context of social responsibility of health care. *Meditsinskie novosti*. 2020; 11: 72—75. (in Russian)

2. Sachek M. M., Zhilin A. D., Shchaveleva M. V. *i dr. Accessibility and quality of medical care in the responses of patients and medical workers of the Mogilev region. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya.* 2019; 1(98): 38—47. (in Russian)
3. Espolova G. D., Rakhimova L. J. *Assessment of patient satisfaction with the level of accessibility of primary medical services - as an element of the quality management system of medical care. Sovremennyy nauchnyy vestnik.* 2014; 8(2): 6—12. (in Russian)
4. Krotkova E. N. *Features of the development of extrabudgetary activities of a healthcare institution. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya.* 2017; 2(91): 47—57. (in Russian)
5. Matveychik T.V. *About the model of primary care "Caring polyclinic." Meditsina.* 2019; 2: 36-4. (in Russian)
6. *On approval of the State Program "Health of the People and Demographic Security of the Republic of Belarus for 2021-2025": Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus Belarus, 19.01.2021, № 28. Available at: [https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028\\_1611349200.pdf.by](https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028_1611349200.pdf.by). (accessed 27 Noyabr 2021).* (in Russian)
7. Pilipsevich N. N. *Primary health care and the "state of mind" of the present time. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya.* 2019; 1(98): 56—63. (in Russian)
8. Reshetnikov A. V. *Technology of sociological research as a methodological basis for medical and sociological monitoring. (PART III). Sotsiologiya meditsiny.* 2011; 1(18): 3—14. (in Russian)
9. Reshetnikov A.V. *Technology of sociological research as a methodological basis for medical and sociological monitoring. (PART IV). Sotsiologiya meditsiny.* 2011; 2(19): 3—10. (in Russian)
10. *Social development of regions in the reflection of sociology. Available at: <https://www.belta.by/society/view/sotsiologi-podtverdili-uluchshenie-mneniya-grazhdan-ovrachah-i-sisteme-zdravoohraneniya-468730-2021/0> (accessed 27 Noyabr 2021).* (in Russian)
11. Surmach M. Ju. *Sociology of Medicine: subject, methodology and areas of application in the Republic of Belarus: monografiya. Grodno: GrGMU; 2016. 316 s. (in Russian)*
12. Kobyakova O. S., Deev I. A., Tyufilin D. S. *i dr. Satisfaction with medical care: how to measure and compare? Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2016; 3(49): 5.

Поступила 26.01.2022.

Принята к печати 01.02.2022.

## Читайте в следующих номерах:

### Этика и деонтология

- ▼ Смычек В. Б. и соавт. Этика и деонтология в работе врача-эксперта

### Лекции и обзоры

- ▼ Карлович Н. В. и соавт. Остеопороз: что важно знать каждому врачу
- ▼ Михневич Э. А. COVID-ассоциированные артриты

### Фундаментальная наука — клинической медицине

- ▼ Кубарко А. И. Системный анализ энергетических и клеточно-молекулярных основ работы сердца и некоторых ее нарушений I. Энергетические и клеточно-молекулярные основы возникновения электрических потенциалов водителя ритма сердца

### Школа молодого ученого

- ▼ Абаев Ю. К. Секреты лекторского мастерства



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 И ПУТИ БЛОКАДЫ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании современных литературных данных дан комплексный анализ проблемы роли цитокинов при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Приведены сведения по иммунопатогенезу инфекции SARS-CoV-2. Подчеркивается тот факт, что тяжелая форма данного заболевания характеризуется системным гипервоспалением, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), полиорганной недостаточностью, нередко приводящими к летальному исходу. Условно называемый цитокиновый шторм, вызываемый чрезмерными иммунными реакциями, признан ведущей причиной тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2. По мере накопления современных сведений по иммунопатогенезу новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) в настоящее время в реальной врачебной практике используется несколько подходов для лечения наблюдаемого цитокинового шторма, связанного с COVID-19. Практический интерес с позиций клинической фармакологии представляют новые подходы к лечению инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), нацеленные на блокаду цитокинов. В частности, это использование ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторов IL-1 (анакинр), ингибиторов пути янус-киназы (JAK) (барицитиниб). В недавних исследованиях различных авторов реализация подобных подходов показала многообещающий потенциал для лечения тяжелых форм COVID-19. Представленная информация имеет большое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), иммунопатогенез, цитокины, цитокиновый шторм, лечение цитокинового шторма при SARS-CoV-2 (COVID-19), практикующие врачи.

The article, based on modern literature data, provides a comprehensive analysis of the problem of the role of cytokines in the new coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Information on the immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection is presented. The fact is emphasized that the severe form of this disease is characterized by systemic hyperinflammation, acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure, often leading to death. Provisionally called a cytokine storm caused by excessive immune responses, it is recognized as the leading cause of severe SARS-CoV-2 infection. With the accumulation of modern information on the immunopathogenesis of the new coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, several approaches are currently being used in real medical practice to treat the observed cytokine storm associated with COVID-19. New approaches to the treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, aimed at blocking cytokines are of practical interest from the issue of clinical pharmacology. In particular, this is the use of IL-6 inhibitors (tocilizumab, sarilumab), IL-1 inhibitors (anakinra), and Janus kinase (JAK) inhibitors (baricitinib). In recent studies by various authors, the implementation of such approaches has shown promising potential for the treatment of severe forms of COVID-19. The information presented has great practical importance for practicing physicians.

**Key words:** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, immunopathogenesis, cytokines, cytokine storm, treatment of the cytokine storm for SARS-CoV-2 (COVID-19), practicing physicians.

HEALTHCARE. 2022; 3: 31—41.

THE ROLE OF CYTOKINES IN SARS-CoV-2 INFECTION AND WAYS TO BLOCK CYTOKINE STORM

I. V. Vasilevski

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. В настоящее время

мировым медицинским сообществом выработаны основные стратегические направления лечения новой коронавирусной инфекции, основанные на анализе постоянно обновляемых данных клинических исследований и реальной клинической практики [1, 2].

Коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, используя ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2) [3]. Высокий уровень экспрессии рецепторов к АПФ2 обнаружен в разных органах и тканях человека (легких,

сердце, некоторых отделах центральной нервной системы, почках, сосудистом эндотелии, печени, яичках и кишечнике), что объясняет мультиорганное повреждение при COVID-19. Благодаря S-белку (spike protein — поверхностный шиповидный белок), который по своей структуре имитирует АПФ2, вирусные частицы SARS-CoV-2 связываются с рецепторами АПФ2 на поверхности клеток-мишеней и проникают внутрь клетки путем эндоцитоза [4]. Для входа в клетки хозяина вирус SARS-CoV-2 использует и трансмембранную сериновую протеазу 2-го типа (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS2), выступающую в роли кофактора активации S-белка [5]. В инфицировании вирусом SARS-CoV-2 обсуждается роль протеазы ADAM17, представляющей собой трансмембранный белок, и ее участие в расщеплении АПФ2 на поверхности мембраны клетки с высвобождением растворимой формы АПФ2 в кровотоки. Основная мишень вируса SARS-CoV-2 — альвеолярные клетки (альвеолоциты) II типа легких, осуществляющие важные функции: синтез сурфактанта, лизоцима и интерферона (IFN), нейтрализацию продуктов оксидативного стресса, регуляцию баланса альвеолярной жидкости и транспорт ионов. Вирус SARS-CoV-2 является триггером высвобождения провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов. Последующее развитие цитокинового шторма на фоне гиперактивации иммунной системы содействует тяжелому поражению легочной ткани и других органов [6].

G. A. Poland и соавт. представили основные этапы жизненного цикла вируса SARS-CoV-2 и развитие иммунного ответа на вирус [7].

1. Присоединение вириона SARS-CoV-2 к поверхности клетки с помощью взаимодействия с клеточным рецептором АПФ2.

2. Вход в клетку. Вирусные белки могут распознаваться рецепторами опознавания паттерна (например, толл-подобные рецепторы — TLR2, TLR4, TLR7), что приводит к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с опасностью воспалительного ответа и активации противовирусных путей врожденного иммунитета.

3. Слияние мембран и высвобождение РНК в клетку.

4. Трансляция РНК для производства вирусных белков.

5. Копирование генома РНК и прикрепление к нуклеокапсидному белку.

6. Формирование дочерних вирионов SARS-CoV-2.

7. Распознавание шиповидного гликопротеина и нуклеокапсидного белка рецепторами В-клеток.

8. Производство В-клетками антител, связывающих шиповидный гликопротеин и нейтрализующих антитела, нацеленные на рецептор-связывающий домен (РСД) шиповидного гликопротеина.

9. Захват вируса антигенпрезентирующими клетками (АПК).

10. Презентация антигенов, включая эпитопы структурных и неструктурных белков, Т-клеткам.

11. Активация Th-клеток (CD4<sup>+</sup>-хелперных Т-лимфоцитов).

12. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>).

13. Производство Th-клетками цитокинов (в основном IFN- $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\alpha$ ).

14. Распознавание и уничтожение инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами.

В условиях глобальной пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) тяжесть клинической картины у пациента и прогноз заболевания связаны с особенностями течения так называемого цитокинового шторма [8]. Синдром высвобождения цитокинов, часто именуемый в литературе как цитокиновый шторм (англ. cytokine storm, cytokine release syndrome), представляет собой особую форму системной воспалительной реакции организма, характеризующейся чрезмерным синтезом цитокинов в очаге воспаления. Цитокиновый шторм может развиваться в результате инфекционно-токсического шока, сепсиса, желтой лихорадки, лихорадки Эбола, тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом, острого панкреатита, тяжелых травм, реакции отторжения трансплантата и т. д. [9]. Исследования показали, что быстрое клиническое ухудшение и высокий риск смертности при тяжелой форме COVID-19 могут быть связаны с цитокиновым штормом [10].

Заболевание COVID-19, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, связано с рядом патологических механизмов, которые мобилизуют широкий спектр биомолекул, в основном иммунологических по своей природе. В наиболее тяжелых случаях прогноз может значительно ухудшиться



из-за гиперпродукции в основном провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , преимущественно нацеленных на легочную ткань [11]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, опосредованных ранним иммунным ответом, может привести к цитокиновому шторму, который, как известно, является причиной критических заболеваний, воспалительных нарушений, полиорганной поврежденности и, следовательно, смертности от инфекции COVID-19. Известно, что пациенты, испытывающие этот феномен, имеют худший прогноз, чем те, кто не подвержен гипервоспалительным явлениям, и у них с большей вероятностью разовьется вызванный выбросом цитокинов ОРДС в качестве клинических проявлений. Пациенты с ОРДС испытывают гипоксемическую дыхательную недостаточность, сопровождающуюся тяжелыми нарушениями функций легких, двусторонней инфильтрацией на снимках грудной клетки [12]. В норме сама иммунная система со временем подавляет это воспаление — и человек выздоравливает. Но при инфицировании коронавирусом чаще, чем во многих других случаях, бывает, что тормозящие механизмы иммунной системы не срабатывают. В худшем варианте развития событий это приводит к гиперцитокинемии. В этом случае имеет место полиорганное поражение, когда в патологический процесс вовлекается весь организм, могут поражаться даже почки и сердце. И, конечно, развивается ОРДС. Другими словами, в масштабных повреждениях может принимать участие уже не вирус, который запустил агрессивный ответ, а непосредственно иммунная система человека, которая вышла из-под контроля.

Хотя многие факторы этой инфекции и ее последствия в настоящее время не совсем ясны, наличие и участие определенных хемокинов, несомненно, имеют решающее значение для развития и прогрессирования COVID-19. Цитокиновый шторм и часто возникающий синдром высвобождения цитокинов (СВК) являются патофизиологическими признаками инфекции COVID-19, связанными с его наиболее тяжелыми и смертельными случаями [13]. Пожилой возраст и наличие ранее существовавших сопутствующих заболеваний считаются факторами риска более тяжелого течения и смертности COVID-19 [14]. В настоящее время очень часто встречающийся и широко об-

суждаемый термин в этом контексте — это так называемый феномен цитокинового шторма, проявляющийся как событие, характеризующееся молниеносной гиперактивностью иммунных клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, называемое гиперцитокинемией, которая может привести к тяжелой или даже опасной для жизни полиорганной недостаточности [15]. Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) характеризуется системным гипервоспалением, ОРДС и полиорганной недостаточностью, часто приводящей к летальному исходу.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ),  $\alpha$ -фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), ИФ- $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ ), а также маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), ферритина). Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирусиндуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью являются в первую очередь легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью и ассоциируется с развитием ОРДС.

Непосредственный иммунный ответ на инфекцию, вызванную вирусами, бактериями или другими микроорганизмами, включает мобилизацию клеток и молекул и использует энергетические, ферментативные и биосинтетические ресурсы, то есть метаболические ресурсы. Цитокины представляют собой группу сигнальных молекул полипептидов, ответственных за регулирование большого количества биологических

процессов через рецепторы клеточной поверхности [16]. Ключевые цитокины включают те, которые участвуют в адаптивном иммунитете (например, IL-2 и IL-4), провоспалительные цитокины и интерлейкины (например, IFN-I, -II и IFN-III; IL-1, IL-6 и IL-17; TNF- $\alpha$ ), также противовоспалительные цитокины (например, IL-10). В ответ на вызывающие стресс внутренние процессы (например, рак или микробная инфекция) клетки хозяева секретируют цитокины, играющие очень важную роль в перепрограммировании клеточного метаболизма в качестве защитной реакции [17]. Ключевым моментом в инфекции SARS-CoV-2 может быть истощение противовирусной защиты, связанное с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов [18].

Какие же клинические последствия повышения уровней цитокинов необходимо вспомнить? Гиперцитокинемия может привести к глубоким изменениям в тканях-мишенях и физиологии хозяина, когда ни один орган не щадится и выживание хозяина находится под угрозой. Отличительным признаком цитокинового шторма является стойкая лихорадка и неспецифические конституциональные симптомы (потеря веса, боли в суставах и мышцах, утомляемость, головная боль). Прогрессирующее широко распространенное системное воспаление приводит к потере сосудистого тонуса, что проявляется в падении артериального давления, сосудорасширяющем шоке и прогрессирующей органной недостаточности. В этом контексте дыхательная недостаточность является наиболее заметной, но также влияет на сердце, центральную нервную систему и почки. Некоторые клинические проявления связаны со специфическими цитокинами. В частности, лихорадка обусловлена во многом повышением уровня IL-6 и TNF. Синдром капиллярной утечки, который относится к увеличению проницаемости капилляров для белков и клинически проявляется гипотонией, отеком, острой дыхательной недостаточностью и повреждением почек, как полагают, вызывается действием IL-2 [9]. IL-1 активно участвует в воспалительном ответе на инфекцию, а его основными источниками являются активированные моноциты и макрофаги. SARS-CoV-2, по-видимому, действует на активацию и созревание IL-1 $\beta$ , который, в свою очередь, активирует другие провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- $\alpha$  [19]. Следовательно, IL-1 $\beta$

является частью цитокинового шторма, вызванного коронавирусной инфекцией [10]. У большинства пациентов с COVID-19 с тяжелыми симптомами наблюдается повышенный уровень IL-1 $\beta$ , что связано с атипичной пневмонией, гиперкоагуляцией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [20].

Недавние исследования показали, что нарушение ответа на IFN 1-го типа на ранней стадии инфекции COVID-19 играет важную роль в развитии цитокинового шторма, а различные цитокины, такие как IL-1 и IL-6, участвуют в тяжелой форме COVID-19. IFN 1-го типа играют важную роль в подавлении ранней стадии инфекции COVID-19. Дендритные клетки и мононуклеарные макрофаги, распознающие вирусные антигены, вызывают реакцию острой фазы через провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Среди них IL-6 стимулирует Т-клетки для активации адаптивного иммунитета. Активированные Т-клетки также стимулируют макрофаги и NK-клетки через IFN- $\gamma$ , способствуя удалению вируса. Отсутствие первоначального иммунного ответа на IFN 1-го типа чрезмерно увеличивает активность иммунной системы, что приводит к цитокиновому шторму [21]. IL-2 играет ключевую роль в пролиферации Т-клеток и в генерации эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти. Он участвует в адаптивном иммунитете и увеличивает метаболизм глюкозы, способствуя пролиферации и активации Т-, В- и NK-клеток [22]. Ряд исследователей обнаружили повышенные уровни IL-2 или его рецептора IL-2R у пациентов с COVID-19, причем отмечена прямо пропорциональная зависимость уровней IL-2 и тяжести состояния пациентов [23]. IL-4 также участвует в адаптивном иммунитете, играя решающую роль в иммунной регуляции, которой управляют активированные Т-хелперные (Th) клетки. Он преимущественно действует через активацию, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и промотирование изотипа Ig E. Следовательно, IL-4 решающим образом вмешивается в индукцию регулирующих гуморальный иммунитет Th2-клеток [24]. Различные исследования пациентов с COVID-19 выявили повышенные уровни IL-4 как часть цитокинового шторма, связанного с тяжелыми респираторными симптомами [25].

Следует подробнее остановиться на участии в патофизиологических процессах при

инфекции SARS-CoV-2 ключевых цитокинов. IL-6 играет важную роль в раннем иммунном ответе на инфекции, а также опосредует неконтролируемое производство и высвобождение хемокинов и цитокинов [26]. Цитокин продуцируется моноцитами CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> после стимуляции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . IL-6 участвует в воспалении, иммунном ответе и кроветворении. Эта плеiotропная биомолекула секретируется несколькими типами клеток и регулирует широкий спектр физиологических процессов [27]. На начальных стадиях воспаления секретируемый IL-6 перемещается в печень и индуцирует большое количество белков острой фазы, включая СРБ, сывороточный амилоид А (SAA), фибриноген, гаптоглобин и  $\alpha_1$ -антитрипсин. Кроме того, было обнаружено, что IL-6 снижает выработку фибронектина, альбумина и трансферрина. Значительно повышенные концентрации IL-6 могут иметь решающее значение для тяжелых воспалительных состояний при COVID-19. Было обнаружено, что уровни IL-6 в сыворотке крови значимо повышены у пациентов в критическом состоянии; по сравнению с умеренными случаями COVID-19, его уровни прямо коррелируют с тяжестью заболевания [28]. Q. Ruan и соавт. в своем исследовании констатировали тот факт, что уровень IL-6 был значительно повышен у умерших от COVID-19 пациентов по сравнению с выжившими. Это наблюдение позволило авторам предположить, что смертность от COVID-19 может быть связана с активированным вирусом цитокиновым штормом [29]. T. Herold и соавт. показали, что высокий уровень IL-6 у пациентов с COVID-19 является предиктором необходимости механической вентиляции легких [30]. Недавнее проспективное когортное исследование позволило заключить, что высокие уровни IL-6 и D-димер отражали системное воспаление и тромботическое состояние и предсказывали внутрибольничную смертность от COVID-19 [31]. Повышенные уровни IL-6 были обнаружены у пациентов с COVID-19 и связаны с плохим прогнозом [32, 33]. S. Wan и соавт. обнаружили повышенный уровень IL-6 у одной трети пациентов с легкими симптомами и у трех четвертей пациентов с тяжелыми симптомами, сделав вывод, что IL-6 наряду с IL-10 может иметь прогностическое значение у пациентов с COVID-19 [34]. Было продемонстрировано, что высокая экспрессия IL-6 у пациентов с COVID-19 может ускорять воспали-

тельный процесс, способствуя цитокиновому шторму и ухудшая прогноз. Цитокиновый шторм, включая повышенные уровни IL-6, также был связан с поражением сердца у пациентов с COVID-19 [35].

IL-10 представляет собой цитокин 2-го типа, который ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (например, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6) в различных типах клеток и предотвращает созревание дендритных клеток, блокируя IL-12. Он препятствует экспрессии основного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул, которые играют важную роль в клеточном иммунитете. Однако IL-10 может оказывать иммуностимулирующее действие, включая стимуляцию продукции IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> Т-клетками. Это также мощный фактор для роста и дифференцировки В-клеток, тучных клеток и тимоцитов [36]. Многие авторы обнаружили увеличение содержания IL-10 у пациентов с COVID-19 и связали его уровни с тяжестью и прогрессированием заболевания [23, 25, 32]. Имеется сообщение о том, что определение содержания IL-10 у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 может использоваться для прогноза заболевания [34].

IL-17 синтезируется лимфоцитами Th17 и его содержание повышается при воспалительных процессах и аутоиммунных заболеваниях. Он также продуцируется клетками CD8<sup>+</sup> и различными наборами незрелых лимфоцитов, включая гамма-дельта-Т-клетки, NK-клетки и врожденные лимфоидные клетки группы 3 [37]. Повышенные уровни IL-17 зарегистрированы у пациентов с SARS-CoV-2 как часть цитокинового шторма и были связаны с вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания [38, 39]. Тот факт, что клетки Th17 могут среди прочего продуцировать IL-17, привел к предложениям о терапевтическом подходе к COVID-19, ориентированном на ингибитор янус-киназы 2 (JAK2) под названием «федратиниб». Ингибитор JAK2 снижает экспрессию IL-17 клетками Th17 на мышинных моделях [40].

TNF- $\alpha$  продуцируется различными типами клеток, такими как моноциты, макрофаги и Т-клетки. Этот цитокин связан с провоспалительными ответами, опосредованными IL-1 $\beta$  и IL-6. Наряду с другими цитокинами TNF- $\alpha$  участвует в регуляции воспалительных процессов, инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей. Было замечено, что уровни TNF- $\alpha$

в сыворотке повышены у пациентов с COVID-19 и их повышение коррелировало с более тяжелым течением болезни [40].

Считается, что основными патологическими эффекторами при COVID-19 являются IL-6 и макрофаги. IL-6 — важный провоспалительный цитокин, обладающий плейотропным действием. Это вызвано инфекцией или повреждением тканей и быстро вызывает острые реакции, чтобы свести их к минимуму. IL-6 способствует выработке различных белков острой фазы в гепатоцитах и индуцирует дифференцировку иммунных клеток, таких как В- и Т-клетки. Кроме того, IL-6 участвует в метаболизме железа, регулируя гепсидин, что делает микроокружение устойчивым к инфекции. Взятые вместе, IL-6 играют роль в инициации воспалительных реакций и в активации адаптивного иммунитета против инфекции или повреждения [41]. В связи с тем, что на данный момент только разрабатывается этиотропная терапия SARS-CoV-2, актуальным являются клинико-фармакологические подходы к патогенетическому лечению COVID-19, минимизации иммунологических осложнений в виде синдрома активации макрофагов, приводящего к синдрому цитокинового шторма. Именно раннее фармакологическое вмешательство при указанных иммунологических осложнениях уменьшит тяжесть заболевания и смертность при инфекции COVID-19. Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (MAS)/ГЛГ при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы (гипериммунной реакции), спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам наряду с симптоматическим и этиотропным лечением в большинстве случаев должна проводиться па-

тогенетическая иммуносупрессивная терапия [42]. В таблице приведена информация о некоторых подходах в лечении инфекции SARS-CoV-2 [Цит. по: 11].

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции. Учитывая особенности течения заболевания при инфицировании дельта-штаммом SARS-CoV-2 (раннее развитие гипериммунной реакции и массивного поражения легких), патогенетическую терапию, включая терапевтические схемы, применяемые в амбулаторных условиях, целесообразно инициировать на ранних этапах болезни. Алгоритмы патогенетического лечения COVID-19 представлены в виде альтернативных терапевтических схем, включающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и/или ГКС [2].

С позиции клинической фармакологии обосновано положение о том, что потенциальная целевая терапия при этом — использование блокаторов и нейтрализаторов IL-6 [43]. В 13-й версии Временных методических рекомендаций Минздрава Российской Федерации по лечебно-профилактическим мероприятиям при COVID-19 (2021) указывается, что уже на ранних стадиях гемофагоцитарного синдрома (ГФС) целесообразно назначение человеческих моноклональных антител к рецептору IL-6 (тоцилизумаба или сарилумаба) с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности, ведущей к летальному исходу [2]. Следует заметить, что в течение ряда лет группа ингибиторов биологических эффектов IL-6 была представлена одним препаратом — тоцилизумабом [44].

