

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)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
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)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
С. А. КРАСНЫЙ	

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Л. Н. КЕДА	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Е. Н. КРОТКОВА	И. О. СТОМА
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

№ 1(910)/2023

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)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	D. L. PINEVICH
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)	A. G. CHUCHALIN (Russia)
S. A. KRASNY	

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Содержание

От редакции

Забывтое искусство врачевания 4

Клиническая медицина

Воронко Н. В., Дмитриев В. В. Особенности свертывания крови у детей с онкогематологическими заболеваниями при инфекции COVID-19 5

Лекции и обзоры

Бут-Гусаим Г. В., Воробей А. В. Синдром компрессии чревного ствола: современные аспекты этиологии, диагностики и хирургического лечения 14

Никитченко Д. Ю., Девялтовская М. Г. Механизмы апоптоза в повреждении головного мозга у детей 28

Случаи из практики

Пономарев В. В., Мазго Н. В., Кононенко В. Ю., Беляков А. Г. Концентрический склероз Бало 38

Крастелева И.М., Миронов Л.Л., Дьякова Т.А., Анисимова А.В., Жуковская А.Н., Ткач Н.Н., Кривенок Д.В., Нагорная Т.Н., Мизуло В.З. Галактоземия у новорожденных: диагностика, клинические проявления и лечение . 43

Медицинское право

Мороз В. П. Реализация принципа автономии в отношении пациента, находящегося в состоянии конца жизни 50

Школа молодого ученого

Селье Г. Как писать? 62

Медицина Беларуси в лицах

Варанько К. Д. 28 снежня — 100 гадоў з дня нараджэння І. П. Антонова (1922—2015), вучонага-неўрапатолога, акадэміка НАН Беларусі 69

Срочные публикации

Емельянцева Т. А., Смычек В. Б. Методика медико-социальной экспертизы детей с психическими и поведенческими расстройствами 71

Contents

3

Editorial note

Forgotten art of healing 4

Clinical medicine

Voronko N. V., Dmitriev V. V. Features of blood coagulation of children with oncohematological diseases during COVID-19 infection

Lectures and reviews

But-Husaim H. V., Varabei A. V. Celiac artery compression syndrome: current aspects of etiology, diagnostic and surgical treatment

Nikitchanka D. Y., Devyaltovskaya M. G. Mechanism of apoptosis in brain damage in children

Cases From Practice

Ponomarev V. V., Mazgo N. V., Kononenko V. Yu., Belyakov A. G. Concentric sclerosis Balo

Krastsialiova I. M., Mironau L. L., Dzyakava T. A., Anisimava A. V., Zhukouskaya A. N., Tkach N. N., Krivionak D. V., Nahornaia T. N., Mizula V. Z. Galactosemia in newborn: diagnosis, clinical manifestations and treatment

Medical Law

Moroz V. P. Implementation of the principle of autonomy with respect to the patient in the end-of-life situation

The School of Young Scientist

Selye H. How to write?

The Medicine of Belarus in Persons

Varan'ko K. D. 28 december — 100 years since the birth of I. P. Antonov, neuropathologist, academician of National Academy of Sciences of Belarus

Urgent Publications

Yemelyantsava T. A., Smychek V. B. Methods of medical and social examination of children with mental and behavioral disorders

ЗАБЫТОЕ ИСКУССТВО ВРАЧЕВАНИЯ

Дорогие коллеги!

Поведение врача у постели больного издавна определяли заповеди «пойми», «помоги» и «не вреди». Сформулированные в незапамятные времена эти главные постулаты врачевания сегодня не вызывают душевного отклика у пользователей Интернета, хотя каждый из них втайне надеется на родительскую заботливость и участие своего доктора. Никакие упреки и даже проклятия, которыми осыпали врачей, а то и медицину в целом, вряд ли сумеют подорвать наивную веру в милосердного доктора, умеющего исцелять всевозможные недуги души и тела.