### Некоторые экспериментальные методы лечения инфекции SARS-CoV-2

Лечение COVID-19	Цитокин-мишень	Клинический эффект
Тоцилизумаб	IL-6	Блокада рецептора IL-6 и воздействие на проявления цитокинового шторма. Уменьшение воспаления, предотвращение легочного фиброза
Гемодиализ	Цитокины	Устранение цитокинов
Миоинозитол	IL-6	Снижение уровня IL-6 и предотвращение каскадного воспалительного ответа
Азитромицин	IL-6, TNF-α	Блокировка IL-6 и TNF-α
Хлорохин	IL-6, TNF-α	Подавление IL-6 и TNF-α
Федратиниб	IL-17	Уменьшение IL-17 (проведено на мышах)
Цертолизумаб и противовирусная терапия	TNF-α	Антитело против TNF-α
МСК	IL-1, VEGF, IL-12, IFN-γ, TNF-α	Подавление IL-1, VEGF, IL-12, IFN-γ, TNF-α

Новый препарат из этой группы — сарилумаб — человеческое моноклональное антитело (подтип Ig G1) к рецептору IL-6. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) и подавляет IL-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка — гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания рецептора IL-6, а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб. Сарилумаб по своим характеристикам близок к тоцилизумабу, хотя имеются и значимые различия. Так, сарилумаб — это антитело, идентичное человеческому, тогда как тоцилизумаб — гуманизированное антитело, то есть содержащее некоторое количество мышиного белка. Характерной чертой сарилумаба считается отсутствие комплементопосредованной и антителозависимой цитотоксичности. Имеется достаточно клинических данных, чтобы заключить, что сарилумаб как новый представитель класса ингибиторов биологических эффектов IL-6 имеет значительные перспективы для широкого внедрения в практику лечения больных с иммунопатологическими состояниями, включая возникающий ГФС при SARS-CoV-2 [45].

В настоящее время используется несколько подходов для лечения наблюдаемого при инфекции SARS-CoV-2 цитокинового шторма и определенные ожидания связаны с применением лекарственных препаратов, ингибирующих пути JAK. JAK — это внутриклеточная тирозинкиназа, которая опосредует сигналы цитокинов, гормонов и факторов роста. Преобразователь сигнала киназы Janus и активатор пути транскрипции (JAK/STAT) обычно участвуют в различных процессах активации цитокинов. Ингибиторы JAK, включая руксолитиниб и барицитиниб, используются для лечения различных аутоиммунных и гематологических заболеваний. Считается, что ингибирование JAK может эффективно подавлять цитокиновый шторм, поскольку оно может избирательно подавлять активность многих цитокинов. Подавление JAK при COVID-19 дает два клинических преимущества. Ингибиторы JAK блокируют передачу сигналов цитокинов, тем самым снижая чрезмерные воспалительные реакции, а также проникновение SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [46]. Как сообщалось выше, вирус SARS-CoV-2 проникает

в организм через рецептор АПФ2 на альвеолярных клетках 2-го типа в легких, и несколько регуляторов участвуют в опосредовании эндозитоза и внутриклеточного транспорта через АПФ2. Один из таких регуляторов AP2-ассоциированная протеинкиназа-1 является мишенью ингибиторов JAK, особенно барицитиниба. Таким образом, ингибиторы JAK могут препятствовать проникновению и распространению SARS-CoV-2 [47]. Соответственно, некоторые ингибиторы JAK, включая барицитиниб, руксолитиниб и федратиниб, изучаются для лечения тяжелой формы COVID-19. В частности, F. Cantini и соавт. в многоцентровом ретроспективном исследовании обнаружили тот факт, что барицитиниб снижал частоту госпитализаций и летальных исходов в ОИТР, а также увеличивал число выздоровевших пациентов [48].

Пожилой и старческий возраст не является противопоказанием для применения моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам. Пациентам, получающим лечение иммунодепрессантами при трансплантации органов, назначение данных препаратов возможно по решению врачебной комиссии с коррекцией исходной базовой иммуносупрессивной терапии. Необходимо, однако, помнить о том, что на фоне терапии блокаторами IL-6 могут возникать нежелательные явления — инфекционные заболевания: бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, и др.; сыпь, крапивница; повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП). Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): сепсис, подтвержденный наличием патогенов, отличных от COVID-19; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; вирусный гепатит В; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм; тромбоцитопения менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Применение ГИБП при беременности возможно в случае, если потенциальная польза превышает риск [2].

При рассмотрении любого патологического состояния практический интерес для врачей представляют данные о гендерных особенностях течения той или иной патологии. В обзорной статье Л. С. Намазовой-Барановой и соавт. анализируются литературные данные о гендерном неравенстве при реализации болезни, когда

среди заболевших и умерших мужчины явно преобладали [49]. Было обращено внимание на тот факт, что уже с момента вспышки в Китае наблюдался явный гендерный дисбаланс среди заболевших/госпитализированных/умерших. Так, соотношение заболевших мужчин и женщин было примерно 2 : 1, а риск умереть был существенно выше у мужчин, чем у женщин (летальность в КНР среди заболевших составила 1,7% у женщин и 2,8% у мужчин, среди госпитализированных в госпитали Гонконга вероятность попасть в реанимацию или умереть была у мужчин более чем в 2 раза выше, чем у женщин: 32 и 15% соответственно). Это же гендерное неравенство было отмечено и в других регионах мира. Отдаленные последствия заболевания (постковидный синдром) у женщин в силу действия социальных и психологических факторов могут быть хуже, чем у мужчин, что диктует необходимость активного применения реабилитационных технологий после выздоровления именно у женщин. Публикации, касающиеся детей, также подтверждают факт явных гендерных и этнических различий среди заболевших COVID-19 [49]. Эти факты заставили ученых провести исследование, в результате которого было объяснено, что двойные X-хромосомы у женщин являются своего рода защитой от нового коронавируса, ведь гены одного из рецепторов, ответственных за вхождение вируса в клетку (АПФ2, но не TMPRSS2), находятся как раз на женской хромосоме [50]. Кроме того, именно на X-хромосомах находятся гены, ответственные за реализацию клеточного и гуморального иммунитета, а также за развитие воспаления.

На наш взгляд, следует обратить пристальное внимание на важное сообщение группы авторов — ученых из Медицинского отделения Рэдклиффа (D. J. Downes и соавт. [51]) об обнаружении гена, наличие которого ассоциировано с двукратным повышением риска дыхательной недостаточности при COVID-19. Авторами осуществлен полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) для обнаружения генов, которые осложняют течение коронавирусной инфекции. На первом этапе указанные исследователи идентифицировали участок ДНК на 3-й хромосоме (3p21.31 гаплотип), который в 2 раза увеличивал риск смертельного исхода от коронавирусной инфекции у людей старше

65 лет. Дальнейшие исследования позволили выявить среди генов-кандидатов эффекторный ген-кандидат в локусе риска COVID-19 — LZTFL1. Предполагается, что изменения в этом гене регулируют эпителиально-мезенхимальный переход в эпителиальных клетках дыхательных путей, что делает их менее защищенными от воздействия вируса SARS-CoV-2. Исследователи надеются на возможность таргетного воздействия на это звено патогенеза — препараты, которые предотвращали бы развитие эпителиально-мезенхимальной трансформации и предотвращали или минимизировали проявления острого дистресс-синдрома у пациентов. По имеющимся оценкам, около 60% населения Южной Азии имеют соответствующие изменения в этом гене по сравнению с 15% в европейской популяции. Обнаруженный генетический фактор дает понимание того, почему определенные популяции чаще переносят коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, а также определяет исследовательский вектор в дальнейшей разработке препаратов против инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) [51].

Таким образом, по мере накопления современных сведений по иммунопатогенезу новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) в настоящее время используется несколько подходов для лечения наблюдаемого цитокинового шторма, связанного с COVID-19. Практический интерес с позиций клинической фармакологии представляют новые подходы к лечению инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), нацеленные на блокаду цитокинов. В частности, это использование ингибиторов IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба) и IL-1 (анакинры), ингибиторов JAK (барцитиниба). В недавних исследованиях многих авторов реализация подобных подходов показала многообещающий потенциал для лечения тяжелых форм COVID-19 [13, 21, 52—54].

**Контактная информация:**

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 29 689-09-10

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. COVID-19 Clinical management: living guidance. World Health Organization. 25 January 2021.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13. 2021. МЗ РФ.

3. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270—3.
4. Zhang H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46(4): 586—90.
5. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 1—10.
6. Самсонова М. В. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(5): 519—32.
7. Poland G. A., Ovsyannikova I. G., Kennedy R. B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020; 396(10262): 1595—1606.
8. Hu B. et al. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol*. 2021; 93(1): 250—6.
9. Mangalmurti N., Hunter C. A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 14; 53(1): 19—25.
10. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395: 1033—4.
11. Costela-Ruiz V. J. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 54: 62—75.
12. Han S., Mallampalli R. K. The acute respiratory distress syndrome: From mechanism to translation. *J. Immunol*. 2015; 194: 855—60.
13. Pum A. et al. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections — Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 91.
14. Yang J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 91—5.
15. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 25—32.
16. Barteo E., McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine*. 2013; 63: 237—40.
17. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020; 52(6): 910—41.
18. Blanco-Melo D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181(5): 1036—45.
19. Siu K.-L. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019; 33(8): 8865—77.
20. Zhang W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol*. 2020; 214: 108393.
21. Kim J. S. et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11(1): 316—29.
22. Turner M. D. et al. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1843: 2563—82.
23. Chen G. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest*. 2020; 130(5): 2620—9.
24. Yang X.-X. et al. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a Chinese population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2011; 29: 273—7.
25. Chen C. et al. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020; 36: E005.
26. Brocker C. et al. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum. Genom*. 2010; 5: 30—55.
27. Rincon M., Irvin C. G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci*. 2012; 8: 1281—90.
28. Copeaescu A. et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146: 518—34.
29. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846—848.
30. Herold T. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146(1): 128—36.
31. Cummings M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239): 1763—70.
32. Pedersen S. F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest*. 2020; 130(5): 2202—5.
33. Wu C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med*. 2020; 180(7): 934—43.
34. Wan S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *The Preprint Server For Health Sciences. Hematology*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
35. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res*. 2020; 126: 1443—55.
36. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2010; 10: 170—81.
37. Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat. Rev. Immunol*. 2010; 10: 479—89.
38. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497—506.
39. Liu Y. et al. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections Trigger an Exaggerated Cytokine Response Aggravating Lung Injury. Available at: <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00018> (accessed April 30, 2020).
40. Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2020; 53(3): 368—70.
41. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6(10): a016295.
42. Felsenstein S. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin. Immunol*. 2020; 215: 108448.
43. Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related

*Cytokine Storm: Not One for All But All for One!* *Front Immunol.* 2021; 12: 668507.

44. Pelaia C. et al. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3059.

45. Инструкция по медицинскому применению. Са-рилумаб (Кевзара). Видаль: справочник лекарственных средств. Дата перерегистрации 24.01.2019.

46. Seif F. et al. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181(6): 467—75.

47. Richardson P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395(10223e): 30—1.

48. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J. Infect.* 2020; 81(4): 647—79.

49. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99(6): 32—51.

50. Gemmati D. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3474.

51. Downes D. J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat. Genet.* 2021; 53: 1606—15.

52. Sallan V. S. et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol. Pharm.* 2021; 18(3): 754—71.

53. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23(1): 14.

54. Naik R. R., Shakya A. K. Therapeutic Strategies in the Management of COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 7: 636738.

## REFERENCES

1. COVID-19 Clinical management: living guidance. World Health Organization. 25 January 2021.

2. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.2021. MZ RF. [(in Russian)]

3. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270—3.

4. Zhang H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARSCoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586—90.

5. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 1—10.

6. Samsonova M. V. i dr. Features of the pathological anatomy of the lungs in COVID-19. *Pul'monologija.* 2020; 30(5): 519—32. [(in Russian)]

7. Poland G. A., Ovsyannikova I. G., Kennedy R. B. SARSCoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020; 396(10262): 1595—1606.

8. Hu B. et al. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; 93(1): 250—6.

9. Mangalmurti N., Hunter C. A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 14: 53(1): 19—25.

10. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033—4.

11. Costela-Ruiz V. J. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54: 62—75.

12. Han S., Mallampalli R. K. The acute respiratory distress syndrome: From mechanism to translation. *J. Immunol.* 2015; 194: 855—60.

13. Pum A. et al. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections — Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules.* 2021; 11(1): 91.

14. Yang J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91—5.

15. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25—32.

16. Barteel E., McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine.* 2013; 63: 237—40.

17. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910—41.

18. Blanco-Melo D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5): 1036—45.

19. Siu K.-L. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.* 2019; 33(8): 8865—77.

20. Zhang W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020; 214: 108393.

21. Kim J. S. et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021; 11(1): 316—29.

22. Turner M. D. et al. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1843: 2563—82.

23. Chen G. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2620—9.

24. Yang X.-X. et al. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a Chinese population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011; 29: 273—7.

25. Chen C. et al. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36: E005.

26. Brocker C. et al. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum. Genom.* 2010; 5: 30—55.

27. Rincon M., Irvin C. G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8: 1281—90.

28. Copaescu A. et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146: 518—34.



29. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846—848.
30. Herold T. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(1): 128—36.
31. Cummings M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1763—70.
32. Pedersen S. F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2202—5.
33. Wu C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7): 934—43.
34. Wan S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *The Preprint Server For Health Sciences. Hematology.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
35. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* 2020; 126: 1443—55.
36. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 170—81.
37. Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 479—89.
38. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497—506.
39. Liu Y. et al. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections Trigger an Exaggerated Cytokine Response Aggravating Lung Injury. Available at: <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00018> (accessed April 30, 2020).
40. Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3): 368—70.
41. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295.
42. Felsenstein S. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108448.
43. Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol.* 2021; 12: 668507.
44. Pelaia C. et al. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3059.
45. Instructions for medical use. Sarilumab (Kevzara). Vidal: a reference book of medicines. Data pereregistracii 24.01.2019. [(in Russian)]
46. Seif F. et al. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181(6): 467—75.
47. Richardson P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395(10223e): 30—1.
48. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J. Infect.* 2020; 81(4): 647—79.
49. Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. COVID-19: what pediatricians have learned about the characteristics of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it. *Pediatrija im. G. N. Speranskogo.* 2020; 99(6): 32—51. [(in Russian)]
50. Gemmati D. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3474.
51. Downes D. J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat. Genet.* 2021; 53: 1606—15.
52. Salian V. S. et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol. Pharm.* 2021; 18(3): 754—71.
53. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23(1): 14.
54. Naik R. R., Shakya A. K. Therapeutic Strategies in the Management of COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 7: 636738.

Поступила 17.11.2021.

Принята к печати 23.12.2021.

**ФЕТАЛЬНОЕ ПРАВО: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Современное общество с увеличением уровня его материального, научного и духовного развития требует соответствия общественных отношений, особенно когда это касается жизни и здоровья граждан. В условиях современного развития медицинских технологий закон, признающий и обеспечивающий защиту человека как физического лица с рождения, в настоящее время основан на удобстве, а не на научных достижениях и принципах права. Прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение, донорство генетического материала, суррогатное материнство, криоконсервация и генетические манипуляции с эмбрионами, внутриутробные операции плодов) ставит ряд новых вопросов о границах начала жизни, определения юридического статуса эмбриона и плода. Формируется новая область права — фетальное право (от англ. fetus — плод, эмбрион). Его основой являются положения о правовом статусе плода, его связи с репродуктивными правами женщин. Именно конфликт интересов между плодом (эмбрионом) и беременной сегодня остается в центре самых горячих дискуссий в юридической литературе, а за рубежом — в законодательных органах и судах, а иногда — на улицах и площадях городов. Это связано с неопределенностью, отсутствием четких, установленных законом критериев, когда законодательные и правоприменительные органы вынуждены использовать разные подходы, оставляя нерешенными вопросы правовых положений.

**Ключевые слова:** беременность, аборт, фетальное право, правовой статус плода, репродуктивные права женщин.

*Modern society with an increase in the level of its material, scientific and spiritual growth requires the conformity of public relations, especially when it concerns the life and health of citizens. In the conditions of modern development of medical technologies the law that recognizes and protects a person as an individual from birth is currently based on convenience, and not on scientific achievements and principles of law. Progress in the field of assisted reproductive techniques (in vitro fertilization, donation of genetic material, surrogacy, cryopreservation and genetic manipulation of embryos, fetal intrauterine operations) raises a number of new questions about the boundaries of the beginning of life, determining the legal status of the embryo and fetus. A new area of law is being formed — fetal law (fetus — fetus, embryo). The basis of fetal law is the regulations on the legal status of the fetus, its connection with the reproductive rights of women. Just the conflict of interests between the fetus (embryo) and the pregnant woman that remains at the center of the heated disputes in the legal literature today and abroad in legislative authorities and courts, and sometimes on the streets and squares of cities. This is due to uncertainty, the lack of clear criteria established by the law, when legislative and executive authorities are forced to use different approaches, leaving unresolved issues of legal provisions.*

**Key words:** pregnancy, abortion, fetal law, legal status of the fetus, reproductive rights of women.

HEALTHCARE. 2022; 3: 42—53.

FETAL LAW: HISTORY, CURRENT STATE, PROSPECTS

Y. G. Dzehtsiarou

В разных странах существует установленный национальным законом и общественным мнением баланс прав женщины и плода (эмбриона). Законодательное расширение прав нерожденного приводит к ущемлению репродуктивных прав женщины, как и наделение женщины большими правами по возможности прерывания беременности приведет к ущемлению прав плода. Баланс прав этих двух сторон зависит от сформировавшегося государственного и национального менталитета, роли религии. Это обеспечивает отсутствие конфликта между сторонами, стабильность гражданского общества и, как следствие, поддерживает устои государства. Смещение устоявшегося баланса в любую сторону приводит к неопределенности, социальным волнениям.

**Право на жизнь. Исторический аспект**

Любая страна заинтересована в рабочей силе, защите своих границ и строя, что обеспечивается возобновляемым людским капиталом. В связи с этим правительство как проводник интересов государства проводит нужную ему в данный момент демографическую политику. Пытаясь законодательно регулировать вопросы демографии, естественной попыткой государства является контроль над рождаемостью, наиболее доступным вариантом которого выступает контроль над абортами. По изучению динамики отношения государств к абортам можно проследить эволюцию фетального права.

С античных времен оппоненты были разделены на два противоборствующих лагеря: за право беременной женщины на аборт и право

плода на сохранение жизнеспособности и возможности развиваться, чтобы впоследствии родиться живым. Уже в письменных документах Древнего Египта описан не только сам факт осуществления аборта, но и методы его проведения, хотя законы, регламентировавшие прерывание беременности, археологами не найдены.

Впервые реализацию государственного контроля над демографией описывает Плутарх в легенде об уничтожении слабых младенцев в Спарте, где дети считались собственностью государства: «Воспитание ребенка не зависело от воли отца — он приносил его в “лесху”, место, где сидели старшие члены филы, которые осматривали ребенка. Если он оказывался крепким и здоровым, его отдавали кормить отцу, выделив ему при этом земельный участок, но слабых и уродливых детей кидали в “апотеты”, пропасть возле Тайгета». По мнению общества, жизнь слабого, больного новорожденного была бесполезна как будущему ребенку, его семье, роду, так и государству, проблема нерожденных детей была в то время не актуальна. В Риме мать была обязана убить «увечного» ребенка или передать его кому-то, кто сделает это за нее. Археологи нашли массовые захоронения новорожденных в городской канализации. По их подсчетам, 25% от всех родившихся тогда детей были убиты родителями в первый год жизни. В то же время беременность вызывала уважение в обществе и приравнивалась к подвигу, имена на надгробиях писали только у мужчин, погибших в бою, или у женщин, умерших во время родов [15].

Становление и совершенствование правовых отношений в Древней Греции привели к формированию статуса гражданина — личности, наделенной неотъемлемыми правами. Гражданин имел право собственности, экономической поддержки государства, участия в выборных органах власти, правовой защиты, личной свободы и независимости. В списки афинских граждан вносили 18-летних юношей и девушек, у которых оба родителя были гражданами Афин. Правовая система пыталась взять под контроль и демографию. В Древней Греции искусственное прерывание беременности было разрешено официально, и, так как затрагивало личную свободу граждан, его регулирование приобрело вид закона. По мнению Платона, аборт являлся инструментом государства для контроля численности населения [2].

Хотя плод до рождения считался составной частью материнского организма, мать самостоятельно не могла им распоряжаться. Законодательно прерывание беременности было возможным, если отец ребенка давал на это свое согласие. Также в Древнем Риме прерывание беременности было возможным лишь с разрешения отца. Женщина, сделавшая аборт против воли супруга, подвергалась наказанию. Законодательной точкой отсчета начала жизни человека как физического лица, требовавшего защиты государства, считались: 1) момент рождения; 2) юридическое признание со стороны отца — только после этого ребенок становился автономным гражданином [4]. Римское право, как и греческое, не защищало личных прав новорожденных. На первый план выходила защита интересов семьи (отца), продолжение рода.

Существовали и альтернативные мнения. Аристотель был приверженцем теории «последовательного одушевления», утверждая, что правосубъектность (появление сознания, души) человека происходит поэтапно. По его мнению, начало жизни являлось продолжением беременности, причем плод женского пола становился правосамостоятельным с 80-го дня зачатия, мужского пола — с 40-го. Хотя теория Аристотеля не получила правоприменения в древнегреческом и римском праве, она оказалась востребована во времена раннего христианского учения, основанного на принципах Нового Завета. Согласно ему, Мария «получила ребенка благодаря Богу в облике Святого Духа, она была не просто беременна, но благословенна телом» [2]. По мнению христианства, фертильность и продолжение рода считались правом Всевышнего, следовательно, прерывание беременности нарушало желание Бога. В IV веке во времена императора Константина христианство в Европе становится государственной религией, его положения распространились на законодательные и правоприменительные системы всего континента, и прерывание беременности стало квалифицироваться как убийство — «умерщвление» [4]. Но плод в христианском правовом сознании не был защищен как субъект права, а выступал как право собственности Бога. Проведение аборта было посягательством на права божественной сферы. Хотя искусственные аборты были преступлением с точки зрения религии, в медицинской практике

существуют доказательства применения абортот. Учебник мусульманского ученого Ибн Сины (Авиценна) «Каноны медицины», переведенный на латынь в 1150 г., содержал информацию о проведении аборта. Он являлся золотым стандартом для обучения европейских докторов вплоть до 1600-х гг. В 1273 г. Фома Аквинский для декриминализации абортот в «Summa Theologica» высказал идею о том, что убийство в целях самообороны не является грехом и, соответственно, законодательно не наказуемо. По его мнению, «если жизнь женщины будет в опасности из-за беременности, например, в случае если она забеременеет, не будучи замужем, и ее семья убьет ее за это, то прерывание беременности путем преднамеренного абортот не является преступлением». Таким образом, юристы признали, что здоровье и безопасность женщины могут быть более важными, чем жизнь плода. В то же время в некоторых странах в Средние века относились к плоду как к отдельному индивидууму, не рассматривая его частью матери. В Англии был закон, запрещающий казнь беременных. Естественно, чтобы избежать повешения, женщины-преступницы заявляли о своей беременности. Возникал вопрос: как узнать о факте беременности? В то время не было надежного, осязаемого способа подтвердить беременность до момента появления движения плода у женщин. Закон гласил, что, если женщина утверждала, что она имеет «оживленную» беременность, необходимо было это подтвердить. Подтвердить беременность могли эксперты, прикоснувшись к ее животу и почувствовав движения плода. Лишь это было объективным признаком того, что женщина беременна [2].

Учитывая большое влияние религии в средневековой Европе, существовали две отдельные судебные системы с разными юрисдикциями. «Центральные суды общего права» — светская судебная система, создававшая общее право через суды, которые обладали юрисдикцией в отношении таких преступлений, как кража и убийство. «Церковные суды» обладали юрисдикцией в отношении «духовных» или религиозных преступлений. В их юрисдикцию входили преступления, изложенные в христианских учениях, включая преднамеренные аборты. В связи с появлением и возрастанием роли института государства, гражданского общества, демократизацией и совершенствованием пра-

вовых отношений в 1532 г. по решению императора Карла V произошло объединение судебных систем. На устоявшиеся христианские каноны были наложены правовые положения формирующегося европейского светского права. Это привело к некоторому послаблению запрета на проведение абортот и для общества стал актуален вопрос о возможных допустимых сроках прерывания беременности. Обосновать это можно было определением срока беременности, с какого момента можно было считать плод «одушевленным». Необходим был некий консенсус между наукой и правовой системой в вопросе точки начала человеческой жизни.

Определяющую роль сыграло развитие анатомии. В 1543 г. Везалий при изучении трупного материала опубликовал работу «О ткани человеческого тела» в 7 книгах. В ней был раздел, посвященный внутриутробной анатомии, при описании развивающегося человека он использовал слово «зародыш». Хантер, препарировав тела беременных женщин в 1750 г., установил отдельную циркуляцию крови беременной женщины и плода. В 1774 г. он опубликовал свои исследования в книге «Анатомия человеческой беременной матки с рисунками». Правовая система нуждалась в систематизации и уточнении момента возникновения жизни. На основании уровня развития науки, межгосударственных коммуникаций европейских стран (Англия, Дания, Франция, германские княжества) было определено, что признаком жизни являются первые доступные на тот период времени признаки активности плода, его подвижность, шевеление. Это признавалось признаком автономной жизни, то есть с этого времени человек становился самостоятельной личностью, требующей защиты государства. В то же время, по мнению законодателей, если прерывание беременности было сделано в интересах жизни или здоровья женщины, то аборт не расценивался как противоправное деяние. Эти положения в Западной Европе господствовали вплоть до конца XIX века и только в XX веке впервые подверглись сомнению. В Германии возникла народная инициатива по расширению доступности прерывания беременности, целью которой была декриминализация абортот, но на референдуме 1977 г. она была отклонена. В 1993 г. вновь возникла инициатива за возможность прерывания беременности в первые 3 мес, которая законодательно была принята

в 2002 г. [4] В Европе аборт и в настоящее время полностью запрещены в Андорре, Сан-Марино, Лихтенштейне, на Мальте; в Ирландии прерывание беременности стало законным лишь после референдума в 2018 г. Полностью аборт запрещены в Чили, Суринаме, Сальвадоре, Гаити, Гондурасе, Никарагуа и Доминиканской Республике.

В настоящее время законодательные документы по правам человека неоднократно осуждают ограничительные законы об абортах как несовместимые с нормами прав человека. Право на безопасный и легальный аборт является одним из основных прав человека, защищенных национальными законодательствами и многочисленными международными договорами о правах человека [14]. Эти документы обосновывают право на аборт на основе совокупности прав на жизнь (при угрозе жизни беременной), свободу, конфиденциальность, равенство и отсутствие дискриминации от жестокого, бесчеловечного и унижающего достоинство обращения.

Отношение женщин к прерыванию беременности все более либерализуется, что связано с расширением возможности проведения безопасных методик медикаментозного аборта (с помощью лишь лекарственных средств). Основное преимущество медикаментозного аборта в том, что он позволяет женщине избежать рисков хирургического вмешательства и анестезии. У женщин появилась возможность не только принимать решение о проведении аборта, но и выполнять его самостоятельно с помощью медикаментов. По мнению некоторых авторов, медикаментозный аборт является формой осуществления женщиной своих репродуктивных прав [6]. Медикаментозный аборт при самостоятельном использовании доступен, прост, безопасен, имеет мало серьезных осложнений, высокоэффективен (83—96%) в первом триместре [6]. При попытке государства ограничить свободный доступ к препарату женщины оказались невероятно творческими в преодолении этих барьеров. Вследствие уменьшения осложнений они стали требовать исключить медикаментозный аборт из раздела медицинской помощи [4]. Возникли вопросы: в какой степени женщины могут самостоятельно безопасно использовать лекарственные средства для абортов? Когда им следует отказаться от контроля медицинских работников? Кто должен нести ответственность при возникновении ос-

ложнений? [4] Самовольное использование препаратов отмечают в каждой стране, и никто не знает точного числа абортов, реально происходящих в конкретном государстве. Возникает вопрос: должно ли государство продолжать контролировать аборт, делегируя контроль системе здравоохранения, или же решение могут принимать женщины самостоятельно? [4] В Республике Беларусь искусственное прерывание беременности вправе осуществлять только государственные организации здравоохранения. В соответствии с Конституцией Республики Беларусь (ст. 13, ч. 7) исключительное право государства на осуществление отдельных видов деятельности, куда отнесено искусственное прерывание беременности, закреплено законом (закон «О здравоохранении», ст. 27) [11, 16].

#### Понятия «жизнь», «физическое лицо»

В настоящее время врачи различных специальностей — акушеры-гинекологи, неонатальные хирурги, анестезиологи-реаниматологи, специалисты лучевой диагностики, трансфузиологи — проводят внутриутробные медицинские вмешательства. На многочисленных научно-практических форумах и съездах обсуждаются не только профессиональные, но и правовые проблемы, что необходимо для решения юридических и социальных проблем [13]. Ключевым моментом является определение точки отсчета начала человеческой жизни. Этот вопрос актуален в двух аспектах: 1) когда начинается жизнь человека? (медицинская сторона вопроса); 2) когда начинаются обязательства государства по защите человеческой жизни? (юридическая сторона вопроса).

В современной философии науки определение понятия «жизнь» постулируется как «кластерная концепция»: набор определенных критериев, некоторые из которых должны присутствовать в конкретном случае. Современное кластерное понятие «жизнь» включает следующие критерии: генетическая уникальность; физиологическая автономность; саморегулируемость, способность поддерживать гомеостаз; наличие сознания; способность к воспроизводству [5]. Эффективность концепции можно продемонстрировать на случаях, в которых хотя бы один критерий или более является неприменимым. Например, женщина в постменопаузе или мужчина с аспермией (отсутствием

сперматозоидов), несомненно, живы, но они не способны к размножению. Пациент, находящийся на аппарате ИВЛ и гемодиализе, жив, но с точки зрения функции легких и почек не является физиологически автономным. Пациент с инсулинозависимым диабетом не является физиологически саморегулирующимся с точки зрения гомеостаза, но явно жив. В коматозном состоянии пациент находится без сознания, но он жив. В настоящее время известны случаи, когда с помощью современных технологий для выхаживания плода и пролонгирования беременности использовали тело матери со смертью мозга, без сознания. В этом случае человек (плод) становится пациентом, физиологически не самостоятельным, достигает возраста, когда его можно отделить от матери, и в последующем женщина родоразрешается. Нерожденный ребенок — не просто часть матери, и жизнеспособность — достаточное условие для продолжения развития, следовательно, является признаком жизни. Эти примеры иллюстрируют особенность кластерной концепции, которая позволяет констатировать «жизнь» даже тогда, когда применимы лишь некоторые из составляющих ее критериев [7].

### Эмбриология человека: краткий обзор

Зарождение человеческой жизни связано со сложными биологическими процессами, динамично и последовательно происходящими с течением времени. Из соединения 2 клеток (яйцеклетки и сперматозоида), несущих генетическую информацию биологического вида (человека), образуется зигота. Яйцеклетка представляет собой крупную клетку диаметром около 150 мкм с толстой оболочкой. Сперматозоид состоит из собственно клетки — головки (5 мкм), но он функционально заинтересован в скорости движения, для этого использует жгутик, длина которого 60 мкм. Это подтверждает положение, что структура и функция взаимосвязаны. Образовавшаяся зигота во время движения по фаллопиевой трубе к матке подвергается делению, образуя новые клетки — бластомеры. Происходит деление на 2 клетки, затем на 4, 8 и т. д. Бластомеры образуют скопления клеток, которые в течение нескольких делений образуют презембрион (включает стадии развития от первого клеточного деления зиготы до бластоцисты). Презембрион еще

не является именно индивидуумом, поскольку может делиться на монозиготных близнецов. То есть он является отдельной, но не индивидуальной сущностью. Через 5 сут после оплодотворения формируется бластоциста, которая прикрепляется и внедряется в стенку матки. Этот процесс носит название «нидация» — прикрепление трофобластов к компонентам внеклеточного матрикса, установление маточно-плацентарного кровотока. В настоящее время на этом этапе беременности доктора имеют возможность проведения генетической диагностики. Примерно к 14-м суткам развития все клетки в зависимости от их положения становятся частями плаценты или эмбриона. Через 16 сут после оплодотворения начинается стадия эмбриона. Она продолжается около 8 нед, до формирования основных органов, в результате чего формируется плод. Различие между эмбрионом и плодом сводится к гестационному возрасту: до 8 нед беременности формирующийся человеческий организм называется эмбрионом, после — плодом. Ключевой особенностью стадии эмбриона является появление отдельного индивидуума. Индивидуум означает, что его генетическое строение, сущность становится отличной от других человеческих индивидуумов и он неделим, то есть он не может быть более разделен на 2 особи. Эмбрион больше не делится на части и поэтому соответствует обоим критериям для того, чтобы считаться индивидуумом. *Отдельная человеческая жизнь* (единая биологическая особь) начинается тогда, когда существует отдельная сущность — презембрион. *Индивидуальная человеческая жизнь* (обладающая генетической уникальностью), которая является определяющим критерием жизни, начинается с появлением эмбриона.

**Появление физиологической автономности.** Для понимания феномена автономности представляют интерес взаимоотношения в триаде эмбрион — плод — мать. В естественных условиях зарождение и развитие жизни невозможно без женщины. Внешней средой для развивающегося организма является организм матери, который обеспечивает условия для его развития. После оплодотворения яйцеклетки до имплантации в слизистую оболочку матки газообмен между бластоцистой и маткой осуществляется путем диффузии  $O_2$  и  $CO_2$ . После внедрения бластоцисты газообмен изменяется

и увеличивается вследствие образования ворсинок хориона и их контакта с материнской кровью. Образующаяся после 14-х суток развития плацента становится основным органом снабжения  $O_2$  плода на весь период его развития, через сосуды пуповины плод получает кислород и питательные вещества из материнской крови.

Период родов критический, он сопряжен со многими опасностями и характеризуется перемещением новорожденного из жидкостной среды матки во внешний мир. Сохранение жизни во многом зависит от успешности этого перехода. Новорожденный хотя и имеет те же характеристики, что и плод незадолго до рождения (те же размер, форму, внутреннее строение, видовую принадлежность, уровень сознания), но факт рождения сопровождается большими изменениями, чем просто изменение местоположения. Рождение — это не просто перемещение плода вниз по родовому каналу и смена его положения, а изменение его физиологического состояния, обретение «независимости», самостоятельности и, следовательно, правового статуса, что отражено в действующем законодательстве. Рождение является точкой в процессе человеческого развития, которая законодательно фиксирует появление физиологической автономности. В Республике Беларусь в настоящее время этот момент законодательно является началом жизни, то есть закон имеет медицинскую основу.

Новорожденному необходима быстрая адаптация к новой окружающей среде, что требует сложной физиологической реакции всех органов и систем. До рождения ребенка кислород поступал через плаценту, поэтому кровь поступала из правого предсердия в левое, не проходя через легкие. После рождения ребенка пуповину пересекают и кровообращение перенаправляется. Легкие освобождаются от эмбриональной жидкости, ток крови начинается через малый круг кровообращения — через легкие.

**Наличие сознания. Психофизиологические изменения нервной системы.** По мнению некоторых авторов, когда плод начинает чувствовать боль, у него появляется сознание, а у общества — обязанность следить, чтобы ему не причиняли страданий. Боль — это раздражение специальных нервных рецепторов и передача импульсов через спинной мозг в ЦНС. Формирование серого вещества головного мозга начинается на 6—8-й неделе бере-

менности, у плода начиная с 5-го месяца регистрируется спонтанная электрическая активность головного мозга. В последние недели внутриутробного развития у плода фиксируют периоды сна и бодрствования, происходит чередование медленного и быстрого сна. На 6—7-й неделе беременности у эмбриона регистрируются первые движения, которые обусловлены появлением нейронов в шейном отделе спинного мозга. Количество нейронов к моменту рождения соответствует их количеству у взрослых, после рождения оно не увеличивается, растут и ветвятся после рождения лишь отростки нейронов — аксоны, которые, контактируя с аксонами других клеток, создают синапсы, количество которых постоянно увеличивается. Через их образование и взаимодействие мозг накапливает собственный опыт, что является уникальной индивидуальностью.

Таким образом, развитие и формирование человеческой жизни — это неразрывное целое, начинающееся в момент зачатия и проходящее различные этапы от зарождения до смерти. Последовательность этапов: зигота, бластоцист, презембрион, эмбрион, плод, младенец, ребенок, подросток, взрослые молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, долгожители, после чего наступает смерть. Все это время происходит динамическое развитие одного целого, осуществляется переход из одной стадии в другую. Несомненно, в любой момент своего развития рассматриваемый биологический объект является живым представителем человеческого вида, и каждый с момента зачатия по своей природе является живым с биологической точки зрения. На основании приведенных данных можно утверждать, что новая биологическая жизнь начинается в момент зачатия.

**Когда начинаются обязательства по защите человеческой жизни? Понятие морального статуса**

Первой статьей, поднявшей вопрос о правовой защите нерожденных, была статья Р. А. King «Юридический статус плода: предложение о правовой защите нерожденных», опубликованная в журнале «Michigan law review» в 1979 г. [6]. По его мнению, даже если эмбрион является биологическим индивидуумом, он приобретет полный моральный статус только после того, как изменение среды обитания даст начало биологическому индивидууму, который,

по существу, является человеком. Вводится понятие «моральный статус», которое является отправной точкой защиты субъекта (человека). В англоязычной литературе встречаются следующие варианты данного термина: моральный статус эмбриона (M. J. Sande, R. P. George, A. Gomez-Lobo, B. Steinbock); моральный статус плода (Е. П. Михаловска-Карлова); моральный статус человеческой жизни до рождения (А. Кэмпбелл, Г. Джиллетт, Г. Джонс); статус ребенка на пренатальной стадии развития [12]. Утверждать, что эмбрион, плод, новорожденный имеют моральный статус — значит признать, что человек является «объектом с душой», имеющим сознание, то есть субъектом. Признать эмбрион, плод субъектом — значит признать, что государство обязано защищать его интересы. Р. А. King впервые предложила расширить права плода путем наложения правовых обязанностей на беременных. Она утверждала, что интересы матери и плода должны в равной степени учитываться при разрешении конфликтов между ними. Например, можно потребовать от беременной женщины в интересах плода пройти лечение, которое она считает нежелательным, когда это необходимо для спасения жизни ее будущего ребенка. И если поведение и поступки матери, такие как курение, употребление алкоголя, угрожают ее нерожденному ребенку, необходимо вмешаться государству, чтобы предотвратить повреждение плода [6].

Подобное мнение высказал J. A. Robertson, который выдвинул аргумент в пользу расширения прав плода, утверждая, что моральные и юридические права беременной женщины ограничиваются правами ее нерожденного ребенка. По его мнению, беременная женщина приобретает юридическую и моральную обязанности произвести на свет ребенка настолько здоровым, насколько это возможно. Она должна избегать действий или бездействия, которые могут навредить плоду или ребенку, пока она не передаст эту обязанность другому. Как только женщина принимает решение не прерывать беременность, жизнеспособный плод приобретает право «вести свою жизнь» (развитие) [9].

Помимо права не подвергаться действиям, причиняющим вред со стороны матери, плод имеет право на то, чтобы беременная женщина проходила лечение, необходимое для защиты его жизни и здоровья: обменное перелива-

ние крови страдающего резус-несовместимостью, внутриутробную хирургию. По мнению J. A. Robertson, отказ матери от лечения в этих ситуациях может быть основанием для возбуждения гражданского иска или уголовного преследования, если это привело к смерти или травме плода. Он подчеркивает, что эти материнские обязанности и соответствующие права плода морально и юридически оправданы, поскольку необходимы для предотвращения пренатального вреда плоду. Таким образом, J. A. Robertson приходит к выводу, что закон должен признавать новые права плода, чтобы обеспечить выполнение материнских обязанностей и тем самым предотвратить вред, причиняемый детям, которые в противном случае родились бы с серьезными медицинскими проблемами и не смогли бы стать полноценными гражданами общества [9].

Гражданское право исторически признавало, что нерожденный ребенок — это самостоятельная личность. В энциклопедии законов США «American Jurisprudence» (§ 2) говорится, что с биологической точки зрения жизнь человека начинается в момент зачатия в утробе матери и по закону нерожденному ребенку вменяется правосубъектность для всех целей, которые были бы полезны для младенца после рождения [5]. В законодательстве Беларуси также присутствуют нормативные акты, свидетельствующие о правах до рождения. В соответствии с Гражданским кодексом Республики Беларусь (ст. 1037) наследниками по завещанию и закону могут быть граждане, зачатые при жизни наследодателя и родившиеся живыми после открытия наследства. То есть статус наследника нерожденный ребенок получает до родов. Законодательство, регулирующее правовое положение граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, закрепляет предусмотренные им права за гражданами, находившимися во внутриутробном состоянии [15, 17].

### Обязанности матери

Общепризнано, что дети, как и взрослые, имеют конституционные права. Права им даны для обеспечения защиты, создания отношений как самостоятельным личностям (субъектам права), а не как собственности родителей. Предоставление детям прав позволяет государству защитить их от родителей или третьих лиц, действующих не в их интересах. При обращении



к международной практике следует отметить формулировку Верховного суда США: «права детям необходимы в интересах их самих и всего общества, чтобы дети были защищены от злоупотреблений и имели возможность расти свободными и независимыми, хорошо развитыми людьми и гражданами» [4].

По мнению юристов, женщина добровольно берет на себя роль матери, вступив в половую связь со своим партнером, вынашивая плод, решив не делать аборт и родив ребенка. Законодательно определено, что после рождения ребенка родители обязаны о нем заботиться [3, 17]. На мать ложится моральный долг удовлетворения любых потребностей в той мере, в какой она способна сделать это без неоправданной жертвы своими собственными интересами. Женщина имеет моральные обязанности по отношению к своему ребенку, которые вытекают из институтов конкретного общества. Социальная роль материнства накладывает на нее определенные институциональные обязанности.

Если мать законодательно обязана заботиться о своем ребенке, как эти нормы поведения применимы к беременной женщине? Есть ли у нее также моральный долг заботиться о своем плоде? Беременную женщину часто называют матерью ее будущего ребенка. Это предполагает, что она берет на себя социальную роль материнства еще до рождения ребенка и обязуется заботиться о плоде, не причиняя ему вред. Поэтому естественные моральные обязанности матери заботиться о своем ребенке, хотя и обусловлены рождением, накладывают моральные ограничения на ее поведение задолго до рождения ребенка. Эти обязанности не безграничны. Моральный долг матери заботиться о своем ребенке до или после рождения ограничен ее способностью удовлетворять его потребности без чрезмерных жертв для себя. Беременная женщина может и должна ухаживать за своим нерожденным ребенком: придерживаться определенной диеты, давать согласие на лечение, необходимое для внутриутробного устранения пороков развития, воздерживаться от действий, которые могут серьезно навредить плоду. Существуют факторы риска развития патологии у будущего ребенка. К ним относятся: вирусные и инфекционные болезни беременной женщины, побочные эффекты лекарств, радиация и химические вещества в окружаю-

щей среде, злоупотребление алкоголем, табаком или наркотиками, генетические дефекты родителей. Возможности современной медицины предлагают широкий спектр методов для предотвращения или уменьшения влияния вредных факторов на плод.

В США и странах Западной Европы злоупотребление наркотиками и бесконтрольный прием лекарств, отказ от генетического консультирования и пренатальной диагностики, пренатальной терапии или рекомендованной диеты могут стать причиной возбуждения уголовного дела [1]. Где провести черту в отношении злоупотреблений со стороны беременной женщины, которая неумышленно или осмысленно подвергает риску своего будущего ребенка? Несомненно, употребление матерью наркотиков, алкоголя или табака может привести к различным заболеваниям у плода. В то же время любительницы горных лыж или дайвинга, видов спорта, которые могут привести к серьезной дородовой травме, также могут нанести вред еще не рожденному ребенку.

Одним из способов обязать мать заботиться о плоде является экстраполяция законов о жестоком обращении с детьми на защиту плода. В США законы о жестоком обращении с детьми могут налагать на мать обязанность заботиться о своем плоде, если законодательный орган штата прямо признает нерожденных детей субъектами этого закона. Иногда суды штатов толкуют Закон о жестоком обращении с детьми как косвенно применимый к нерожденным детям [6]. Концептуальный вопрос состоит в том, как интерпретирует слово «ребенок» в Законе о жестоком обращении с детьми конкретное государство.

В семье мать не обязана удовлетворять потребности ребенка в одиночку, муж также несет ответственность за своего наследника. Семейные функции не являются общими, материнские обязанности специфичны, не совпадают с обязанностями отца. Основная нагрузка возлагается на мать, потому что только она имеет непосредственный контроль над плодом во время беременности. Незамужняя женщина имеет те же моральные обязанности, что и замужняя. Дискутабельным является вопрос о том, имеет ли женщина, подвергшаяся изнасилованию и лишенная возможности сделать аборт, моральный долг выполнять свои обязанности матери.

### **Отношения плода и врача. Врачебная ответственность, халатность**

Современная медицина предполагает, что врач может лечить еще не родившегося ребенка. Например, проверить плод на наличие генетических дефектов с помощью амниоцентеза или выполнить операцию плоду в утробе матери. Учитывая, что будущий человек — отдельный пациент, врач несет перед ним прямую ответственность.

Отношения между врачом и пациентом являются договорными. Естественно, ребенок, а тем более плод, не может принимать самостоятельных решений, плод не способен заключить любой юридический договор с врачом, лечащим его самого или с вынашивающей его матерью. Следовательно, врач не может выполнять какие-либо договорные обязательства по уходу за нерожденным ребенком. Однако одна сторона, которая заключает договор с другой стороной, может иметь договорные обязательства перед третьей стороной.

В соответствии с законом «О здравоохранении» у врача есть функциональная обязанность перед пациентом — получить информированное согласие на лечение, применять утвержденные методы оказания медицинской помощи. У пациента есть законное право дать согласие или отказаться от лечения. Право пациента избежать врачебной халатности является его законным ожиданием. В случае наступления нежелательных последствий лечения из-за врачебной халатности пациент может подать иск в суд.

В случае, если врач причиняет пациенту вред своим халатным действием или бездействием, пациент имеет право подать иск о компенсации. Для компенсации за медицинскую халатность (нежелательные последствия) необходимо установить 4 фактора: 1) наличие понесенного ущерба истцом (пациентом); 2) наличие причинно-следственной связи: непосредственной причиной нежелательных последствий явилось какое-то действие ответчика (медицинского работника); 3) необходимо, чтобы у ответчика была функциональная обязанность оказывать медицинскую помощь пациенту; 4) нарушение ответчиком своих функциональных обязанностей. Следует отметить, что не имеет значения, сколько времени прошло между противоправным деянием и полученной травмой, если между ними существует причинная связь.

Дискуссия по факту признания плода субъектом защиты возникла в Российской Федерации. В связи с увеличением случаев судебных разбирательств по поводу оказания помощи в перинатальный период (до и после родов) проект новой статьи Уголовного кодекса (УК) Российской Федерации 124.1. «Ненадлежащее оказание медицинской помощи» обсуждался на совещании Следственного комитета (СК) России и Национальной медицинской палаты с участием представителей Минздрава. По мнению СК, плод следует считать субъектом уголовного права, на что указывает положение Конституции, в котором гарантируется право на материнство, и если беременность развивается нормально, но из-за неверных действий или халатности врачей происходит гибель плода, то виновные должны понести наказание. Число жалоб по факту гибели плода растет, возбуждаются уголовные дела и зачастую судебно-медицинские эксперты устанавливают прямую причинно-следственную связь между действиями врачей и гибелью плода. Но так как плод еще не отделился от матери, то по закону гибель до момента рождения не попадает под статьи УК и «СК не может привлечь к ответственности врачей за ненадлежащее оказание помощи при родовспоможении и вынужден прекращать уголовное преследование». СК Российской Федерации предлагает ввести термин «плод человека» в статью УК, касающуюся ненадлежащего качества оказания медицинской помощи. Медицинское сообщество высказалось категорически против этой инициативы, полагая, что введение термина «плод» в уголовное законодательство преждевременно — это приведет к серьезным противоречиям. Формулировка в проекте статьи фактически поставит знак равенства между гибелью плода и причинением тяжкого вреда здоровью, что далеко не всегда соответствует действительности. Такая формулировка может привести к тому, что уголовные дела будут возбуждаться по каждому случаю гибели плода.