Относительно медленное по сравнению с другими отраслями естествознания развитие биологических дисциплин породило спор, в какую сферу деятельности включать медицину? Воспринимать как науку или относить к особому виду искусства? Сторонники последнего направления восторженно описывали необыкновенную филигранность врачебного наблюдения, логическую стройность обследования пациента, изящество диагностических умозаключений и блестящие терапевтические достижения прославленных целителей прошлого. Приверженцы естественнонаучной ориентации утверждали, что скоро медицина превратится в такую же науку как физика или даже математика, а течение болезни можно будет прогнозировать с помощью специально выведенных формул.

В этой дискуссии не учитывалось одно важное обстоятельство – медицина никогда не была самостоятельной научной дисциплиной, зато регулярно заимствовала идеи, открытия и целые концепции у других наук – биологии, физиологии, биохимии. Искусство диагностики было вполне естественным для универсально образованных докторов в те безмятежные времена, когда воспитание и подготовка врачей носили традиционно индивидуальный характер, а врачеванием не пытались руководить чиновники, озабоченные преимущественно рентабельностью лечебных предприятий. Стараясь примирить обе точки зрения, один из основателей экспериментальной медицины К. Бернар (1813–1878) предложил рассматривать медицину «с практической точки зрения как искусство или ремесло, с теоретической точки зрения – как естественную науку». В этом случае полемика о месте, занимаемом медициной, теряет актуальность и творческую деятельность врача у постели больного следует трактовать как искусство врачевания.

К сожалению тем, кто будет жить в недалеком будущем, не доведется встретить докторов, напоминающих легендарных целителей прошлого. Место врачей, прославленных А. П. Чеховым, А. Ф. Кони, Ж. Дюамелем, А. Сент-Экзюпери займут инженеры человеческих тел с подразделением на технологов-кардиологов, технологов-пульмонологов и далее по всему спектру медицинских специальностей. Не исключено, что будущих узких специалистов назовут сантехниками или мастерами по ремонту того или иного органа, а сами больницы – станциями техобслуживания пациентов. Между тем врач-профессионал, не умеющий тратить на первую беседу и первый осмотр пациента меньше одного часа, по-прежнему нужен каждому пациенту.

Консервативная по своей природе медицина долго производила впечатление бастиона гуманистического мировоззрения, но никакая цитадель не способна выдержать многолетнюю осаду. Нереально и незачем пытаться установить точную дату, когда медицину захватили коммерсанты в доспехах из статистики с компьютерами наперевес. Можно лишь констатировать – настало время крушения прежней медицины, а ее несомненную дегуманизацию рассматривать как неизбежную расплату за бездуховность и конформизм. Лишенную милосердия нынешнюю медицину больше не занимают вопросы этического характера. Как, например, уберечь врача от произвола администрации или предохранить пациента от самовластия врача. Искусство врачевания, производившее столь неизгладимое впечатление в прошлом, становится невостребованным, а будущее сомнительным. Случайно уцелевшие его фрагменты обречены, скорее всего, на долгое катакомбное существование, если только их не утопят в бурных канцелярских и финансовых потоках (В. Д. Тополянский).

Сегодня крайне важно не допустить обезчеловечивания медицины. Глобальные вызовы, встающие перед обществом, предполагают приоритет человеколюбия – гуманизм и утверждение духовности. Образ врача, к которому стремится обратиться за помощью каждый пациент, сформулировал американский кардиолог лауреат Нобелевской премии Б. Лаун (1921–2021): «Это врач, которому пациент хочет рассказать о своих проблемах, и который не будет подвергать его процедурным пыткам. Для которого пациент не является статистическим показателем, и который не будет рекомендовать лечение опасное для жизни, но возможное для ее продления. Который не преувеличивает последствий легких заболеваний и который не пугает серьезными болезнями. И главное – товарищ, чья забота о больном вызвана желанием выполнить свой долг и оправдать ни с чем несравнимую честь своей профессии».

С уважением,
профессор



Ю. К. Абеев



Н. В. ВОРОНКО, В. В. ДМИТРИЕВ

ОСОБЕННОСТИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить изменение свертывания крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластозами.