Российский ученый А. И. Ковлер отметил, что «с человеческим эмбрионом при всех обстоятельствах надо обращаться с должным уважением человеческого достоинства, ибо речь идет о проточеловеке» [13].

### **Международные стандарты фетального права**

Фетальное право — новая отрасль права, формирующаяся в соответствии с научными данными и национальными устоями правовой

системы. И даже при анализе судебной европейской практики следует отметить отсутствие юридического консенсуса, что связано с определением и признанием момента начала жизни человека. Европейский суд по правам человека (ЕСПЧ) в постановлении от 8 июля 2004 г. по делу «Во против Франции» [8] рассматривал вопрос о том, имеет ли эмбрион права на защиту жизни, гарантированную Европейской конвенцией о правах человека (ст. 2). Фабула: беременная женщина потеряла плод из-за ошибки лечащего врача, что было установлено компетентными органами. Французский суд высшей инстанции оправдал врача на основании того, что плод не является человеком по положению УК Франции. Женщина обратилась в ЕСПЧ, заявив о нарушении права ее плода на жизнь. В ходе обсуждения 10 из 17 судей допустили возможность применения к плоду ст. 2 Европейской конвенции о правах человека. Но в своем решении суд оставил открытым вопрос, подпадает ли плод под действие статьи. Суд посчитал достаточным иск о возмещении ущерба и установил, что право плода на жизнь не было нарушено. Хотя приговор был вынесен, но неопределенность с правовым статусом плода осталась. Даже ЕСПЧ ушел от принятия решения в этой сложной области. По мнению ученых, ЕСПЧ упустил шанс высказать свое четкое мнение о правовом статусе плода в соответствии с Конвенцией [8]. Это оставило государства ЕС в неопределенности относительно прав плода. Только четкое решение ЕСПЧ принесло бы юридическую определенность в этой ситуации, а оно в настоящее время необходимо, учитывая современные достижения в области фетальной медицины и генетических технологий [12].

Приведем случай по делу «Мемет Шентюрк и Бекир Шентюрк против Турции». Фабула: ребенок родился недоношенным в стационаре, где не было условий для его выхаживания и лечения, был направлен в специализированный стационар, но умер при транспортировке. После разбирательства дела при вынесении решения ЕСПЧ применил установившееся прецедентное право, что под юридическую защиту попадают только родившиеся. Учитывая отсутствие общеевропейского консенсуса относительно точки отсчета начала жизни, ЕСПЧ выразил мнение, что вопрос о возникновении права на жизнь должен решаться в национальном законода-

тельстве. Таким образом, данный вопрос не решен в большинстве государств — участников Европейской конвенции, и нет общего европейского консенсуса относительно научного или правового определения начала жизни, хотя и существует взаимопонимание между государствами относительно того, что эмбрион (плод) принадлежит к человеческому виду. Потенциал эмбриона и его возможность стать человеком требуют защиты во имя человеческого достоинства, и для этого нет необходимости делать его лицом, обладающим правом на жизнь в значении указанной статьи Конвенции [13].

Вызывает интерес эволюция фетального права в США. Исходя из принципов прецедентного права, большое значение имеют решения судов по конкретным делам. Большую роль в признании плода частью матери имело мнение судьи O. W. Holmes в деле «Dietrich v. Inhabitants of Northampton» (1884). Фабула: на городской улице беременная женщина на 4—5-м месяце поскользнулась и упала, что привело к выкидышу. Плод непосредственно не получил травм, приведших к смерти, но имел высокую степень недоношенности. На основании показаний свидетелей, которые зафиксировали движение конечностей новорожденного, было установлено, что ребенок жил 10—15 мин. Опекун умершего ребенка подал иск, требуя возмещения ущерба у городского муниципалитета в пользу матери. Суд вынес постановление о том, что «никакой иск не может быть предъявлен, потому что ребенок был частью своей матери в ее утробе и не существовал отдельно, что необходимо для того, чтобы выступать в качестве истца в суде», то есть суд признал отсутствие автономности плода. Это решение стало эталоном в США более чем на 60 лет. Юридические подходы изменились лишь после решения по делу *Bonbrest v. Kotz* (1946). Фабула: ребенок родился живым, но получил в перинатальном периоде травмы с тяжелыми последствиями, которые привели к смерти. По мнению судьи, врачи нанесли дородовую травму еще не родившемуся ребенку, проявив профессиональную халатность при родовспоможении. По решению суда ребенок смог предъявить иск, так как он был жизнеспособным плодом в утробе матери. Суд потребовал распространить свое решение на юрисдикцию судов общего и уголовного права. Подчеркивалось, что речь идет о жизнеспособном плоде,

который обладает способностью к выживанию. Суд отметил, что, несмотря на то что он находится в утробе матери, он был жизнеспособен и, хотя его дальнейшее развитие зависит от матери, он не является ее частью в смысле составного элемента, как этот термин обычно понимается [1].

В октябре 2011 г. в Нью-Йорке был опубликован документ «The San Jose Articles», резюмирующий отношение международных правовых договоров и общего права к правам нерожденных детей. Более 30 экспертов в области международного права, международных отношений, ВОЗ, врачи признали: «Новая человеческая жизнь начинается в момент зачатия — это является научно установленным фактом. Каждая человеческая жизнь — это неразрывное целое, начинающееся в момент зачатия и проходящее различные этапы до смерти. В науке этим этапам даются различные наименования, такие как “зигота”, “бластоцист”, “эмбрион”, “плод”, “младенец”, “ребенок”, “подросток” и “взрослый”. Это не меняет научного консенсуса, согласно которому в любой момент своего развития каждый индивидуум является живым представителем человеческого рода. Каждый нерожденный ребенок с момента своего зачатия по своей природе является человеком» [10]. Приведенные положения позволяют сделать вывод о том, что международное право рассматривает рождение ребенка как этап его жизни.

Перинатальная, неонатальная, младенческая смертность — один из важных критериев социального благополучия страны. По этому критерию оценивают деятельность всей системы здравоохранения и каждого конкретного учреждения. В настоящее время в Республике Беларусь действует приказ-постановление Министерства здравоохранения, Министерства статистики и анализа от 09.11.1993 № 254/75 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения». Признаком живорождения «является полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни, такие как сердцебиение, пульсация пуповины или определенные движения произвольной мускулатуры».

### З а к л ю ч е н и е

Учитывая единство, непрерывность и последовательность биологического развития человека, невозможно определить конкретный момент начала жизни, так как это представляет собой непрерывный процесс, каждый отрезок которого можно расценивать как свидетельство появления жизни. Биологическая жизнь начинается в момент зачатия, это является научно установленным фактом. Оплодотворенная яйцеклетка является живым генетически индивидуализированным человеческим организмом с момента зачатия и остается одной и той же особью на протяжении всего своего роста от клетки к эмбриону, от плода к живому ребенку. И он обладает всеми правами, которыми закон наделяет людей.

Законодательства США, Канады, Англии, Ирландии, Австралии, Швейцарии, Австрии и Японии на государственном уровне гарантируют права нерожденному ребенку. В большинстве стран права плода являются реальными, но не прописаны в законах, а задокументированные права концептуально несовершенны с точки зрения теории права, предполагая тот факт, что плод может отстаивать свои права так же, как и взрослые правообладатели. Законодатели сталкиваются с правовыми проблемами, связанными с адаптацией классических положений теории права и концепции прав плода.

Дискуссия о правах плода должна вестись между учеными для того, чтобы понять, как закон должен функционировать в национальной правовой системе, чтобы обнаружить и исследовать сложные пути действия закона в практике юридических институтов, последствия его применения.

В настоящее время, чтобы избежать популистских, несправедливых решений компетентных органов при рассмотрении дел при оказании медицинской помощи нерожденным, в Республике Беларусь следует фиксировать момент рождения как точку, в которой наступает предоставление статуса физического лица при рождении.

Потребуется высокое развитие гражданского общества и государства, чтобы изменить устоявшуюся юридическую концепцию о том, что права матери превосходят права плода. Концептуальное изменение прав плода требует экстраполяции лучших практик международного опыта. Отмечается закономерность:

чем выше экономическое развитие страны, тем больше дискуссий ведется по этому вопросу.

Применение любых законодательных актов, касающихся репродуктивных и фетальных прав, требует внимания и изучения проблемы, общественного обсуждения до их принятия. В современной политической реальности нельзя допустить неопределенности, двусмысленности в интерпретации научных данных, являющихся основой политики в области фетальных прав.

#### Контактная информация:

Дегтярев Юрий Григорьевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры детской хирургии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 292-41-43.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

- Burin A. K. *Beyond pragmatism: defending the 'bright line' of birth*. *Med. Law Rev.* 2014; 22(4): 494—525. doi: 10.1093/medlaw/fwu017.
- Bruns F. *Die Frage nach dem Beginn des menschlichen Lebens — ein ethisches Problem aus historischer Sicht*. ©Copyright Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; 2012: 206—16.
- Chen B.-C., Legant W. R., Wang K. et al. *Lattice light-sheet microscopy: Imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution*. *Science.* 2014; 346(6208): 439—51. doi: 10.1126/science.1257998.
- Der Schutz des ungeborenen Lebens in Deutschland*. Deutscher Bundestag; 2018.
- Gulino F. *Legal duty to the unborn plaintiff: is there a limit?* *Fordham Urban Law J.* 1978; 2(6): 217—50.
- King P. A. *The juridical status of the fetus: a proposal for legal protection of the unborn*. *Michigan Law Rev.* 1979; 7(77): 1647—87.
- Millbank J., Stuhmcke A., Karpin I. *Embryo donation and understanding of kinship: The impact of law and policy*. *Hum. Reprod.* 2017; 1(32): 133—8.
- Pichon J. *Does the Unborn Child Have a Right to Life? The Insufficient Answer of the European Court of Human Rights in the Judgment Vo v. France*. *German Law J.* 2006; 4(7): 433—44.
- Robertson J. A. *Ethics and the future of preimplantation genetic diagnosis*. *Reprod. BioMed. Online.* 2005; 10 (Suppl. 1): 97—101.
- Saunders W. L. *The San Jose Articles and an International Right to Abortion*. 1973; 113: 3—28.
- Береговцова Д. С. *Правовые проблемы права на жизнь в аспекте распоряжения жизнью и новейшее медицинское законодательство Республики Беларусь*. *Вестник Брэсцкага ўніверсітэта. Сер. гуманітарных і грамадскіх навук.* 2009; 4: 64—8.
- Василевич Д. Г. *Правовое регулирование искусственного прерывания беременности (аборта) по законодательству Республики Беларусь и Российской Федерации*. *Вестник Полоц. гос. ун-та. Сер. Д, Экон. и юрид. науки.* 2018; 6: 207—10.
- Ковлер А. И. *Антропология права: учебник для вузов*. Москва: НОРМА; 2002. 480 с.
- Крылатова И. Ю. *Право ребенка на жизнь как элемент основ конституционного строя*. *Конституционное право.* 2017; 4: 13—21.
- Плутарх. *Сочинения*. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2008. 354 с.
- Пунько Т. Н. *Правовой статус эмбриона*. *Научные труды Академии управления при Президенте Республики Беларусь*. Вып. 13. Минск: Акад. упр. при Президенте Респ. Беларусь; 2011: 179—87.
- Салагай О. О. *Правовые подходы Совета Европы к регулированию вопросов прерывания беременности*. *Российская юстиция.* 2012; 12: 21—4.

### REFERENCES

- Burin A. K. *Beyond pragmatism: defending the 'bright line' of birth*. *Med. Law Rev.* 2014; 22(4): 494—525. doi: 10.1093/medlaw/fwu017.
- Bruns F. *Die Frage nach dem Beginn des menschlichen Lebens — ein ethisches Problem aus historischer Sicht*. ©Copyright Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; 2012: 206—16.
- Chen B.-C., Legant W. R., Wang K. et al. *Lattice light-sheet microscopy: Imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution*. *Science.* 2014; 346(6208): 439—51. doi: 10.1126/science.1257998.
- Der Schutz des ungeborenen Lebens in Deutschland*. Deutscher Bundestag; 2018.
- Gulino F. *Legal duty to the unborn plaintiff: is there a limit?* *Fordham Urban Law J.* 1978; 2(6): 217—50.
- King P. A. *The juridical status of the fetus: a proposal for legal protection of the unborn*. *Michigan Law Rev.* 1979; 7(77): 1647—87.
- Millbank J., Stuhmcke A., Karpin I. *Embryo donation and understanding of kinship: The impact of law and policy*. *Hum. Reprod.* 2017; 1(32): 133—8.
- Pichon J. *Does the Unborn Child Have a Right to Life? The Insufficient Answer of the European Court of Human Rights in the Judgment Vo v. France*. *German Law J.* 2006; 4(7): 433—44.
- Robertson J. A. *Ethics and the future of preimplantation genetic diagnosis*. *Reprod. BioMed. Online.* 2005; 10 (Suppl. 1): 97—101.
- Saunders W. L. *The San Jose Articles and an International Right to Abortion*. 1973; 113: 3—28.
- Beregovtsova D. S. *Legal problems of the right to life in the aspect of life management and the latest medical legislation of the Republic of Belarus*. *Vestnik Brestskaga universiteta. Ser. gumanitarnykh i gramadskikh navuk.* 2009; 4: 64—8. [(in Russian)]
- Vasilevich D. G. *Legal regulation of artificial termination of pregnancy (abortion) under the legislation of the Republic of Belarus and the Russian Federation*. *Vestnik Polots. gos. un-ta. Ser. D, Ekon. i yurid. nauki.* 2018; 6: 207—10. [(in Russian)]
- Kovler A. I. *Anthropology of law: textbook for universities*. Moscow: NORMA; 2002. 480 s. [(in Russian)]
- Krylatova I. Yu. *The child's right to life as an element of the foundations of the constitutional system*. *Konstitutsionnoe pravo.* 2017; 4: 13—21. [(in Russian)]
- Plutarkh. *Essays*. Spb.: Izd-vo SPbGU; 2008. 354 s. [(in Russian)]
- Pun'ko T. N. *The legal status of the embryo*. *Scientific works of the Academy of Management under the President of the Republic of Belarus*. Vol. 13. Minsk: Akad. upr. pri Prezidente Resp. Belarus; 2011: 179—87. [(in Russian)]
- Salagay O. O. *Legal approaches of the Council of Europe to the regulation of abortion issues*. *Rossiyskaya yustitsiya.* 2012; 12: 21—4. [(in Russian)]

Поступила 22.11.2021.

Принята к печати 23.12.2021.



<sup>1</sup>Ж. М. КРИНЕЦ, <sup>2</sup>В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

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

**Цель исследования.** Разработать метод раннего консервативного лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и оценить его эффективность.

**Материал и методы.** В исследование включены 65 пациентов (130 орбит) с клиническими признаками ЭОП легкой степени тяжести. В зависимости от схемы проводимой терапии пациенты разделены на группы А (сравнения) и Б (основная). В группу А вошли 30 пациентов (60 орбит), получавших стандартную комбинацию тиреостатика и L-тироксина. Группу Б составили 35 пациентов (70 орбит), которым была назначена комбинация тиреостатика и L-тироксина и разработана схема дополнительного лечения: селен 100 мкг 2 раза в день в течение 6 мес; пентоксифиллин в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес; низкочастотное импульсное магнитное поле, генерируемое аппаратом «УниСПОК», продолжительностью 10—20 мин, курс лечения — 8—12 процедур, проводимых ежедневно.

**Результаты.** Применение разработанного метода лечения ускорило нивелирование симптомов ЭОП по сравнению со стандартной терапией. Ощутимый эффект от проводимого лечения в группе Б наступал к 6-му месяцу с момента начала; исчезновение симптомов происходило быстрее в группе Б по сравнению с группой А.

**Заключение.** Разработанный метод комплексного лечения ЭОП, включавший в себя стандартную терапию дисфункции щитовидной железы в сочетании с селеном, пентоксифиллином и магнитотерапией, оказался эффективным при легкой степени активности ЭОП, что привело к уменьшению выраженности проявлений офтальмопатии.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, селен, пентоксифиллин, магнитотерапия, консервативное лечение.

**Objective.** To develop a method of early conservative treatment of patients with endocrine ophthalmopathy (EOP) and evaluate its effectiveness.

**Materials and methods.** The study included 65 patients (130 orbits) with clinical signs of EOP of mild severity of the disease. Depending on the treatment regimen, patients were divided into group A (comparison) and group B (main). Group A included 30 patients (60 orbits) who received a standard combination of thyrostatic and L-thyroxine. Group B consisted of 35 patients (70 orbits) who were prescribed a combination of thyrostatic and L-thyroxine and developed additional treatment regimen: selenium 100 mgq 2 times a day for 6 months; pentoxifylline at

a dose of 600 mg 2 times a day for 6 months; low-frequency pulsed magnetic field generated by the “UniSPOK” apparatus, lasting for 10-20 minutes, for a course of treatment up to 8-12 procedures carried out daily.

**Results.** The application of the developed method of treatment accelerated reduction of the EOP symptoms in comparison with standard therapy. The perceptible effect of the treatment in group B occurred within 6 months from the start, and the disappearance of symptoms occurred faster in group B compared with group A

**Conclusion.** The developed method of complex treatment of EOP, which included standard therapy of thyroid dysfunction in combination with selenium, pentoxifylline and magnetotherapy, showed its effectiveness in a mild degree of EOP, which resulted in the reduction of the ophthalmopathy manifestations severity.

**Key words:** endocrine ophthalmopathy, selenium, pentoxifylline, magnetotherapy, conservative treatment.

HEALTHCARE. 2022; 3: 54—60.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MILD ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Zh. M. Krinets, V. L. Krasilnikova

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) (офтальмопатия Грейвса; тиреотоксический, эндокринный экзофтальм; инфильтративная, тиреотоксическая, аутиреоидная, дистиреотоксическая, аутоиммунная офтальмопатия, эндокринная орбитопатия) — аутоиммунное воспаление мягких тканей

орбиты и глазного яблока, чаще возникающее на фоне дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) [1—3]. Этиопатогенетические причины, инициирующие запуск аутоиммунных реакций, до конца не изучены. Одним из факторов, активирующих процессы перекисного окисления

липидов, является дефицит селена, недостаток которого приводит к иммунным расстройствам, что может способствовать формированию и прогрессированию ЭОП [4]. Также селен участвует в превращении тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [4—8].

В литературе опубликованы результаты исследований, где изучалась эффективность антиоксидантов в лечении ЭОП [9]. Ингибиторным действием на экспрессию гена HLA-DR и секрецию гликозаминогликанов фибробластами глаза при ЭОП обладает пентоксифиллин, неселективный ингибитор фосфодиестеразы, одновременно способствующий снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ), тиреоидных аутоантител и угасанию клинических признаков активности ЭОП [9, 10].

В последние годы многие авторы стали рекомендовать при ЭОП применение магнитотерапии на периорбитальную область. Метод обладает противоотечным, противовоспалительным, анальгезирующим, сосудорасширяющим и трофическим действием [11].

На основании вышеизложенного можно предположить, что применение патогенетически обусловленного метода комплексного лечения пациентов с ЭОП окажет положительный эффект на течение и прогноз данного заболевания.

Цель исследования — разработать метод раннего консервативного лечения пациентов с ЭОП и оценить его эффективность.

### Материалы и методы

В исследование включены 65 пациентов (130 орбит) с клиническими признаками ЭОП легкой степени тяжести.

В зависимости от схемы проводимой терапии пациенты разделены на группы А (сравнения) и Б (основная).

В группу А вошли 30 пациентов (60 орбит), получавшие стандартную комбинацию тиреостатика и L-тироксина. Группу Б составили 35 пациентов (70 орбит), которым назначена комбинация тиреостатика и L-тироксина и разработана схема дополнительного лечения: селен 100 мкг 2 раза в день в течение 6 мес; пентоксифиллин в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес; низкочастотное импульсное магнитное поле, генерируемое аппаратом «УниСПОК», продолжительностью 10—20 мин,

курс лечения — 8—12 процедур, проводимых ежедневно.

Протокол обследования пациентов включал сбор жалоб, анамнеза (наличие и время появления симптомов ЭОП, проводимая терапия), офтальмологические методы исследования. ЭОП верифицировали по протоколу EUGOGO. Каждой орбите присваивали статус активности и тяжести.

Наличие признаков ЭОП оценивали по субъективным и объективным симптомам. Субъективные симптомы: слезотечение, чувство песка, резь в конъюнктивальной полости, отечность век. Объективные симптомы: Дальримпля (расширение глазной щели вследствие ретракции век), Мебиуса (слабость или отсутствие конвергенции), Розенбаха (дрожание век, тремор закрытых век), Грефе (отставание верхнего века при движении глаза книзу), Кохера (появление участка склеры между верхним веком и лимбом при взгляде вниз).

Дополнительные лабораторные методы обследования проводили для определения дисфункции ЩЖ: определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), уровня тиреоидных гормонов (Т4 свободного, Т3 свободного).

Описательные статистики метрических величин представлены в виде минимумов и максимумов, среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медианы 1-го и 3-го квартилей ( $Me[(Q_1; Q_3)]$ ). Гипотезы о значимости различия распределений численного показателя между группами сравнения и основной проверяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Гипотезы об однородности распределений категориальных переменных проверялись с помощью критерия однородности распределений  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера.

### Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения пациентов групп А (сравнения) и Б (основная).

По гендерному признаку группа А состояла из 23 (76,67 [59,07; 88,21]%) женщин и 7 (23,33 [11,79; 40,93]%) мужчин, группа Б — из 27 (77,14 [60,98; 87,93]%) женщин и 8 (22,86 [12,07; 39,02]%) мужчин. Пациенты обеих групп не различались по возрасту ( $W=435$ ;  $p=0,2386$ ). Возраст пациентов группы А варьировал от 20 до

67 лет, медиана составила 41 [28; 51] год. В группе Б возраст пациентов был от 22 до 66 лет, медиана — 44 [36; 55] года. По длительности заболевания ЦЖ пациенты обеих групп не различались ( $W=558,5$ ;  $p=0,6612$ ): группа А — от 1 до 41 мес, медиана — 12 [6; 36] мес; группа Б — от 1 до 48 мес, медиана — 12 [6; 24] мес.

Признаки ЭОП у большинства (66,7%) пациентов появились в течение 1 года от первых проявлений дисфункции ЦЖ, в 23% случаев — одновременно с тиреоидным заболеванием, у 10,3% пациентов глазная симптоматика была выявлена за 6—12 мес до обнаружения признаков поражения ЦЖ, у 4,6% изменения со стороны глаз оказались первыми проявлениями патологии ЦЖ.

При клиническом осмотре пациентов диагностированы симптомы, представленные в табл. 1.

Проведена оценка динамики субъективных и объективных признаков ЭОП через 3, 6 и 12 мес с момента начала лечения.

Через 3 мес от начала терапии показатель ретракции век ни в одной из групп не изменился. Через 6 и 12 мес наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя ретракции

век по сравнению с исходным в группе Б: через 6 мес в группе А — 38 (63,33 [50,68; 74,38]%) орбит, в группе Б — 25 (35,71 [25,5; 47,41]%) орбит; через 12 мес в группе А — 34 (56,67 [44,1; 68,43]%) орбиты, в группе Б — 3 (4,29 [1,47; 11,86]%) орбиты. Исходя из данных, выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя через 6 ( $\chi^2=8,792$ ;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ) и 12 ( $\chi^2=41,002$ ;  $df=1$ ;  $p=0$ ) мес. Для наглядности динамики этого процесса представлена диаграмма (рис. 1, а).

Симптом Мебиуса у пациентов группы А обнаружен со стороны 58 орбит, группы Б — 42 орбит. Через 3 мес от начала терапии данный показатель ни в одной из групп не изменился. Через 6 и 12 мес наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя по сравнению с исходным в группе Б: через 6 мес в группе А — 58, в группе Б — 38 орбит соответственно; через 12 мес в группе А — 54, в группе Б — 22 орбиты соответственно.

Симптом Грефе обнаружен со стороны 40 орбит в группе А и 56 орбит в группе Б. Статистически значимое уменьшение данного показателя произошло через 6 и 12 мес в группе Б (табл. 2).

Таблица 1

## Клинические проявления ЭОП у пациентов групп А и Б

Клинический симптом	Да (кол-во орбит)	Нет (кол-во орбит)	Статистическая значимость различий
Отек век: группа А группа Б	42 (70 [57,49; 80,1]%) 38 (54,29 [42,7; 65,43]%)	18 (30 [19,9; 42,51]%) 32 (45,7 [34,57; 57,3]%)	$\chi^2=2,739$ , $df=1$ , $p=0,0979$
Тремор век: группа А группа Б	34 (56,67 [44,1; 68,43]%) 30 (42,86 [31,94; 54,52]%)	26 (43,33 [31,57; 55,9]%) 40 (57,14 [45,48; 68,06]%)	$\chi^2=1,944$ , $df=1$ , $p=0,1633$
Симптом Мебиуса: группа А группа Б	58 (96,67 [88,64; 99,08]%) 42 (60 [48,29; 70,67]%)	2 (3,33 [0,92; 11,36]%) 28 (40 [29,33; 51,71]%)	$\chi^2=22,447$ , $df=1$ , $p=0$
Ретракция век: группа А группа Б	40 (66,67 [54,06; 77,27]%) 58 (82,86 [72,38; 89,91]%)	20 (33,33 [22,73; 45,94]%) 12 (17,14 [10,09; 27,62]%)	$\chi^2=3,733$ , $df=1$ , $p=0,0533$
Симптом Грефе: группа А группа Б	40 (66,67 [54,06; 77,27]%) 56 (80 [69,18; 87,7]%)	20 (33,33 [22,73; 45,94]%) 14 (20 [12,3; 30,82]%)	$\chi^2=2,324$ , $df=1$ , $p=0,1274$
Двоение: группа А группа Б	8 (13,33 [6,91; 24,17]%) 6 (8,57 [3,99; 17,47]%)	52 (86,67 [75,83; 93,09]%) 64 (91,43 [82,53; 96,01]%)	$\chi^2=0,347$ , $df=1$ , $p=0,5556$
Песок в глазах: группа А группа Б	58 (96,67 [88,64; 99,08]%) 54 (77,14 [66,05; 85,41]%)	2 (3,33 [0,92; 11,36]%) 16 (22,86 [14,59; 33,95]%)	$\chi^2=8,752$ , $df=1$ , $p=0,0031$
Слезотечение: группа А группа Б	38 (63,33 [50,68; 74,38]%) 32 (45,71 [34,57; 57,3]%)	22 (36,67 [25,62; 49,32]%) 38 (54,29 [42,7; 65,43]%)	$\chi^2=3,358$ , $df=1$ , $p=0,0669$



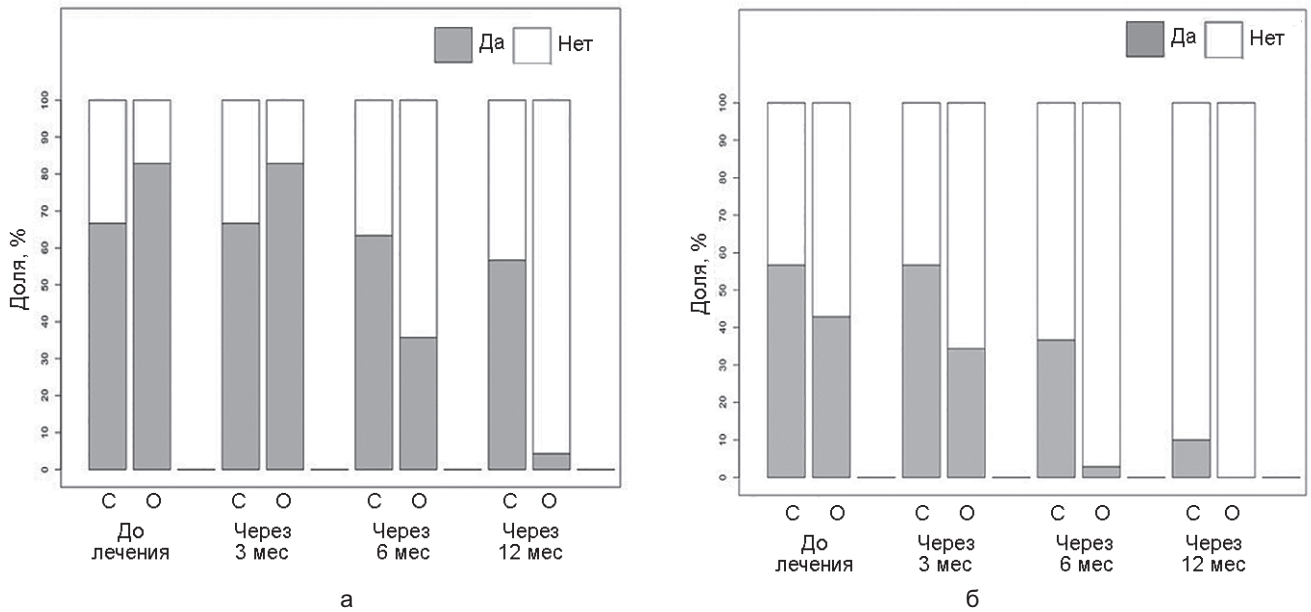


Рис. 1. Диаграммы распределения показателей ретракции век (а) и тремора век (б) в группах А и Б в различные временные промежутки

Через 3 мес от начала терапии у пациентов группы А уменьшения тремора век не наблюдалось (исходное — 34 (56,67 [44,1; 68,43]%). У пациентов группы Б отмечалось снижение тремора век по сравнению с исходным (исходное — 30 (42,86 [31,94; 54,52]%), через 3 мес — 24 (34,29 [24,25; 45,96]%). Через 6 и 12 мес данный показатель у пациентов группы Б резко уменьшился: через 6 мес сохранился со стороны 2 (2,86 [0,79; 9,83]%) орбит, через 12 мес — 0 (0 [0; 5,2]%). У пациентов группы А через 6 мес обнаружен со стороны 22 (36,67 [25,62; 49,32]%) орбит, через 12 мес — 6 (10 [4,66; 20,15]%). Для наглядности динамики этого процесса представлена диаграмма (рис. 1, б).

Оценка наличия отека век по временным срезам также показала резкое уменьшение на фоне проводимой терапии у пациентов группы Б: через 3 мес отек век обнаружен со стороны

30 (42,86 [31,94; 54,52]%) орбит, через 6 мес — 10 (14,29 [7,95; 24,34]%), через 12 мес отек не обнаружен — 0 (0 [0; 5,2]%). У пациентов группы А через 3 мес отек век обнаружен со стороны 40 (66,67 [54,06; 77,27]%) орбит, через 6 мес — 36 (60 [47,37; 71,43]%), через 12 мес — 24 (40 [28,57; 52,63]%). Для наглядности динамики данных процессов представлена диаграмма (рис. 2, а).

Слезотечение на момент первичного осмотра отмечено в группе А со стороны 38 (63,33 [50,68; 74,38]%) орбит, в группе Б — 32 (45,71 [34,57; 57,3]%). Через 3 и 6 мес показатели составили соответственно: группа А — 38 (63,33 [50,68; 74,38]%) и 32 (53,33 [40,89; 65,37]%), группа Б — 24 (34,29 [24,25; 45,96]%) и 6 (8,57 [3,99; 17,47]%). Через 12 мес отмечалась положительная динамика в обеих группах: сохранилось слезотечение только со стороны 8 (13,33 [6,91;

Таблица 2

**Распределение показателей «симптом Мебиуса» и «симптом Грефе» в группах А и Б на различных временных срезах**

Показатель	Через 3 мес (кол-во орбит)	Через 6 мес (кол-во орбит)	Через 12 мес (кол-во орбит)
Симптом Мебиуса:			
группа А	58 (96,67 [88,64; 99,08]%)	58 (96,67 [88,64; 99,08]%)	54 (90 [79,85; 95,34]%)
группа Б	42 (60 [48,29; 70,67]%)	38 (54,29 [42,7; 65,43]%)	22 (31,43 [21,76; 43,03]%)
Симптом Грефе:			
группа А	40 (66,67 [54,06; 77,27]%)	40 (66,67 [54,06; 77,27]%)	40 (66,67 [54,06; 77,27]%)
группа Б	54 (77,14 [66,05; 85,41]%)	17 (24,29 [15,75; 35,5]%)	0 (0 [0; 5,2]%)

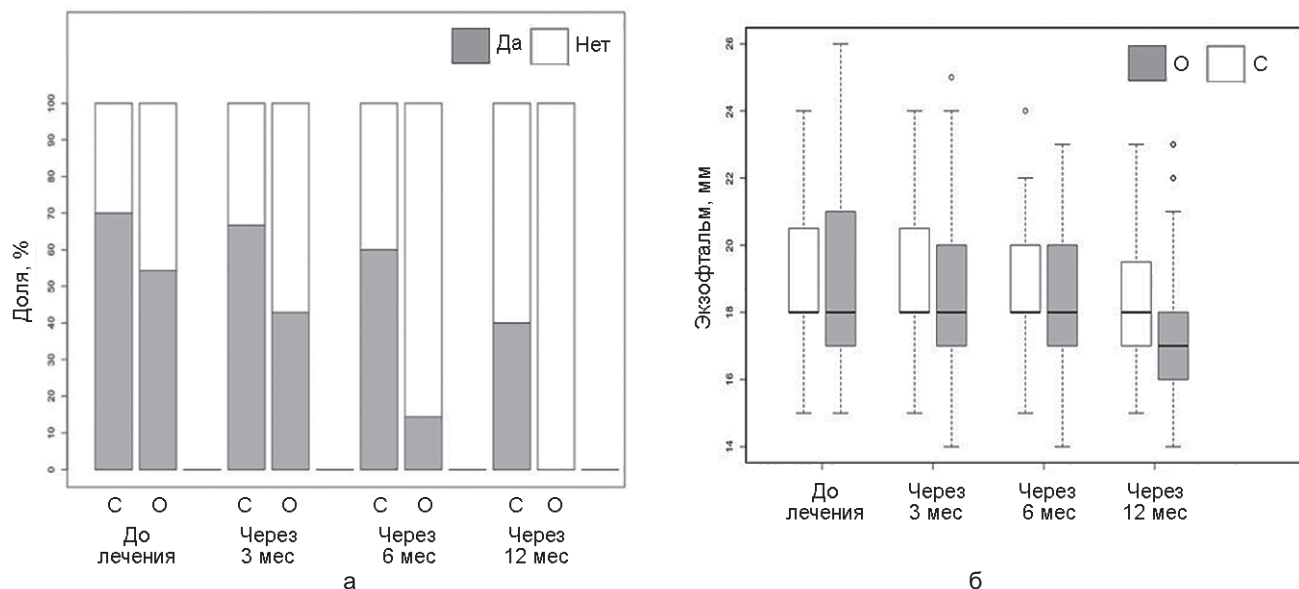


Рис. 2. Диаграммы распределения показателей отека век (а) и экзофтальма (б) в группах А и Б в различные временные промежутки

24,17]%) орбит в группе А и 2 (2,86 [0,79; 9,83]%) — в группе Б.

Анализируя показатели экзофтальмометрии по Гертелю через 3 мес от начала терапии ни в группе А, ни в группе Б не выявили достоверного уменьшения степени экзофтальма по сравнению с исходными: в группе А —  $18,87 \pm 0,28$  мм, в группе Б —  $19,06 \pm 0,3$  мм, медиана — 18 [18; 20] и 18 [17; 21] соответственно. В группе А через 3 мес терапии экзофтальм не изменился, в группе Б — незначительно уменьшился ( $18,84 \pm 0,29$  мм).

В группе комбинированной терапии (группа Б) отмечали достоверное уменьшение экзофтальма с  $19,06 \pm 0,3$  до  $18,06 \pm 0,25$  мм через 6 мес до  $17,53 \pm 0,23$  мм — через 12 мес. В группе А достоверного уменьшения показателя не наблюдали. Динамика изменения экзофтальма представлена на диаграмме (рис. 2, б).

Выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя через 6 и 12 мес ( $p=0,0427$  и  $p=0,0095$  соответственно).

Показатели ширины глазной щели через 3 мес незначительно уменьшились ( $11,19 \pm 0,21$  мм) по сравнению с исходным ( $11,66 \pm 0,23$  мм) в группе Б; в группе А изменений показателей не наблюдали. Через 6 и 12 мес ширина глазной щели в группе Б резко уменьшилась ( $9,86 \pm 0,18$  мм и  $8,57 \pm 0,11$  мм соответственно); в группе А отмечена незначительная динамика.

На начало исследования в группе А медиана и интерквартильный размах гормона ЩЖ

Т3 свободного составили 9,7 [5,5; 17,8] п/моль/л, у пациентов группы Б — 4,2 [2,5; 11,5] п/моль/л. За период наблюдения у пациентов группы Б отмечено значимое снижение данного показателя через 3 мес — 3,7 [2,7; 5,9] п/моль/л, через 6 и 12 мес — 3,1 [2,7; 4,5] и 3,2 [2,7; 4,1] п/моль/л соответственно. У пациентов группы А гормон Т3 свободный составил: через 3 мес — 9,5 [5,3; 17,8] п/моль/л, через 6 и 12 мес — 8,4 [5; 16,7] и 8,1 [5,8; 16,7] п/моль/л соответственно. Выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя на следующих временных срезах: до лечения, через 3, 6 и 12 мес (соответственно  $W=809$  и  $p=2e-0$ ;  $W=885,5$  и  $p=0$ ;  $W=958,5$  и  $p=0$ ).

За период наблюдения у пациентов группы Б отмечено значимое снижение показателя гормона ЩЖ Т4 свободного через 3 мес — 22 [16,9; 37,1] п/моль/л, через 6 и 12 мес — 19,2 [13,9; 27] и 17,8 [13,1; 21,3] п/моль/л соответственно. У пациентов группы А гормон Т4 свободный составил: через 3 мес — 32,4 [18,4; 67] п/моль/л, через 6 и 12 мес — 27 [19,1; 53,7] и 21,9 [17,3; 36,4] п/моль/л соответственно.

Показатели динамики ТТГ представлены в табл. 3.

Таким образом, эффект от проводимого лечения у пациентов в группах А и Б наступал не ранее чем через 3 мес от его начала, исчезновение симптомов происходило быстрее в группе Б по сравнению с группой А ( $p < 0,001$ ).

Выявлена определенная последовательность нивелирования клинических симптомов

Таблица 3

## Показатели динамики ТТГ через 3, 6 и 12 мес

Показатель	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес		Через 12 мес	
	группа А	группа Б	группа А	группа Б	группа А	группа Б	группа А	группа Б
Min	0	5e-04	0,001	0,005	0,007	0,005	0,01	0,05
Max	72,21	3,89	72,21	5,1	52,02	9,04	4,8	4,47
M±m	2,83±2,4	0,59±0,19	2,82±2,4	0,81±0,19	2,18±1,73	1,61±0,27	0,74±0,21	1,91±0,19
Me [Q1; Q3]	0 [0; 0,2]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0,2]	0,3 [0; 1,1]	0,1 [0; 0,7]	1,4 [0,4; 2,1]	0,1 [0,1; 1,1]	2,1 [1,1; 2,4]
W-статистика	W=460,5; p=0,3969		W=326; p=0,0088		W=197,5; p=0		W=193; p=0	

ЭОП. Первыми исчезали симптомы со стороны век — тремор и отек. У пациентов группы Б отмечалось снижение тремора век по сравнению с исходным уже через 3 мес — 24 (34,29 [24,25; 45,96]%), через 6 мес тремор резко уменьшился — 2,86 [0,79; 9,83]%, через 12 мес данный показатель составил 0 (0 [0; 5,2]%). В группе А через 3 мес от начала терапии уменьшения тремора век не наблюдалось, через 6 мес обнаружен со стороны 22 (36,67 [25,62; 49,32]%) орбит, через 12 мес — 6 (10 [4,66; 20,15]%). Оценка симптома отека век показала резкое его уменьшение на фоне проводимой терапии у пациентов группы Б: через 3 мес отек век обнаружен со стороны 30 (42,86 [31,94; 54,52]%) орбит, через 6 мес — 10 (14,29 [7,95; 24,34]%), через 12 мес отек не обнаружен — 0 (0 [0; 5,2]%). У пациентов группы А через 3 мес отек век обнаружен со стороны 40 (66,67 [54,06; 77,27]%) орбит, через 6 мес — 36 (60 [47,37; 71,43]%), через 12 мес — 24 (40 [28,57; 52,63]%).

Вторым по скорости уменьшения был показатель ширины глазной щели. Через 3 мес наблюдения показатели ширины глазной щели незначительно уменьшились в группе Б (11,19±0,21 мм) по сравнению с исходными (11,66±0,23 мм); в группе А уменьшения показателей не наблюдалось. Через 6 и 12 мес показатели ширины глазной щели в группе Б резко уменьшились, в группе А отмечено незначительное их уменьшение (W=2954; p=0).

Через 6 мес наблюдали статистически значимое уменьшение показателя ретракции век в группе Б по сравнению с исходными данными и группой А ( $\chi^2=8,792$ ; df=1; p=0,003), данная разница нарастала к 12 мес ( $\chi^2=41,002$ ; df=1; p=0).

Медленнее всего исчезали симптомы экзофтальма и слезотечения. Через 3 мес от начала терапии ни в группе А, ни в группе Б не выявили достоверного уменьшения степени экзоф-

тальма по сравнению с исходными; через 6 и 12 мес в группе, получавшей разработанный вариант терапии (группа Б), отмечали достоверное уменьшение показателя по сравнению с исходным (с 19,06±0,3 до 18,06±0,25 мм через 6 мес и до 17,53±0,23 мм — через 12 мес), тогда как в группе А достоверного уменьшения экзофтальма не наблюдали.

Слезотечение сохранялось до 12 мес, тем не менее отмечалась положительная динамика в обеих группах: в группе А данный показатель составил 8 (13,33 [6,91; 24,17]%), в группе Б — 2 (2,86 [0,79; 9,83]%) (p=0,001). Гормональный статус пациентов исследуемых групп имел такую же тенденцию по нормализации, как и основные признаки ЭОП.

## Выводы

1. Разработанный метод комплексного лечения ЭОП, включавший в себя стандартную терапию дисфункции ШЖ в сочетании с селеном, пентоксифиллином и магнитотерапией, оказался эффективным при легкой степени активности ЭОП, что привело к уменьшению выраженности проявлений офтальмопатии.

2. Применение разработанного метода лечения ускорило начало нивелирования симптомов ЭОП по сравнению со стандартной терапией: через 6 мес наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя ретракции век в группе Б по сравнению с исходными данными и с группой А ( $\chi^2=8,792$ ; df=1; p=0,003), разница нарастала к 12 мес наблюдения ( $\chi^2=41,002$ ; df=1; p=0). Через 6 и 12 мес в группе пациентов, получавших разработанный вариант терапии, отмечали достоверное уменьшение экзофтальма по сравнению с исходным (p=0,05), тогда как в группе стандартного лечения достоверного уменьшения экзофтальма не наблюдали.

3. Практически идентичную картину между группами А и Б наблюдали по показателю ширины глазной щели. Так, через 3 мес наблюдения отмечалось незначительное уменьшение по сравнению с исходным в группе Б; в группе А не наблюдалось снижения показателя. Через 6 и 12 мес показатели ширины глазной щели в группе Б резко уменьшились, а в группе А отмечено незначительное уменьшение. Выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя через 6 и 12 мес (соответственно  $W=2052$  и  $p=0,8203$ ;  $W=2954$  и  $p=0$ ).

4. Ощутимый эффект от проводимого лечения в группе Б наступал к 6-му месяцу с момента его начала, исчезновение симптомов происходило быстрее в группе Б по сравнению с группой А, что указывает на необходимость проведения разработанной терапии не менее 6 мес.

#### Контактная информация:

Кринец Жанна Михайловна — старший преподаватель кафедры оториноларингологии и глазных болезней. Гродненский государственный медицинский университет. г. Гродно, 230009, ул. Горького, 80, +375 152 62-67-42.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования В. Л. К., Ж. М. К.  
Сбор информации и обработка материала Ж. М. К.  
Статистическая обработка данных Ж. М. К.  
Написание текста Ж. М. К.  
Редактирование текста В. Л. К.

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: Гэотар-Мед; 2008. 176 с.
2. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. J. et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2008; 18(3): 333—6.
3. Sahli E., Gunduz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turk. J. Ophthalmol*. 2017; 47(2): 94—105.
4. Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease. *J. Thyroid Res*. 2012; 2012: 302537. doi: 10.1155/2012/302537.
5. Wang B., Chen S. R. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm. and Metab. Research*. 2016; 48(9): 559—64.
6. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol*. 2017; 2017: 1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
7. Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E. H. et al. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur. Thyroid J*. 2015; 4(2): 93—8.
8. Bartalena L., Kahaly G. J., Baldeschi L. et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical

practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(4): G43—G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.

9. Мельник И. Р., Данилова Л. И., Комачева С. М. и др. Влияние терапии пентоксибиллином и глюкокортикоидными на апоптоз и пролиферативную активность мононуклеаров периферической крови у больных с сочетанием болезни Грейвса-Базедова и аутоиммунной. *Медицинские новости*. 2011; 4: 97—100.

10. Okunieff P., Augustine E., Hicks J. E. et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22(11): 2207—13.

11. Маценко В. П., Соловьева В. В., Худоногов А. А. Применение магнитотерапии в комплексном лечении эндокринной офтальмопатии. *Сибирский медицинский журнал*. 2002; 32(3): 79—81.

## REFERENCES

1. Brovkina A. F. *Endocrine ophthalmopathy*. Moscow: Geotar-Med; 2008. 176 s. [(in Russian)]
2. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. J. et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2008; 18(3): 333—6.
3. Sahli E., Gunduz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turk. J. Ophthalmol*. 2017; 47(2): 94—105.
4. Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease. *J. Thyroid Res*. 2012; 2012: 302537. doi: 10.1155/2012/302537.
5. Wang B., Chen S. R. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm. Metab. Res*. 2016; 48(9): 559—64.
6. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol*. 2017; 2017: 1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
7. Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E. H. et al. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur. Thyroid J*. 2015; 4(2): 93—8.
8. Bartalena L., Kahaly G. J., Baldeschi L. et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur. J. Endocrinol*. 2021; 185(4): G43—G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
9. Melnik I. R., Danilova L. I., Komacheva S. M. i dr. Effect of pentoxifylline and glucocorticosteroid therapy on apoptosis and proliferative activity of mononuclears in patients with combination Grave's disease and autoimmune ophthalmopathy. *Meditinskie novosti*. 2011; 4: 97-100. [(in Russian)]
10. Okunieff P., Augustine E., Hicks J. E. et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22(11): 2207—13.
11. Matsenko V. P., Solov'eva V. V., Khudonogov A. A. Magnetotherapy in the complex therapy of endocrine ophthalmopathy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 32(3): 79—81. [(in Russian)]

Поступила 04.10.2021.

Принята к печати 17.11.2021.

<sup>1</sup>Д. И. СУВОРОВ, <sup>2</sup>Н. Н. КЛИМКОВИЧ, <sup>3</sup>О. В. КРАСЬКО, <sup>4</sup>А. Е. СИЛИН

## КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

<sup>1</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь,

<sup>4</sup>РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

**Цель исследования.** Проанализировать клинико-лабораторные особенности и выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

**Материал и методы.** Проведен анализ клинико-лабораторных данных 209 пациентов с первичным ОМЛ с дебютом заболевания в период 2008—2016 гг. Исследована экспрессия рецепторов FLT3 и CD95 на клетках костного мозга, содержание активированной формы Akt1 в лизатах клеток костного мозга, мутации генов FLT, NPM1, CEBPA и p53. Статистические расчеты проведены в статистическом пакете R, версия 3.6 с использованием пакетов Survival.