Материал и методы. Представлены клинико-лабораторные данные 33 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (медиана — 7 лет) с инфекцией COVID-19, осложнившей лечение онкогематологического заболевания. На момент выявления инфекции выделены 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 16 пациентов с бессимптомной (3) и легкой (13) формами инфекции COVID-19; во 2-ю — 7 пациентов с нетяжелой пневмонией, подтвержденной рентгенологически, без респираторного дистресс-синдрома и без дыхательной недостаточности; в 3-ю — 10 пациентов с тяжелой пневмонией, подтвержденной рентгенологически, с дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки.

Результаты. Повышение активности фактора VIII у пациентов 1-й и 2-й групп коррелировало с увеличением активности ($G=0,772$; $p=0,0001$) и содержания ($G=0,511$; $p=0,031$) фактора Виллебранда. У пациентов 3-й группы активность фактора VIII составила 198,0 [155,0—347,0] %, активность фактора Виллебранда — 220,0 [16,05—326,0] %, они превышали значения соответствующих показателей у детей 1-й группы (130,9 [98,0—147,8] %; $p=0,026$ и 174,0 [108,0—226,0] %; $p=0,053$). Контролируемая ингибиторами активация свертывания крови у пациентов 3-й группы сопровождалась тенденцией к снижению активности антитромбина III до 89,0 [55,0—118,0] % ($p=0,045$), протеина С — до 61,0 [26,0—88,0] % ($p=0,093$), протеина S — до 80,0 [52,0—97,0] % ($p=0,0544$) по сравнению с пациентами 1-й и контрольной групп ($p<0,05$). Впоследствии катетер-ассоциированный тромбоз осложнил лечение 2 пациентов из 3-й группы. На момент выявления тромбоза активность фактора VIII превышала 250 %, активность протеина S была менее 50 %. Соотношение активности фактора VIII к активности протеина S составило 3,1 [2,7—3,5] и было наибольшим.

К 180-м суткам после регистрации инфекции COVID-19 исследуемые показатели свертывания крови все еще не достигли показателей нормы. Активность фактора VIII у пациентов 1-й группы составила 112 [89—197] %, 2-й группы — 127 [90—154] % и превышала показатели пациентов контрольной группы (87,0 [60,0—154,0] %). Аналогично сохранялось увеличение антигена фактора Виллебранда у пациентов 1-й (107 [87—158] %) и 3-й (113 [78—128] %) групп по сравнению с контрольной (92 [87,0—105,0] %).

Заключение. Выявленные изменения активности фактора VIII, содержания и активности фактора Виллебранда у детей с гемобластозами можно рассматривать как маркер тяжести перенесенной инфекции COVID-19. Неконтролируемый из-за снижения активности протеина S рост активности фактора VIII более чем в 2,5 раза можно рассматривать как показание для антикоагулянтной профилактики тромбоза магистральных сосудов.

Ключевые слова: гемобластозы, инфекция COVID-19, свертывание крови, дети.

Objective. To study changes in blood coagulation during COVID-19 infection complicated treatment of children with hemoblastoses.

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 33 patients aged 2 to 18 years (median — 7 years) with COVID-19 infection, which complicated the treatment of oncohematological disease, are presented. Three groups of patients were identified at the time of detection of the infection. The first group included 16 patients with asymptomatic (3) and mild (13) forms of COVID-19 infection. The second group — 7 patients of moderate severity (non-severe pneumonia with radiographically confirmed without RDS and without respiratory failure). The third group — 10 patients with severe pneumonia confirmed by X-ray and respiratory failure requiring respiratory support.