**Результаты.** Определены особенности клинико-лабораторной характеристики пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Рефрактерные формы ОМЛ связаны с более высоким значением возраста пациентов (58 [44; 69] лет), в то время как в группу рецидивов ОМЛ вошли наиболее молодые (44 [25; 55] года) пациенты. Показатели медианы выживаемости составили 1,3 мес в группе первично резистентных ОМЛ и 30 мес в группе рецидивов ОМЛ. Значения 2- и 5-летней выживаемости у пациентов с рецидивами ОМЛ составили 60±7,3% и 18±5,7% соответственно. При рефрактерных формах ОМЛ установлено высокое значение экспрессии CD95 и FLT3. Рецидивы ОМЛ характеризовались низкой экспрессией CD95 и FLT3. Экспрессия CD34 бластными клетками костного мозга имела высокие значения в группах пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ОМЛ, причем в случаях рефрактерного ОМЛ статистически значимо выше по сравнению с рецидивом.

**Заключение.** Ведение пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ОМЛ представляет актуальную проблему современной гематологии, что диктует необходимость проведения исследований для установления стратификации риска и выбора лечения.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, рецидив, рефрактерная форма, клинические и лабораторные особенности, выживаемость.

**Objective.** To analyse clinical and laboratory characteristics and survival of patients with relapses and obstinate forms of acute myeloid leukemia (AML).

**Materials and methods.** The study included the clinical and laboratory data of 209 patients with de novo AML with onset of the disease in 2008—2016. We investigated the expression of the FLT3 and CD95 receptors on bone marrow cells, the level of the activated form of Akt1 in bone marrow cell lysates, mutations FLT, NPM1, CEBPA and p53. Statistical calculations were made in the statistical package R, version 3.6 using the Survival packages.

**Results.** The features of the clinical and laboratory characteristic of patients with relapses and obstinate AML. Obstinate AML are associated with a higher age of patients (58 [44; 69] years), while the group of relapsed AML was formed by the youngest (44 [25; 55] years) patients. Median survival was 1.3 months in the primary-resistant AML group and 30 months in the relapsed AML group. The 2- and 5-year survival rates of patients with relapsed AML were 60±7.3 and 18±5.7 months respectively. In obstinate AML was found a high expression of CD95 and FLT3. Relapsed AML was characterized by low expression of CD95 and FLT3. The expression of CD34 by bone marrow blast cells had high values in the groups of patients with obstinate and relapsed AML, and in cases of obstinate AML it was statistically significantly higher compared with relapse.

**Conclusion.** The management of patients with obstinate and relapsed AML is an urgent problem of modern hematology, which dictates the necessity for studies to establish risk stratification and treatment choice.

**Key words:** acute myeloid leukemia, relapse, obstinate form, clinical and laboratory features, survival.

HEALTHCARE. 2022; 3: 61—67.

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTIC OF RELAPSES AND OBSTINATE FORMS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

D. I. Suvorov, N. N. Klimkovich, O. V. Krasko, A. E. Silin

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенное злокачественное клоновое заболевание гемопоэтических клеток, развивающееся на уровне предшественников миелопоэза. Развитие знаний о молекулярно-

биологической патофизиологии лейкозов и совершенствование методов терапии позволили достичь значительного прогресса в результатах лечения пациентов с ОМЛ. При использовании стандартных режимов химиотерапии

удается достичь ремиссии у 70—85% пациентов с ОМЛ после индукционной терапии, но более чем у 50% пациентов в течение последующих 3 лет развиваются рецидивы заболевания [1]. Стойкую многолетнюю ремиссию имеют около 20% пациентов с ОМЛ [2]. Основной проблемой, влияющей на бессобытийную выживаемость при ОМЛ, являются рефрактерные формы и рецидивы заболевания. Около 20% случаев ОМЛ демонстрируют недостаточность первичной индукционной терапии, от 50 до 80% пациентов рецидивируют после достижения ремиссии. Ежегодная летальность пациентов с впервые диагностированным ОМЛ составляет примерно 50% [3, 4]. В последние несколько десятилетий пятилетняя общая выживаемость пациентов с рецидивом ОМЛ остается на уровне 10%. Оптимальным лечебным компонентом при рецидиве ОМЛ является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, но и при этом методе лечения процент выживаемости пациентов с рецидивом ОМЛ составляет 15—20% [5]. Кроме того, в отношении данного вида терапии существует много открытых вопросов, включая определение оптимальных сроков проведения, выбор эффективных режимов кондиционирования и возможность проведения в зависимости от общего состояния и возраста пациента [3]. Таким образом, прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ остается неблагоприятным и представляет собой одну из серьезных проблем для гематологов в последние несколько десятилетий.

Цель исследования — анализ клинико-лабораторных особенностей и выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ.

### Материал и методы

В настоящем исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных пациентов с ОМЛ с дебютом заболевания в период 2008—2016 гг. Были обследованы 209 пациентов с первичными ОМЛ, находившиеся на лечении в отделениях гематологии УЗ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (до 01.08.2018 — УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска) и ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель). Соотношение по полу среди обследованных

пациентов показало преобладание женщин (60,3%). Диагноз ОМЛ устанавливали на основании данных морфологического (более 20% бластов), цитохимического, иммунофенотипического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований костного мозга (КМ), полученного методом аспирационной биопсии из грудины или заднего гребня подвздошной кости. Формулировка диагноза ОМЛ осуществлялась на основании FAB-классификации и классификации Всемирной организации здравоохранения (2008, 2016). Полную клинико-гематологическую ремиссию устанавливали при наличии в течение более 1 мес следующих критериев:  $\leq 5\%$  бластов в пунктате КМ при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, количестве нейтрофилов в периферической крови  $> 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , количестве тромбоцитов  $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$  и отсутствии экстрамедуллярных лейкоэмических очагов. Рецидив ОМЛ констатировали при повышении количества бластов КМ более 5% после достижения полной ремиссии. Рефрактерную форму ОМЛ определяли по отсутствию полной клинико-гематологической ремиссии после завершения 2 курсов индукционной химиотерапии.

Материалом исследования служили клинико-анамнестические данные, периферическая кровь и КМ пациентов. Экспрессию рецепторов FLT3 и CD95 на клетках КМ определяли на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США) с помощью наборов моноклональных антител FLT3 (CD135) (R&D Systems, США) и CD95 (Beckman Coulter, США). Активированную форму Akt1 в лизатах клеток КМ определяли иммуноферментным методом с помощью набора «Total-Akt1 DuoSet IC» (R&D Systems, Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя.

Молекулярно-генетический анализ мутаций FLT-ITD и NPM1, представляющих собой крупные дупликации, анализировали методом ПЦР со специфическими праймерами, фланкирующими 14—15-й экзоны гена FLT3 и 11 интрон-12 экзон гена NPM1 с последующей электрофоретической детекцией в 2,7%-м агарозном геле с окраской бромистым этидием. Мутацию FLT3 D835 анализировали посредством метода RFLP-PCR с рестриктазой EcoRV. Мутации гена CEBPA выявляли методом SSCP-PCR в пределах всей кодирующей последовательности гена посредством электрофореза

в 12%-м неденатурирующем полиакриламидном геле с окраской серебром. Таким же методом анализировали мутации гена *p53* в пределах 5—9-го экзонов. Для идентификации мутаций генов *CEBPA* и *p53* проводили секвенирование с прямым и обратным праймерами посредством генетического анализатора AB3500.

Определение экспрессии рецепторов FLT3 и CD95 на клетках КМ, содержание активированной формы Akt1 в лизатах клеток КМ и молекулярно-генетический анализ мутаций FLT3-ITD, FLT3-D835, *NPM1*, *p53*, *CEBPA* проводили на момент инициальной диагностики ОМЛ.

В статистическом анализе количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводили с помощью критерия Краскела — Уоллиса в случае 3 групп. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Их сравнение шло по критерию хи-квадрат. Анализ выживаемости осуществляли на основе лог-ранк критерия. Кумулятивную выживаемость оценивали по методу Каплана — Мейера. Все расчеты проводили в статистическом пакете R, версия 3.6, с использованием пакетов survival [6]. Уровень статистической значимости в исследовании принимали  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для анализа клинических и лабораторных особенностей все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от характера течения заболевания и ответа на проводимую терапию. Первую группу составили пациенты с наличием полной клинико-гематологической ремиссии ОМЛ (99 (47,4%) пациентов). Вторая группа включала пациентов с ОМЛ, у которых не удалось достичь ремиссии (65 (31,1%) пациентов). Третью группу сформировали пациенты с рецидивом ОМЛ (45 (21,5%) пациентов). Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 18 до 64 лет, медиана возраста — 41,4 года. При сравнительном анализе 3 групп по гендерному признаку различий не установлено. Определена статистически значимая разница показателей возраста пациентов: рефрактерные формы ОМЛ связаны с более высоким значением возраста пациентов по сравнению с 1-й и 3-й груп-

пами. Группа рецидивов ОМЛ оказалась наиболее молодой (44 [25; 55] года).

Структуру ОМЛ по вариантам составили преимущественно варианты М1 (23%), М2 (27,7%), М3 (19,6%) и М4 (18,7%). Доля вариантов ОМЛ М0 (8,6%) и М5 (2,4%) была значительно меньше. Морфологические варианты ОМЛ при рецидиве в 100% случаев соответствовали варианту первичного ОМЛ и представлены в большинстве случаев М2 (34,4%), М1 (25%) и М0 (18,8%) вариантами ОМЛ. При варианте М3 рецидивы составили 12,5% от общего количества пациентов с данным видом ОМЛ. По времени возникновения более часто (62,2%) наблюдались поздние рецидивы ОМЛ. Ранние рецидивы (регистрировались в течение 12 мес от момента достижения ремиссии) составили 37,8%. Поздние рецидивы ОМЛ наступали в течение 12—24 мес у 22,2% пациентов, в течение 24—36 мес — у 13,3%, свыше 36 мес — у 26,7% пациентов.

Рецидивы ОМЛ наиболее часто характеризовали варианты ОМЛ М2 (42,2%) и М1 (20%). Рефрактерные формы ОМЛ имели высокую частоту при вариантах М1 (36,9%) и М4 (24,6%). Полную клинико-гематологическую ремиссию регистрировали максимально при М2 (31,3%) и М3 (30,3%) вариантах ОМЛ (табл. 1).

Анализ лабораторных показателей периферической крови и КМ на момент инициальной диагностики показал, что количество лейкоцитов, тромбоцитов и бластов периферической крови имело равновеликое значение во всех 3 группах. Концентрация гемоглобина в дебюте заболевания имела статистически значимо более низкие показатели в группе рефрактерных ОМЛ (82 [72; 90] г/л;  $p<0,001$ ) по сравнению с другими группами (см. табл. 1). Максимально низкая экспрессия CD95 характеризовала группу пациентов с рецидивом ОМЛ (2 [1,1; 3,1] %;  $p=0,02$ ). Наиболее высокое значение этого показателя установлено при рефрактерных формах ОМЛ (11,8 [7,4; 21,8] %;  $p=0,02$ ) (см. табл. 1). Экспрессия FLT3 также имела высокое значение при рефрактерных формах ОМЛ (88,8 [58,3; 91] %;  $p=0,018$ ) и низкое — в группе рецидивов ОМЛ (19 [11; 71] %;  $p=0,018$ ) (см. табл. 1).

При анализе наличия мутаций *FLT3-ITD*, *FLT3-D835*, *NPM1*, *p53* и *CEBPA* статистически значимые различия между группами не обнаружены (см. табл. 1). Количество бластных клеток КМ на момент дебюта заболевания не имело

Таблица 1

## Сравнительная характеристика клиничко-лабораторных показателей у пациентов с первичными ОМЛ в зависимости от группы

Показатель	Группа ОМЛ			p
	ремиссия без рецидива (n=99)	рефрактерная форма (n=65)	рецидив (n=4)	
Пол:				
муж.	37 (37,4%)	27 (41,5%)	19 (42,2%)	0,804
жен.	62 (62,6%)	38 (58,5%)	26 (57,8%)	
Возраст, лет	47 [34; 56]	58 [44; 69]	44 [25; 55]	<0,001
Вариант ОМЛ:				
M0	7 (7,1%)	6 (9,2%)	5 (11,1%)	<0,001
M1	15 (15,2%)	24 (36,9%)	9 (20%)	
M2	31 (31,3%)	8 (12,3%)	19 (42,2%)	
M3	30 (30,3%)	7 (10,8%)	4 (8,9%)	
M4	16 (16,2%)	16 (24,6%)	7 (15,6%)	
M5	0	4 (6,2%)	1 (2,2%)	
Концентрация гемоглобина, г/л	90 [78; 102]	82 [72; 90]	96 [85,3; 106,5]	<0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11 [2,9; 29]	6,5 [2,6; 28,8]	4,8 [2,1; 17,1]	0,231
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	36 [18,5; 73]	39 [13; 87]	60,5 [32,9; 116]	0,029
Бласты в крови	22,5 [4,75; 56,5]	27,5 [6; 59]	19 [7; 42]	0,566
Бласты в костном мозге, %	58 [40,6; 73,4]	62,2 [45,2; 76]	56,5 [44,9; 67]	0,602
Экспрессия CD34, %	21 [4,6; 39]	76,5 [32,8; 89,7]	41 [13,6; 69]	<0,001
Экспрессия CD95, %	6,6 [3,5; 36,5]	11,8 [7,4; 21,8]	2 [1,1; 3,1]	0,02
Экспрессия FLT3, %	72 [52,5; 88,9]	88,8 [58,3; 91]	19 [11; 71]	0,018
Наличие мутации FLT3-ITD, %	12 (21,8%)	7 (21,2%)	4 (23,5%)	0,982
Наличие мутации FLT3-D835, %	3 (5,6%)	3 (9,1%)	3 (17,6%)	0,301
Наличие мутации NPM1, %	9 (16,4%)	6 (18,2%)	7 (41,2%)	0,080
Наличие мутации p53, %	10 (14,7%)	8 (19,5%)	3 (14,3%)	0,778
Наличие мутации СЕВРА, %	10 (18,5%)	2 (6,1%)	3 (17,6%)	0,253

различий в зависимости от группы. Обнаружены статистически значимые различия экспрессии CD34 бластными клетками КМ, определяемой при установлении диагноза. Так, этот показатель по сравнению с группой ремиссии без рецидива (21 [4,6; 39] %) имел более высокие значения в группах пациентов с рефрактерными формами (76,5 [32,8; 89,7] %) и рецидивами (41 [13,6; 69] %) ОМЛ, причем в случаях рефрактерного ОМЛ статистически значимо выше по сравнению с рецидивом.

Анализ хромосомных aberrаций проведен у 68 пациентов с ОМЛ. При этом установленная при варианте M3 ОМЛ t (15; 17) из анализа исключена. При других вариантах ОМЛ нормальный кариотип регистрировали у 35 (51,5%) пациентов, при этом примерно с одинаковой частотой при рецидивах (20%) и рефрактерных формах (22,9%) ОМЛ и в 57,1% случаев ОМЛ с полной клиничко-гематологической ремиссией (табл. 2).

Спектр хромосомных аномалий в зависимости от варианта ОМЛ имел значительное разнообразие. Аномалия кариотипа в виде t (8; 21) определена в 12% и характеризовала

варианты M0 (3%) и M2 (9%). Делеция 11-й хромосомы установлена в 21,2% случаев при вариантах M4 (18,2%) и M5 (3%). Аномалии del 1 и del 7 встречались исключительно при варианте M1 (по 9%), трисомия 8 — при варианте M4 (6,1%). Гипердиплоидия хромосом имела одинаковую частоту при вариантах ОМЛ M1 и M2 (по 6,1%), при варианте M2 — 9%, при варианте M4 — 3%. Множественные аномалии определены у 18% пациентов в равных долях при вариантах M2, M1 и M4 (по 6%). При анализе хромосомных aberrаций пациентов с первичными ОМЛ в зависимости от группы установлено, что t (8; 21) встречалась с одинаковой частотой при рецидивах ОМЛ и при полной клиничко-гематологической ремиссии. Гипердиплоидия хромосом и наличие множественных аномалий кариотипа характеризовали в основном группу пациентов с полной клиничко-гематологической ремиссией. Также только в этой группе обнаружена трисомия 8-й хромосомы. В группе с рецидивами ОМЛ не выявлено преобладание частоты каких-либо изменений кариотипа, примерно в одинаковых долях определены t (8; 21), del 11,



Таблица 2

## Анализ хромосомных aberrаций у пациентов с первичными ОМЛ в зависимости от группы

Наличие и вид цитогенетических аномалий	Группа		
	ремиссия без рецидива (n=35)	рефрактерная форма (n=17)	рецидив (n=16)
Нормальный кариотип	20 (57,1%)	8 (22,9%)	7 (20%)
Наличие хромосомных аномалий, из них:	15 (45,4%)	9 (27,3%)	9 (27,3%)
t (8; 21)	2 (6,1%)	—	2 (6,1%)
del 11	2 (6,1%)	3 (9%)	2 (6,1%)
del 1	—	2 (6,1%)	1 (3%)
del 7	—	3 (9%)	—
трисомия 8	2 (6,1%)	—	—
гипердиплоидия	6 (18,2%)	—	2 (6,1%)
множ. аномалии	3 (9%)	1 (3%)	2 (6,1%)

del 1, гипердиплоидия хромосом и множественные аномалии кариотипа. Группу рефрактерных форм ОМЛ характеризовала самая низкая частота множественных хромосомных aberrаций, самая высокая — наличия del 11. Кроме того, только в этой группе пациентов зарегистрирована del 7 (см. табл. 2).

Анализ кумулятивной выживаемости в зависимости от возраста обследованных показал,

что среди пациентов младше 60 лет средняя продолжительность жизни составила 37,2 мес, 2-летняя выживаемость — 55,4±3,8%, 5-летняя — 45,7±3,9% (табл. 3). Средняя продолжительность жизни пациентов в возрасте 60—65 лет оказалась статистически значимо ниже и составила 1,6 мес, 2-летняя выживаемость — 19,5±6,2%, 5-летняя выживаемость — 12,2±5,1%.

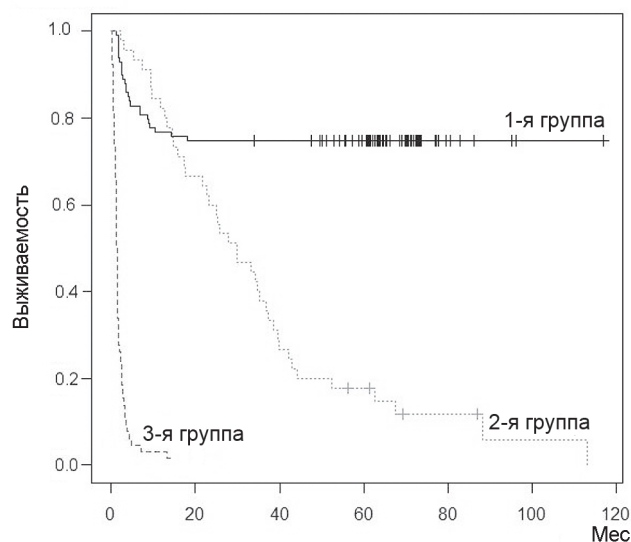
Таблица 3

## Сравнительный анализ выживаемости пациентов с первичным ОМЛ

Показатель	Количество пациентов	Медиана выживаемости, мес	2-летняя общая выживаемость	5-летняя общая выживаемость	p
Возраст, лет:					
младше 60	162	37,2	55,4±3,8	45,7±3,9	<0,001
60—65 лет	47	1,6	19,5±6,2	12,2±5,1	
Пол:					
муж.	54	14,5	47±5,5	37,2±5,3	0,7
жен.	77	23,0	49,2±4,5	40,4±4,4	
Вариант ОМЛ:					
M0	18	19,6	50±11,8	33,3±11,1	<0,006
M1	48	3,4	27,1±6,4	18,7±5,6	
M2	58	37,9	60,3±6,4	48,3±6,6	
M3	41	NA	73,2±6,9	70,7±7,1	
M4	39	3,0	33,3±7,5	25,4±7	
M5	5	2,7	20±17,9	NA	
Мутации					
<i>FLT3-ITD</i> :					
есть	23	42,8	60,9±10,2	43,5±10,3	0,8
нет	82	34,7	52,4±5,5	43,9±5,5	
<i>FLT3-D835</i> :					
есть	9	52,3	55,6±16,6	44,4±16,6	0,7
нет	95	34,3	53,7±5,1	43,2±5,1	
<i>NPM1</i> :					
есть	22	52,3	59,1±10,5	36,4±10,3	0,6
нет	83	34,3	53±5,5	45,8±5,5	
<i>p53</i> :					
есть	21	4,0	3	28,6±9,9	0,1
нет	109	35,1	8,1±10,6 54,1±4,8	44±4,8	
<i>CEBPA</i> :					
есть	15	NA	80±10,3	66,7±12,2	0,07
нет	89	21,8	49,4±5,3	39,3±5,2	

Анализ выживаемости пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия мутаций *FLT3-ITD*, *FLT3-D835*, *NPM1*, *p53* и *CEBPA* не выявил статистически значимых различий (см. табл. 3). Имеется тенденция к повышению показателей 2- и 5-летней выживаемости при наличии мутации *CEBPA* ( $p=0,07$ ), что соответствует имеющимся в литературе данным о том, что мутации в генах *NPM1* и *CEBPA* у пациентов с ОМЛ ассоциированы с благоприятным прогнозом [7].

Изучение показателей выживаемости в группах пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия ремиссии, рефрактерности и рецидива позволило установить максимально низкую медиану выживаемости (1,3 мес) в группе первично резистентных ОМЛ. Статистически значимо ниже значения 2- и 5-летней выживаемости имели пациенты с рецидивами ОМЛ ( $60\pm 7,3$  и  $18\pm 5,7\%$  соответственно при медиане выживаемости 30 мес) по сравнению с группой ОМЛ в полной клинико-гематологической ремиссии ( $75\pm 4,4\%$ ) (см. рисунок).



Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия ремиссии, первичной рефрактерности и рецидива: 1-я группа — ремиссия; 2-я группа — рецидив ОМЛ; 3-я группа — рефрактерная форма ОМЛ

Таким образом, полученные данные позволили определить особенности клинико-лабораторных характеристик пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Рефрактерные формы ОМЛ связаны с более высоким значением возраста пациентов (58 [44; 69] лет), в то время как группу рецидивов ОМЛ

формировали наиболее молодые пациенты (44 [25; 55] года). Показатели медианы выживаемости составили 1,3 мес в группе первично резистентных ОМЛ и 30 мес в группе рецидивов ОМЛ. Значения 2- и 5-летней выживаемости у пациентов с рецидивами ОМЛ составили  $60\pm 7,3$  и  $18\pm 5,7\%$  соответственно. При рефрактерных формах ОМЛ установлено высокое значение экспрессии CD95 и FLT3, определяемое на момент инициальной диагностики ОМЛ. Рецидивы ОМЛ характеризовались низкой экспрессией CD95 и FLT3. Экспрессия CD34 бластными КМ мозга имела высокие значения в группах пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ОМЛ, причем в случаях рефрактерного ОМЛ статистически значимо выше по сравнению с рецидивом. Ведение пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ОМЛ по-прежнему является большой проблемой для гематологов и диктует необходимость проведения исследований для установления стратификации риска и выбора лечения. Полученные данные планируется использовать в дальнейшем анализе для поиска прогностических факторов, связанных с риском рецидива и рефрактерных форм ОМЛ.

#### Контактная информация:

Климкович Наталья Николаевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(23): 2209—21.
2. Pastore F., Levine R. L. Next-Generation Sequencing and Detection of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Ready for Clinical Practice? *JAMA.* 2015; 314: 778—80.
3. Othus M., Appelbaum F. R., Petersdorf S. H. et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 559—64.
4. Walter R. B., Othus M., Burnett A. K. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia.* 2015; 29: 312—20.
5. Weisdorf D. The role of second transplants for leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2016; 29: 359—64.

6. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38. 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.

7. Кашлакова А. И., Паровичникова Е. Н., Бидерман Б. В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 444—59.

## REFERENCES

1. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(23): 2209—21.

2. Pastore F., Levine R. L. Next-Generation Sequencing and Detection of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Ready for Clinical Practice? *JAMA.* 2015; 314: 778—80.

3. Othus M., Appelbaum F. R., Petersdorf S. H. et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia

who fail primary induction therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 559—64.

4. Walter R. B., Othus M., Burnett A. K. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia.* 2015; 29: 312—20.

5. Weisdorf D. The role of second transplants for leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2016; 29: 359—64.

6. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38. 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.

7. Kashlakova A. I., Parovichnikova E. N., Biderman B. V. i dr. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(4): 444—59. [(In Russian)]

Поступила 13.10.2021.

Принята к печати 23.12.2021.



<sup>1</sup>М. К. НЕДЗЬВЕДЬ, <sup>2</sup>С. К. КЛЕЦКИЙ, <sup>1</sup>С. А. ГУЗОВ, <sup>3</sup>С. В. ВИКТОР

## ЭНЦЕФАЛОКРАНИОКУТАННЫЙ ЛИПОМАТОЗ (СИНДРОМ ХАБЕРЛЕНДА)

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Дом ребенка № 1, Минск, Беларусь

*Энцефалокраниокутанный липоматоз (ЭККЛ) — редкое врожденное нервно-кожное заболевание с односторонними липоматозными образованиями кожи, в области которых отсутствуют волосы, односторонними пороками глаз и нервной системы, патогенез которого остается неясным. Приведено клинко-морфологическое описание наблюдения ЭККЛ, диагностированного при рождении ребенка.*

**Ключевые слова:** энцефалокраниокутанный липоматоз, головной и спинной мозг, врожденный порок развития.

*Encephalocraniocutaneous lipomatosis is a rare congenital neurocutaneous disease that shows unilateral lipomatous skin formations on the hairless area as well as unilateral defects of the eyes and nervous system. The pathogenesis of EKL remains unclear. The clinical and morphological observation of encephalocraniocutaneous lipomatosis diagnosed at the birth of a child are provided.*

**Key words:** encephalocraniocutaneous lipomatosis, brain and spinal cord, congenital malformation.

HEALTHCARE. 2022; 3: 68—71.

ENCEPHALOCRANIOCUTANEOUS LIPOMATOSIS (HABERLAND SYNDROME)

M. K. Nedzvedz, S. K. Kletsky, S.A. Guzov, S. V. Viktor

Энцефалокраниокутанный липоматоз (ЭККЛ) — редкое врожденное нервно-кожное заболевание с односторонними липоматозными образованиями кожи, в области которых отсутствуют волосы, односторонними пороками глаз и нервной системы [1]. Патогенез ЭККЛ остается неясным [2]. Нет данных о генных или хромосомных нарушениях. Наиболее известна точка зрения, что ЭККЛ является результатом дисгенезии передней части нервной трубки [3, 4]. В отечественной литературе описано наблюдение спинального липоматоза у взрослого человека [5].

Приведем наблюдение этого редкого синдрома.

Ребенок Ж., мужского пола, от 3-й беременности, срочные роды. Мать на учете по беременности не состояла и не наблюдалась. Беременность протекала на фоне алкогольной и никотиновой зависимости. Масса ребенка при рождении — 2100 г, длина — 47 см, окружность головы — 33 см, груди — 29 см, оценка по шкале Апгар — 8/8, состояние средней степени тяжести с признаками угнетения ЦНС, стигмы дисэмбриогенеза.

На 6-е сутки жизни переведен в УЗ «3-я ГДКБ» г. Минска, где был обследован и кон-

сультирован узкими специалистами, выполнена МРТ головного и спинного мозга: выявлено интракраниальное экстрамедулярное патологическое образование с тотальной облитерацией спинномозгового канала. Ребенок переведен в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, в котором 23.03.2018 проведено удаление опухоли спинного мозга (нейрохирург — М. В. Талабаев). Микроскопически — липобластома. 04.04.2018 проведено иссечение ликворного свища, 17.04.2018 — установка вентрикуло-галиально-го шунта (ВГШ) с эндоскопической ассистенцией.

По поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни консультирован в РНПЦ детской хирургии, 14.11.18 проведено оперативное лечение с постановкой гастростомы. 25.11.18 дважды отмечены приступы апноэ с тотальным цианозом без связи с кормлением. В связи с дисфункцией шунта переведен в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, в котором выполнена ревизия ВПШ с заменой вентрикулярного катетера и клапана. На КТ от 26.12.2018 — картина нарастающей гидроцефалии, целостность шунта на уровне голова — шея не нарушена, субатрофические изменения правой гемисферы

головного мозга с наличием геморрагической ингибиции. Перенес ОРВИ и левосторонний средний отит. Поступил в УЗ «Дом ребенка № 1». 29.12.2018 состояние резко ухудшилось: остановка дыхания, выраженная бледность кожных покровов, падение артериального давления, асистолия. Реанимационные мероприятия эффекта не дали.

*Заключительный клинический диагноз.* Основной: «Множественные врожденные пороки (МВПР). Энцефалокраниокутанный липоматоз головного и спинного мозга (с компрессией структур и ствола), мягких тканей головы и туловища. Арахноидальная киста правой височной доли, дисплазия коры головного мозга, черепно-лицевой дисморфизм. Верхняя параплегия, нижний глубокий парапарез. Врожденная патология развития правого глаза: аниридия, папилломатоз век». Врожденные пороки сердца: малый открытый артериальный проток, множественные мелкие дефекты в аневризматически измененной межпредсердной перегородке, сердечная недостаточность 0-1.

Осложнения: острая легочно-сердечная недостаточность (состояние после апноэ).

Сопутствующие заболевания: атопический дерматит (младенческая форма), лапароскопическая крурорафия, фундопликация по Нисену, гастростомия (14.11.2018), алкогольная эмбриофетопатия, выраженная задержка общего развития.

На аутопсии: труп ребенка мужского пола, умеренного питания. Кожные покровы бледно-серые, чистые. Конечности развиты пропорционально. На коже передней брюшной стенки, в эпигастральной области слева разрез с наличием дренажной трубки. Головка ребенка ассиметрична, несколько увеличена в размерах. В центре задней части лобной и большей части теменных областей на участке 6×8 см волосяной покров отсутствует (рис. 1, цв. вклейка). На коже правой теменно-височной области — линейный разрез длиной 6 см, через который подкожно проведен шунт (пластиковая трубка диаметром 0,2 см), проходящий подкожно и доходящий до брюшной полости. Большой родничок — 4×4 см. Узкий разрез глазных щелей, радужка левого глаза нормального вида, радужка правого глаза вертикальная, узкая. На коже правого века, в области, прилежащей к спинке носа, 3 папилломатозных образования (рис. 2, цв. вклейка). Аналогичного вида образования

имеются на коже правой ушной раковины. На коже затылочной области по средней линии — старый рубец длиной 8 см, доходящий до нижней границы шейной складки, кожа в этой области утолщена за счет увеличения жировой ткани — до 2 см на участке 6,5×6×0,5 см. Грудная клетка колоколообразная. Серозные полости и оболочки без особенностей. Органы дыхания сформированы правильно. Легкие во всех отделах расправлены, бледно-розовые, пушистые, слегка вздутые. Сердце и крупные сосуды сформированы и расположены правильно. В полостях сердца жидкая кровь. Полость правого желудочка умеренно расширена. Периметр трехстворчатого клапана — 5 см, двухстворчатого клапана — 4,2 см. Периметр легочной артерии — 3 см, периметр аорты — 2,8 см. Створки клапанов тонкие, блестящие. Пристеночный эндокард тонкий, блестящий. Овальное окно — 0,8×0,9 см, с множественными фенестрациями в тонкой межпредсердной перегородке. Боталлов проток закрыт. Органы пищеварения сформированы правильно. Печень массой 196 г выступает на 2 см из-под края реберной дуги. В разрезе — печень умеренно полнокровная. Поджелудочная железа дольчатая, плотная, серо-розовая.

Органы мочеполовой системы сформированы правильно. Почки массой 38 г, равновеликие. Яички расположены в мошонке. Надпочечники листовидные, бледно-желтые. Вилочковая железа бледно-серая. Селезенка массой 14 г, плотная, темно-красная, костный мозг грудины розовый, сочный.

ЦНС: твердая мозговая оболочка и ее наметы целые, мягкая мозговая оболочка в правой теменной области содержит очаговые скопления прозрачной желтоватой жидкости, слева в области лобно-теменной доли обширное кровоизлияние размером 8×6×0,7 см. В области левой теменной области мягкая мозговая оболочка отечная, слегка уплотнена. Мозжечок обычного вида, в области ствола, вокруг мозжечка имеется разрастание плотной желтоватой ткани, распространяющееся в большое затылочное отверстие (рис. 3, цв. вклейка) и по ходу позвоночного канала, сзади, вдоль спинного мозга (рис. 4, цв. вклейка) до поясничного отдела. В области кожи пояснично-копчиковой зоны имеется углубление по типу пилонидального синуса. Подлежащие 2 позвонка расщеплены, плоские. В позвоночном канале на всем

его протяжении разрастание плотной желтоватой жироподобной ткани — жировой клетчатки, спинной мозг расположен на ее передней поверхности, истончен.

**Микроскопическое исследование.** *Кожа:* слой дермы узкий, содержит придатки кожи, под ним определяется широкий слой жировой клетчатки (рис. 5, цв. вклейка). Некоторые придатки кожи как бы оголены, окружены жировой тканью.

*Головной мозг:* склероз мягкой мозговой оболочки (рис. 6), беспорядочное врастание сосудов разного калибра в подлежащую нервную ткань (рис. 7, цв. вклейка). Послойное строение коры нарушено вследствие хаотического расположения нейронов (рис. 8, цв. вклейка).

*Спинной мозг:* разрастание зрелой жировой ткани, сдавливающей и деформирующей спинной мозг, последний атрофичен, с глиозом, деформирован (рис. 9). Жировая клетчатка и соединительная ткань сдавливают и окружают выходящие из спинного мозга корешки и нервы (рис. 10, 11, цв. вклейка).

*Сердце:* кардиомиоциты с сохранением поперечной исчерченности, в отдельных из них — контрактурные повреждения. Строма рыхлая, сосуды дистоничные, неравномерное кровенаполнение. Эндокард тонкий, без особенностей. *Легкие:* участки расплавленных альвеол, кое-где с разорванными межальвеолярными перегородками, местами со спавшимися альвеолами и скоплениями десквамированных альвеолоцитов. *Печень:* дольковое строение печени сохранено, синусоиды узкие, местами сдавлены. Портальные тракты сформированы правильно. Гепатоциты в отдельных участках со светлой цитоплазмой. *Почки:* клубочки умеренно полнокровные, просвет капсулы Шумлянско-го — Боумена свободен. Извитые каналцы хорошо различимы, местами с зернистой дистрофией. *Селезенка:* лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Красная пульпа умеренно полнокровна. *Надпочечники:* послойное строение коры сохранено. Гландулоциты эозинофильные, местами с просветленной светлой цитоплазмой. *Вилочковая железа:* строение долек сохранено. Дольки разделены узкими прослойками соединительной ткани. Кортикальный слой содержит большое количество мелких тимоцитов. В мозговом слое — рыхло расположенные тимоциты и многочисленные мелкие тельца Гассала. Внутри долек встречаются единичные скопления жировых клеток.

*Поджелудочная железа, стенка желудка, тонкого и толстого кишечника без особенностей. В мезентериальных лимфоузлах — многочисленные лимфоидные фолликулы с активными зародышевыми центрами.*

#### **Патологоанатомический диагноз**

**Основное заболевание.** Энцефалокраниокутанный липоматоз головного и спинного мозга, мягких тканей головы и туловища; черепнолицевой дисморфизм: аниридия правого глазного яблока, папилломы правого верхнего века, правой и левой ушных раковин, алопеция кожи головы, пилонидальный синус крестцовой области. Множественный малый вторичный дефект межпредсердной перегородки. Дисплазия коры головного мозга, арахноидальная киста правой височной доли.

Операция по удалению опухоли спинного мозга проведена 23.03.2018, иссечение ликворного свища — 04.04.2018, постановка ВПШ — 17.04.2018, ревизия ВПШ с заменой вентрикулярного катетера и клапана — 11.11.2018.

**Осложнения.** Сдавление жировой тканью мозжечка, ножек, продолговатого и спинного мозга. Внутренняя гидроцефалия с расширением боковых и третьего желудочка, сильвиева водопровода. Субарахноидальное кровоизлияние в левой лобно-теменной области, в области коры мозжечка. Отек головного мозга с вклинением ствола в большое затылочное отверстие.

**Сопутствующие заболевания.** Атопический дерматит, младенческая форма. Лапароскопическая крурорафия, фундопликация по Нисену, гастростомия (14.11.2018). Алкогольная эмбриофетопатия (по клиническим данным).

ЭККЛ был описан С. Haberland и М. Perou в 1970 г. на основе клинической картины и результатов аутопсии 51-летнего мужчины [1]. С 1970 г. в литературе описано около 60 наблюдений этого синдрома. В зарубежной литературе ЭККЛ также известен как синдром Fishman. С. Haberland и М. Perou полагают, что ЭККЛ является проявлением эктодермального порока развития. В 2004 г. R. Happle и K. Steijlen предположили, что в основе ненаследственного генодерматоза лежит летальная аутосомная мутация, которая существует в мозаичном состоянии. Это предположение было подтверждено F. Cultrera и соавт., которые описали девочку с ЭККЛ в сочетании с окулоцереброкутаным синдромом Delleman. Спинальный эпидуральный липоматоз груднопоясничного отдела

позвоночника у взрослого пациента описан в отечественной литературе.

Диагностические критерии ЭККЛ были обобщены А. G. Hunter в 2006 г. и U. Moog в 2009 г. [2, 3]. Изменения кожи заметны уже при рождении. В любом возрасте у ребенка появляются судороги и задержка психического развития. Выделены основные клинико-морфологические признаки ЭККЛ: односторонние порэнцефалические кисты головного мозга с атрофией коры, интракраниальные липомы, обычно в области мостомозжечкового угла, наличие разрастаний соединительной ткани в липоматозных скоплениях скальпа, века, наружной поверхности глазного яблока, асимметрия черепа, замедление развития с выраженным психическим отставанием, судороги, спастичность противоположных конечностей. Череп увеличен с очагами гиперостоза. В коже головы — липоматозное утолщение с признаками алопеции: отсутствие волосяных фолликулов с сохранением мышц, выпрямляющих волосы. На коже в области глаза и носа — множественные мелкие бело-фиолетовые и желтые папулы.

Головной мозг: атрофия коры, гипоплазия белого вещества, полимикрогирия, расширение желудочков. У пожилых пациентов описаны артериальные эктазии и аневризмы. Оболочки мозга: толстые, серые, желеобразные с добавочными артериями, венами и варикозно расширенными капиллярами.

Микроскопически: аномальная четырехслойная цитоархитектоника коры больших полушарий с очажками обызвествления, рассеянные глиальные узелки. Липоангиоматоз мозговых оболочек. В коже — подкожные ангиофибромы, фибролипомы или липомы. Глаза: роговичная хористома лимба/склеры. Могут быть персистирующая гиалоидная сосудистая сеть, коллобома, помутнение роговицы, дислокация хрусталика, эктопия зрачков.

В приведенном собственном наблюдении основные морфологические изменения совпадают: липоматоз мягких тканей головы и туловища, интракраниальное и интраспинальное разрастание жировой клетчатки, расширение вентрикулярной системы, пороки глаза и ушных раковин, нарушение цитоархитектоники коры, разрастание соединительной и жировой ткани в мозговых оболочках с аномальным вращением кровеносных сосудов в вещество головного мозга. Особенностью являются пилони-

дальный синус и дефекты межпредсердной перегородки. Следует отметить, что эмбриогенез и фетальный период происходили на фоне выраженной алкогольной и никотиновой зависимости. Описанные морфологические изменения значительно превышают известные признаки алкогольной эмбрио- и фетопатии.

Дифференциальный диагноз ЭККЛ необходимо проводить с синдромом Стерджа — Вебера и окулоцереброкутаным синдромом [3].

#### Контактная информация:

Недзвеведь Михаил Константинович — д. м. н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-15-70.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. К. Н., С. К. К. Сбор и обработка материала: С. А. Г., С. В. В. Написание текста: М. К. Н., С. К. К. Редактирование: М. К. Н., С. К. К., Г. С. А.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Haberland C., Perou M. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis: a new example of ectomesodermal dysgenesis*. *Arch. Neurol.* 1970; 22: 144—55.
2. Hunter A. G. *Oculocerebrocutaneous and encephalocraniocutaneous lipomatosis syndromes: blind men and an elephant or separate syndromes?* *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140: 709—26.
3. Moog U. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis*. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 721—9.
4. Fishman M. A., Miller J. E., Chang C. S. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis*. *Pediatrics.* 1978; 61: 580—2.
5. Лихачев С. А., Рушкевич Ю. Н., Гвищ Т. Г. и др. *Спинальный эпидуральный липоматоз груднопоясничного отдела позвоночника*. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2019; 9(2): 323—5.

## REFERENCES

1. Haberland C., Perou M. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis: a new example of ectomesodermal dysgenesis*. *Arch. Neurol.* 1970; 22: 144—55.
2. Hunter A. G. *Oculocerebrocutaneous and encephalocraniocutaneous lipomatosis syndromes: blind men and an elephant or separate syndromes?* *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140: 709—26.
3. Moog U. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis*. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 721—9.
4. Fishman M. A., Miller J. E., Chang C. S. *Encephalocraniocutaneous lipomatosis*. *Pediatrics.* 1978; 61: 580—2.
5. Likhachev S. A., Rushkevich Yu. N., Gvishch T. G. *Spinal epidural lipomatosis of the thoracic-lumbar spine*. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa.* 2019; 9(2): 323—5. [(in Russian)]

Поступила 15.12.2021.

Принята к печати 28.01.2021



## ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ПЕТРОВИЧА МАКСИМЧУКА

Вот уже почти год нет с нами нашего товарища и коллеги — Владимира Петровича Максимчука. Известный организатор здравоохранения Республики Беларусь, врач-психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, доцент В. П. Максимчук скоропостижно скончался 8 февраля 2021 года на 73-м году жизни.

Владимир Петрович родился 18 апреля 1948 г. в г. Барановичи. В 1973 г. он окончил Гродненский государственный медицинский институт. Свой трудовой путь начал врачом-ординатором в Брестской областной психиатрической больнице «Кривошин». В последующем работал врачом-психиатром в Гродненской областной психиатрической больнице «Островля», а с 1979 г. — врачом-психиатром Минской городской станции скорой медицинской помощи.

На характер Владимира Петровича оказала большое влияние военная служба в Высшем пограничном командном училище им. Ф. Э. Дзержинского в г. Алма-Ата, где он служил в должности врача-психоневролога с 1974 по 1976 г.

С 1980 по 1987 г. он работал заведующим наркологическим отделением Минской городской больницы скорой медицинской помощи, а с 1987 по 1999 г. — заместителем главного врача Минского городского наркологического диспансера. С его активным участием в эти годы создавались структурные подразделения наркологической службы г. Минска, внедрялись новые подходы к оказанию наркологической помощи.

Владимир Петрович был творческим, интересным человеком и яркой личностью. Именно в наркологии раскрылся его организаторский талант, выдвинувший его в ряды известных организаторов здравоохранения. Более 30 лет



своей профессиональной деятельности Владимир Петрович работал на ответственных и руководящих должностях, прошел путь от врача до руководителя наркологической службы страны.

Он успешно совмещал практическую работу с научной деятельностью и в 1993 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную разработке современной концепции оказания наркологической помощи. В период с 1999 по 2008 г. Владимир Петрович работал главным наркологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь и внес существенный вклад в становление и развитие наркологической помощи населению республики.

Особые заслуги принадлежат Владимиру Петровичу в области разработки нормативной правовой базы наркологической помощи в Республике Беларусь. Под его руководством и при его активном участии было создано более 60 нормативных правовых актов и других документов — концепций, планов, определяющих направления и этапы развития наркологической помощи в республике. Ряд предложений, разработанных Владимиром Петровичем, были одобрены руководством Министерства здравоохранения, а впоследствии и Правительством Республики Беларусь и внедрены в практическую наркологию (наркологическая экс-

пертиза, штатные нормативы наркологической службы, заместительная терапия метадонном и другие).

Будучи главным наркологом республики, он в течение ряда лет являлся членом рабочей группы Межведомственной комиссии по борьбе с преступностью, коррупцией и наркоманией при Совете Безопасности Республики Беларусь и принимал в ее работе активное участие.

Наряду с организаторской деятельностью Владимира Петровича отличала высокая научная активность, он являлся автором около 100 научных публикаций по различным разделам наркологии, автором изобретения «Способ лечения алкоголизма».

С ноября 2008 г. и до последних дней своей жизни он работал заведующим сектором наркологии организационно-методического консультативного отдела Республиканского научно-практического центра психического здоровья. Избирался членом Правления Белорусской психиатрической ассоциации и Белорусской ассоциации психотерапевтов.

Владимир Петрович пользовался авторитетом, уважением и поддержкой среди коллег по профессии. Его активность, жизнерадостность, целеустремленность, оптимизм и чувство юмора были для коллег примером.

Владимир Петрович прожил жизнь добросовестного и честного работника, уважаемого гражданина своей страны и останется в наших сердцах надежным товарищем и мудрым советчиком, всегда готовым прийти на помощь в любой ситуации.

*Светлая память об этом замечательном человеке навсегда сохранится в сердцах и памяти тех, кто его знал, любил и уважал.*





## Мудрые мысли знаменитых врачей

### Врачевание. Врачебное искусство

♦ Чувство ответственности требует постоянных сомнений.

♦ Врач трудится в условиях риска, неопределенности и противоречивых ситуаций.

♦ Для врача важна не только и не столько его эрудиция, а «биография его души».

♦ Во врачевании немислим талант врача без доброго сердца.

♦ Тот врач достоин называться хорошим клиницистом, кто смог воспитать в себе умение применять в каждом конкретном случае столько от науки, философии и искусства, сколько нужно.

А. Ф. Билибин

♦ Не забывайте сомневаться!

Ф. Г. Яновский

♦ Нередкая многоступенчатость врачебного и парамедицинского обслуживания больного, включая обходы старших товарищей..., консультации «узких» специалистов, многолюдные консилиумы (малоэффективные при участии свыше 2—3 врачей), перекалывание инициативы целиком на старших коллег может делать малозаметной фигуру «лечащего врача».

Е. М. Тареев

♦ Объект изучения не ждет врача-практика, — требуется помощь и иногда немедленная, безотлагательная; врач должен действовать.

С. П. Боткин

♦ Понятие «квалифицированный врач» подразумевает не только знание и умение логически мыслить, но также опыт и умение применить знания, а не просто помнить заученное.

Р. Хегглин

♦ Квалификация врача определяется по тому, как он справляется, ориентируется в случаях острых неотложных состояний.

И. А. Кассирский

♦ Даже самый плохой прогноз не должен останавливать лечебных усилий и врачу необходимо бо-

роться за каждый день и каждый час жизни больного — это основной закон врачевания.

В. Х. Василенко

♦ Я утверждаю, что неизлечимое надо пытаться лечить. Более того, только на так называемых неизлечимых и проявляется искусство врача.

С. Цвейг

♦ Все средства науки для исцеления больного! Никогда не опускать рук и бороться до конца!

♦ Решающим и определяющим качеством клинической работы является не методика исследования, а культура собственной личности врача.

А. Ф. Филатов

♦ Положение врача у постели больного будет более полезным, если он достаточно осведомлен в области литературы, живописи, скульптуры, архитектуры, драматургии, театра, знаком с классическими музыкальными шедеврами.

А. И. Нестеров

«Знающий врач» и «хороший врач» — не синонимы. Чрезвычайно важно умение врача «подойти» к больному. Внимание к больному — основа психотерапии.

Б. Е. Вотчал

Для успеха лечения нередко имеет значение не только то, что назначено, но и кем, а главное — как назначено.

Б. Е. Вотчал

Врач сам — лекарство... и в своем поведении должен быть свободен от «побочных» эффектов.

М. Балинт

Медицина в результате вспомогательных методов исследования стала в руках отдельных врачей скорее лабораторной наукой, чем частью практической и прикладной биологии.

А. Штрюмпель

Подготовил Ю. К. Абаев



Ю. К. АБАЕВ

**ЛИНИЯ ЖИЗНИ ПРОФЕССОРА О. С. МИШАРЕВА  
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Что человек делает, таков он и есть.

Г. Гегель

Статья посвящена памяти основателя отечественной школы детской хирургии, заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора Олега Северьяновича Мишарева. Представлены биографические данные, охарактеризованы особенности личности, творческий путь, научно-педагогическая и организаторская деятельность известного ученого. Приведены основные жизненные правила и размышления профессора об искусстве, о психологии научного творчества, смысле жизни, счастье и старости.

**Ключевые слова:** О. С. Мишарев, детская хирургия, биография, научная деятельность, жизненные правила, размышления о жизни.

*The article is devoted to the memory of the founder of the home school of children's surgery, the Honored Worker of Science of the BSSR, doctor of medical sciences, professor Oleg Severyanovich Misharev. Biographical data are described, creative way, personality features, scientific and pedagogical and organizational activities of the famous scientist are designated. The main life rules and reflections of the professor about the psychology of scientific creativity, about art, about the meaning of life, happiness and old age are posted.*

**Key words:** O. S. Misharev, children's surgery, biography, scientific activities, life rules, reflections about life.

**HEALTHCARE. 2022; 3: 74—80.****LIFE LINE OF PROFESSOR O. S. MISHAREV (to the 100th anniversary)****Yu. K. Abayev**

Исполнилось 100 лет со дня рождения и 25 лет после ухода из жизни человека многогранного таланта, известного детского хирурга, заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора Олега Северьяновича Мишарева. Р. Роллан писал: «Когда искусство не уравновешено ремеслом, когда оно не имеет опоры в серьезной практической деятельности, когда его не подхлестывает необходимость развития изо дня в день... тогда искусство утрачивает свою силу, свою связь с жизнью». Эти слова могли бы стать эпиграфом к творческой жизни профессора О. С. Мишарева, который сочетал в себе мудрость ученого-исследователя, прозорливость и талант опытного клинициста.

Жизнь каждого человека проходит в двух измерениях. Одно — это биография, события, даты личной жизни от рождения до смерти, тут ничего нельзя изменить; другое — мир личных переживаний, чувств и мыслей. Для характеристики человека наиболее важным является именно это второе измерение. Наследие духов-

ной и умственной жизни человека не умирает, оно остается жить. В данной статье автору хотелось рассказать об интересном человеке, особенностях его личности, его мыслях и рассуждениях, которые запечатлелись в памяти. Не надеюсь, что это удалось сделать исчерпывающе.

Родился О. С. Мишарев 7 апреля 1922 г. в Саратове в семье служащих. С первого дня Великой Отечественной войны он в действующей армии. В сентябре 1941 г. получил тяжелое ранение, последствия которого остались на всю жизнь. Демобилизовавшись из армии в 1943 г. поступил в Саратовский медицинский институт, который с отличием окончил в 1947 г. После аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Хирургическая анатомия солнечного сплетения» (1952), работал ассистентом кафедры оперативной хирургии Саратовского медицинского института (1951—1954). Последующая деятельность связана с подготовкой врачебных и научно-педагогических кадров Беларуси. С 1954 г. он работал в Белорусском

государственном институте усовершенствования врачей (БелГИУВ) на кафедре хирургии ассистентом, затем доцентом. Формирование научных интересов и практического мастерства происходило под влиянием профессора А. М. Болдина. Защитил докторскую диссертацию «Ожоги на фоне лучевой болезни» (1967). Следующие этапы: профессор кафедры грудной и детской хирургии БелГИУВ (1967—1969), заведующий кафедрой детской хирургии Минского медицинского института (1969—1990). Одновременно возглавлял кафедру детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии БелГИУВ.

В детскую хирургию О. С. Мишарев пришел после 40 лет. Нужно было осваивать новую область медицины. Учил других и сам учился, регулярно повышал квалификацию в клиниках Москвы и Ленинграда. Именно в этот период у Олега Северьяновича раскрылся талант руководителя, ученого-клинициста и педагога. Он считал, что успешно лечить опасный для жизни ребенка недуг можно только в коллективе единомышленников, используя опыт и знания, накопленные в различных областях медицинской науки. По его инициативе в 1971 г. организуется первое в Беларуси педиатрическое отделение интенсивной терапии и реанимации, а в 1975 г. — проблемная лаборатория по изучению гомеостаза у детей при гнойно-септических заболеваниях. Таким образом, на базе Белорусского центра детской хирургии было создано крупное научно-практическое и учебное объединение, по сути, университетская клиника, где научные разработки могли непосредственно внедряться в клиническую практику.

Широкий кругозор, свободное ориентирование в достижениях медицинской науки и организаторские способности позволили в короткий срок сформировать коллектив единомышленников и развернуть многоплановые научные исследования, результатом которых стало развитие в республике детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Под руководством профессора О. С. Мишарева разрабатывались методы лечения перитонита и кишечной непроходимости, гнойных заболеваний легких и костно-суставной системы, раневой инфекции, врожденных пороков развития пищеварительного канала и портальной гипертензии у детей. Много внимания уделялось хирургической коррекции врожденных пороков сердца и магист-

ральных сосудов в условиях экстракорпорального кровообращения. В проблемной лаборатории выполнялись исследования, посвященные различным аспектам биохимии и патофизиологии гомеостаза при гнойно-септических заболеваниях. Внедрение научных разработок в практику здравоохранения позволило значительно снизить летальность и уменьшить инвалидность в детском возрасте. Под руководством О. С. Мишарева Белорусский центр детской хирургии становится одним из ведущих учреждений подобного рода в СССР.

Не замыкаясь в рамках своего учреждения, О. С. Мишарев поддерживал тесные связи с руководителями кафедр и клиник детской хирургии медицинских вузов. В Минске неоднократно бывали академик АМН СССР Ю. Ф. Исаков, члены-корреспонденты АМН СССР Г. А. Баиров и С. Я. Долецкий, профессора Л. М. Рошаль, А. И. Ленюшкин, А. Т. Пулатов и многие другие, с которыми Олега Северьяновича связывали не только деловые, но и теплые дружеские отношения. Авторитет шефа был чрезвычайно высок, «работал» он и на нас, его учеников.

Профессор О. С. Мишарев всегда был готов поддержать плодотворную инициативу, умел зажигать своими идеями, сплотить сотрудников возглавляемых им кафедр, проблемной лабо-



Профессор О. С. Мишарев

ратории и клиники, сделать их цельным, творческим, постоянно ищущим коллективом. Работа под руководством Олега Северьяновича была интересной и необыкновенно насыщенной в научном и практическом отношении. Многие врачи стремились попасть в его клинику, несмотря на то, что к ординаторам, сотрудникам кафедры и лаборатории предъявлялись высокие требования. Пунктуальный и обязательный, он был лишен излишнего педантизма и суровости. Его доброта органично переплеталась с бескомпромиссностью и принципиальностью. Превыше всего стояли интересы пациента, дела и коллектива. В клинике царили порядок и дисциплина. Под особым контролем находилось отделение интенсивной терапии и реанимации. Дежурные врачи знали: в полночь надо обязательно позвонить шефу и доложить о тяжелых пациентах. В медицине едва ли не самое трудное — лечить детей. Не всегда можно объяснить ребенку, что ему хотят помочь. У своих пациентов и их родителей О. С. Мишарев пользовался доверием. Родственники исцеленных больных нередко приводили к нему своих знакомых с заболевшими детьми. Каждый находил участие и получал помощь.

Олег Северьянович был прекрасным педагогом. Его лекции были глубокими по содержанию, всегда одновременно увлекательными, доступными для восприятия и отличались тщательной методической продуманностью. Он избегал труднопонимаемых терминов, считал, что их обилие не способствует глубокому усвоению знаний. Слушая его, заниматься чем-то посторонним было невозможно. Он общался с аудиторией, стремился пробудить интерес, полагая, что пока нет вопросов, сознание спит. Преподавательская деятельность не ограничивалась лекционными курсами. Проводимые клинические разборы больных на практических занятиях и конференциях были хорошей школой не только для студентов и курсантов, приехавших на курсы усовершенствования врачей, но и для преподавателей кафедры. Главным требованием был четкий анализ состояния пациента, течения болезни и обоснование диагноза. Не пренебрегал невнимания к больному, всегда ставил его интересы на первое место. Не терпел безответственности, формального отношения к делу, необязательности, безынициативности. Вместе с тем с ним можно было спорить и, если мо-

лодой врач оказывался прав, умел разделить с ним радость правильного умозаключения. На кафедре студенты получали хорошую подготовку, они понимали: их готовят к профессии врача, а не только преподносят сумму знаний. Студенты широко привлекались к научным исследованиям. Работа научного кружка при кафедре неоднократно отмечалась золотыми медалями и дипломами I степени на Всесоюзных конференциях по детской хирургии.

На работу профессор приезжал рано, двери его кабинета были всегда открыты для нуждающихся в помощи больных и их родственников, не говоря о сотрудниках клиники. Беседуя, он был простым и легким, резким и строгим в зависимости от состояния пациента и необходимости различного подхода к нему. За внешней сдержанностью и твердостью скрывался добрый отзывчивый человек, скромный, внимательный к своим коллегам и ученикам, медсестрам и санитаркам, к больным детям и их родным. Если у кого-то из сотрудников случалось несчастье, редко обращался со словами утешения, но всегда старался сделать так, чтобы сгладить тяжелый период в жизни своего коллеги. Для этого у него были свои приемы: предельно загрузить работой, поставить сложную научную задачу, дать трудное, но увлекательное поручение.

Профессор О. С. Мишарев был участником многих научных конференций и съездов, выступал с докладами на международных симпозиумах в Испании, Италии, Германии, Польше. Сообщения всегда были оригинальны и глубоко аргументированы, нередко вызывали дискуссии. Все новое и передовое он стремился внедрить в практику. Организованности Олега Северьяновича можно было позавидовать. Лекции, консилиумы, экспертная деятельность, поездки и выступления на съездах и конференциях... Приходилось удивляться, как при такой занятости он на все находил время и сохранял высокую работоспособность. Под его руководством защищены 4 докторские, 11 кандидатских диссертаций. Он являлся автором 4 монографий, 4 изобретений, 180 научных работ.

Лечебную, педагогическую и научную работу О. С. Мишарев сочетал с активной общественной деятельностью, был экспертом ВАК СССР, членом правления Белорусского научного общества хирургов и нескольких советов по защите диссертаций. Труд ученого отмечен

боевыми орденами и медалями, ему присвоено звание заслуженного деятеля науки БССР. Деятельность О. С. Мишарева обрела все виды признания, но, прежде всего, он нашел путь к сердцам своих пациентов — детей, их родителей, коллег и учеников.

После смерти жены, профессора Надежды Васильевны Бондаревой, почувствовал, что в его жизни пробита брешь, но он держался, не падал духом и продолжал работать. Считал необходимым постоянное совершенствование знаний, вбирал их в себя до самой кончины, не стеснясь учиться, в чем, казалось бы, у него, профессора, совсем уж не было необходимости. Оставив заведование кафедрой, мог позволить себе спокойную жизнь заслуженного пенсионера, но почивать на лаврах не хотел, не желал расставаться со своим коллективом и, верный своему призванию, остался в строю, делился знаниями, продолжая работать профессором кафедры. О. С. Мишарев являлся основоположником школы хирургии детского возраста в Беларуси, богатством своих идей и творческой активностью создавший целое научное направление. Благодаря ему отечественная детская хирургия стала самостоятельной дисциплиной с присущими ей методами исследования, лечения и профилактики. Его называют учителем не один десяток детских хирургов, многие из которых стали высококвалифицированными специалистами, профессорами, доцентами, заведующими отделениями и руководителями учреждений здравоохранения.

Это был мудрый, широко образованный человек, целиком отдававший свой ум и знания делу, за которое он брался. Олег Северьянович любил жизнь во всех ее проявлениях. Как истинно одаренная натура, был талантлив во всем, любил лихую езду на автомобиле, увлекался музыкой. Надежду и оптимизм находил в искусстве, особо выделяя живопись. О мастерах кисти говорил с воодушевлением профессионала, сердцу которого дорого все истинно прекрасное, болезненно ощущая отклонение от хорошего вкуса. Где бы он ни был, всегда стремился познакомиться с культурой новой страны, его интересовало многое, будь то Домский собор в Риге, экзотический Алайский базар в Ташкенте или архитектура Японии.

В неразрывной связи с научной, медицинской и общественной деятельностью профессора О. С. Мишарева стоят его личные каче-

ства, среди которых непросто выделить главную черту. Не было случая, чтобы словом, или интонацией голоса он обнаружил свое превосходство. Слово «я» было редким в его лексиконе. Разборчивый в друзьях, он не торопился открывать свой внутренний мир. Все шумное и назойливое его раздражало, но к скорбям и радостям тех, в чью дружбу верил, относился с деликатным сочувствием и живым участием. Немногословный, умел внимательно слушать, в дружеской беседе оживлялся, становился разговорчив, его образная речь лилась широко и свободно. Спорить не любил, считал, если мнение сложилось, его не изменить. Однако близкие и друзья знали, что за благодушными и учтивыми манерами профессора скрывались целеустремленность, воля и требовательность, не знающие компромиссов.

Несмотря на большую занятость, Олег Северьянович был доступным человеком. Зависть и недоброжелательство были чужды его сердцу. В публикациях и выступлениях даже о проблемах общественно значимых он говорил так же, как вел себя в повседневной жизни — спокойно и просто, без высокопарной аффектации и ложного пафоса, ясным, доступным языком. Осуждал пустословие, особую неприязнь испытывал по отношению к упорно отстаивающим некомпетентное мнение. Большое значение придавал моральным качествам врача и ученого. С сожалением констатировал диспропорцию между темпом развития науки и прогрессом в области нравственной культуры. «Наш век всеми способами призывает человека к личному могуществу, — говорил профессор, — постоянно напоминая ему о достоинстве и материальном успехе. Желая быть гордыми и свободными, мы становимся кичливыми и тщеславными, рабами своей гордыни, она повелевает нашими поступками. Нарушаем законы духовного мира и получаем по заслугам».

Добро и человечность передавались всем, с кем он общался. Беседы с ним были поучительны и интересны. Он не повышал голос, не читал нотаций, мог терпеливо отвечать на любой вопрос, улыбнуться, сказать что-нибудь одобряющее. В профессиональной деятельности был строг и даже резок, но при этом старался не задеть самолюбие. Наедине с серьезным выражением лица давал понять, что так поступать нельзя. И все же в глубине души Олег Северьянович был идеалистом. Его отношение

к людям во многом было проникнуто снисходительностью к человеческим слабостям. Он обладал мудрым милосердием — работа, служебные обязанности, точное следование правилам и инструкциям, без этого нельзя, но теплые отношения ценил выше неукоснительного соблюдения формальных требований производственной дисциплины. И когда О. С. Мишарева не стало, все, кто его знал, ощутили потерю с особой остротой.

С годами неизбежен конфликт поколений, новые представления с возрастом воспринимаются труднее, но к Олегу Северьяновичу это не относилось. Он абсолютно нормально воспринимал новые идеи, даже если они противоречили тому, что было привычным. Ему не было свойственно упрямство, если приводились убедительные аргументы, мог отказаться от своей точки зрения. Не упускал возможности приобщить подающего надежды молодого врача к научной работе, не забывая подчеркнуть, что, кроме науки, существуют живопись, театр, музыка. Был уверен, что чтение художественной литературы помогает научному творчеству. Всегда четко и ясно излагал свои мысли, считал, что замысел любой научной работы можно объяснить просто и доступно.

Во все периоды жизни О. С. Мишареву, человеку необычайно широкого творческого диапазона и высокой работоспособности, было свойственно юношеское любопытство к жизни, заражавшее его исследовательским куражом. Он обладал качествами творца — долготерпением, усердием, способностью неустанной борьбы с трудностями. Молодой азарт всякий раз охватывал его в научных начинаниях. Богатый жизненный опыт и качества мыслителя позволяли нестандартно смотреть на события, глубоко анализировать факты, замечать то, чем нужно дорожить каждый день. Будучи цельной натурой, профессор О. С. Мишарев стремился к обобщениям, в его научных трудах всегда просматривался междисциплинарный подход, глубина, оригинальность и свежесть мысли.

Существуют люди, во всем следующие чьим-то указанием, — «вечные ученики». Он был лидером, принимающим решения и берущим ответственность на себя. Всегда думал прежде всего о деле. Говорил неторопливо и внятно, чувствовалось, что он уверен в себе, будучи превыше людских славословий и порицаний. Со временем стал мягче, снисходительнее к другим и строже к себе. Собственным приме-



Профессора О. С. Мишарев и Г. А. Баиров

ром показывал насколько самоотверженно можно работать. На его пути нередко встречались преграды, но он никогда не падал духом. У него были определенные правила, которые помогали достигать поставленной цели:

- принимай жизнь такой, какая она есть;
- дело не в том, чего мы ждем от жизни, а в том, что она ждет от нас;
- поднимай планку своих устремлений как можно выше, даже если цель останется недостижимой, все равно окажешься к ней ближе;
- не трогай проблему, пока проблема не трогает тебя;
- во всех удачах благодари обстоятельства, а в неудачах вини себя;
- верь в силу случая, но помни: случай приходит к тому, кто делает все возможное, чтобы он пришел;
- любые мелочи исполняй столь же тщательно, как самое большое дело, и самое большое дело — с тем же спокойствием, что и самое незначительное;
- не позволяй страсти и инстинктам управлять тобой;
- живи без зависти, ненависти и злобы — они крадут удачу, забирают здоровье и приближают старость;
- оптимизм — лучшее лекарство от стресса, грусти и тоски;
- не начинай новую жизнь — это самообман, улучшай свою старую жизнь, но делай это постепенно;
- каждый имеет достаточно сил, чтобы достойно прожить жизнь. Все разговоры о том, какое сейчас трудное время, — всего лишь хитроумный способ оправдать свое бездействие;

• жизнь своеобразна и неповторима, не будь «как все», не уничтожай себя.

Думая об изобилии и глубине мыслей Олега Северьяновича, сожалеешь, что не все удалось сохранить в памяти. Вот лишь некоторые размышления профессора.

### **О научной работе**

Говоря об эффективности научной работы, первостепенное значение обычно придают непрерывной исследовательской деятельности. Между тем работа «запоем» вредна, она истощает творческие силы. Важно, чтобы всегда оставалось время учиться, читать, а главное — обдумывать свою работу.

История науки свидетельствует — эрудиция не всегда является основной чертой ученого, главное — воображение, оригинальное мышление, смелость суждений. Среди энциклопедистов, как правило, не было сделавших великое открытие или радикально изменивших представление о какой-либо научной проблеме. Емкость и производительность ума не находятся в прямом соотношении, избыток информации, вероятно, притормаживает творческую активность.

### **Об искусстве**

Художественный вкус не может формироваться на посредственном, только на избранном и самом лучшем, тогда будет мерило и для всего остального. Польза, которую мы извлекаем из произведений великих мастеров, многообразна. Благодаря им яснее понимаешь гармонию окружающего мира, но главное — лучше познаешь свой внутренний мир. Темп жизни возрастает, люди становятся прагматиками, оценивающими все, что их окружает с точки зрения вложений и прибыли. Любуясь произведением искусства, материальной выгоды не получишь, произведения искусства — это особый мир, дверь в который всегда открыта. Это духовные знания, способные вести к постижению высоких нравственных истин.

### **О времени**

Никогда ни о чем не жалеете. Сказанные слова произнесены, поступки уже сделаны. Сколько ни жалеешь, ничего не изменишь. Упущенные возможности не повторяются. Самое болезненное и при этом самое незаметное — это потерянное время. Казалось бы, время ничего не значит, но, когда оглядываешься, понимаешь — пролетел целый год, который не вернуть, не прожить так, как следует, и потратить на что-то важ-

ное. Жизнь — это выбор, который мы делаем каждый день и нужно ценить каждую минуту. Мы скупы на собственность и деньги, но мало думаем о том, сколько времени тратим впустую, а это единственное, в чем нужно быть самым жестоким скрягой. Каждое утро, проснувшись, подумай: «Сегодня мне повезло — я проснулся, я жив, у меня есть эта драгоценная человеческая жизнь и я не стану тратить ее впустую».

### **О смысле жизни**

Универсального смысла жизни не существует. Так ставить вопрос все равно, что спросить у гроссмейстера: «Какой шахматный ход в мире самый лучший?». «Жизнь — ничто, жизнь — это возможность что-то сделать» — в этом принципе Ф. К. Геббеля ответ на вопрос о смысле жизни. У каждого свое призвание, конкретное предназначение в жизни. Хотя смысл жизни каждого уникален, существуют универсальные ценности, которые делают ее осмысленной. Это любимые и близкие люди, творчество, вдохновенный труд. Но каким бы ни был смысл жизни, главное — это позиция, которую мы занимаем по отношению к своей судьбе, особенно когда находимся во власти обстоятельств. Не всегда можно их изменить, но каждый волен занять достойную позицию по отношению к самой тяжелой ситуации, открыть во всем глубокий смысл и великую пользу для собственной души.

Человек, ограничивающий свои потребности инстинктами, отсекает путь к смыслу жизни, к счастью и собственному развитию. Смысл жизни — это компас, который позволяет избрать верное направление приложения усилий. Интуитивным инструментом, позволяющим приблизиться к верному выбору смысла жизни, является совесть. Прислушиваясь к голосу совести, человек реализует смысл жизни, который в свою очередь способен дать большую высокую цель. Если цель избрана верно, стремление к ней принесет ощущение полноты и осмысленности каждой минуты бытия. Одно из главных препятствий на пути к определению смысла жизни — бегство от откровенного диалога с самим собой. Активную «помощь» в этом оказывает бесполезная информация, которая каждый день гигантским потоком обрушивается на нас.

### **О счастье**

Стремление к счастью само по себе не может быть смыслом существования человека.

Жизнь подобна путешествию, где счастье — не конечная цель, а сам путь, сопутствующий продукт правильно организованной деятельности, эффект преданности большому делу или результат любви и верности другому человеку. Тот, кто отчаянно стремится к счастью, своим рвением отрезает дорогу к нему. Каждое утро мы получаем в подарок новый день, но забываем об этом и наполняем свою жизнь ненужными разговорами, неинтересными людьми, неважными делами. Кажется, что счастье — где-то там, впереди, и только в конце жизни приходит озарение, что счастье окружало нас ежедневно, только в суете мы его не замечали. Не откладывайте жизнь на потом, творите, пробуйте новое, смело говорите то, что думаете. Это и есть секрет счастья.

### О старости

Старение — настолько необычный процесс, что в это трудно поверить. В собственных глазах мы молоды, ум все еще остается живым, и лишь встречая ровесников, как в зеркале видишь, что с нами сделало время. Старость уносит силы, отнимает удовольствия молодости, но настоящее зло старости — одиночество и безразличие души. Один за другим уходят родственники, друзья и заменить эти потери нельзя. Мы боремся с жизнью, думаем — вот получим квартиру, новую должность, купим машину и будем счастливы, а запомнится другое — молодые родители, уютные вечера с семьей, радостные моменты с дорогими и близкими людьми, памятные встречи с друзьями.

В молодости важно собственное благополучие, позже — радость и комфорт близких.

За чертой старости мир виден таким, каков он есть без иллюзий. Душа освобождается от искусственных покровов, нет нужды кому-то нравиться, можно быть самим собой, говорить, что думаешь о том, что чувствуешь. Время борьбы прошло, еще есть здоровье, жизненный опыт, знаешь, чего хочешь и чего стоишь. Дорога по жизни избрана, не теряешь время на ее поиски, сомнения и блуждания. Можно заняться любимым делом. Еще интереснее жить тому, кого волнует красота природы, искусство, литература, музыка. Если амбиции удовлетворены, жизнь в старости протекает спокойнее, а страх смерти можно преодолеть верой и философией. Старость — это не ад, над входом в который начертано «Оставь надежду всяк сюда входящий». Искусство стареть — вести себя так, чтобы для последующего поколения быть опорой, а не соперником и камнем преткновения. Худший способ стареть — пытаться удержать то, что нельзя вернуть.

В последний год жизни, вероятно, что-то предчувствуя, Олег Северьянович говорил: «Буду стараться приносить посильную пользу, пока не настанет роковой час, которого жду без малодушного уныния, помня о том, что самый постыдный вид сострадания — это жалость к самому себе». Он всегда много работал, иногда целые ночи напролет проводил за книгой или рукописью и напряженный труд не прошел бесследно. Профессор О. С. Мишарев заснул вечным сном 31 мая 1996 г.

---

#### 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 01.03.2022. Тираж 1060 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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