Results. An increase in the activity of factor VIII in patients of the first and second groups correlated with an increase in the activity ($G=0.772$; $p=0.0001$) and the content ($G=0.511$; $p=0.031$) of von Willebrand factor. In patients of the third group the activity of factor VIII was 198.0 [155.0—347.0] % and the activity of von Willebrand factor was 220.0 [16.05—326.0] % exceeded the values of the corresponding indicators (130.9 [98.0—147.8] % ($p=0.026$) and 174.0 [108.0—226.0] % ($p=0.053$) in children of the first group. The activation of coagulation controlled by inhibitors was accompanied by a trend towards a decrease in the activity of antithrombin III to 89.0 [55.0—118.0] % ($p=0.045$), protein C to 61.0 [26.0—88.0] % ($p=0.093$) and protein S up to 80.0 [52.0—97.0] % ($p=0.0544$) compared with patients of the first group and controls ($p<0.05$). Subsequently catheter-associated thrombosis complicated the treatment of 2 patients of the third group. At the time of detection of thrombosis factor VIII activity exceeded 250 %, and protein S activity was less than 50 %. The ratio of factor VIII activity to protein S activity was 3.1 [2.7—3.5] and it was the highest.

By the 180th day after the registration of COVID-19 infection the studied blood coagulation parameters still did not reach the normal values. The activity of factor VIII in patients of group 1 was 112 [89—197] % and group 2 was 127 [90—154] % and exceeded indicators of the control group (87.0 [60.0—154.0] %). Similarly the increase in the von Willebrand factor antigen in patients of group 1 was 107 [87—158] % and group 3 was 113 [78—128] % compared with the control (92 [87.0—105.0] %).

Conclusion. *The revealed changes in the activity of factor VIII, the content and activity of the von Willebrand factor in children with hemoblastoses can be considered as a marker of the severity of the COVID-19 infection. Uncontrolled, due to a decrease in the activity of protein S, an increase in the activity of factor VIII, more than 2.5 times, can be considered as indications for anticoagulant prevention of thrombosis of the great vessels.*

Key words: *hemoblastoses, COVID-19 infection, blood coagulation, children.*

HEALTHCARE. 2023; 1: 5—13.

FEATURES OF BLOOD COAGULATION OF CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES DURING COVID-19 INFECTION

N. V. Voronko, V. V. Dmitriev

Инфекция COVID-19 — потенциально тяжелая острая респираторная патология, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в легкой форме острой респираторной вирусной инфекции, так и в тяжелой форме с клиникой полиорганной недостаточности. Исследования показали, что в дебюте заболевания у большинства пациентов регистрируют гиперкоагуляционное состояние, по мере прогрессии полиорганной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и сепсиса развивается коагулопатия [1, 2].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется повышением в крови концентрации D-димера, а также продуктов деградации фибриногена и фибрина, что отражает, с одной стороны, интенсивность фибринообразования, а с другой — повышенный фибринолиз [4]. Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, снижение активности антитромбина III и числа тромбоцитов при COVID-19 регистрируют реже, чем при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), развивающемся при бактериальном сепсисе, или коагулопатии на фоне синдрома активации макрофагов [5]. Остается неясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [3].

Авторы публикаций указывают на высокую частоту тромбоэмболических событий (31—47 %) у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, несмотря на применение стандартных профилактических доз антикоагулянтов [6, 7]. Наряду с тромбозом магистральных сосудов патоморфологические исследования выявили повреждение эндотелиальных кле-

ток и диффузный тромбоз микрососудов, свидетельствующий о тромботической микроангиопатии, что объясняло острое начало полиорганной недостаточности [8, 9] и стремительный респираторный дистресс-синдром.

В условиях пандемии клиницистам для лечения пациентов с COVID-19 нужны простые диагностические критерии, которые позволяют установить COVID-19-ассоциированную коагулопатию и исходя из этого определить тактику лечения. Течение инфекционного процесса у пациентов онкогематологического профиля младше 18 лет не изучено, что заставляет искать новые подходы к диагностике и коррекции нарушений свертывания.

Целью исследования явилось изучение изменения свертывания крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластомами.

Материал и методы

В исследование включены 33 ребенка (20 (61 %) мальчиков, 13 (39 %) девочек) в возрасте от 2 до 18 лет (медиана — 7 лет), находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» с октября 2020 г. по июнь 2022 г.

Доказанная инфекция COVID-19, осложнившая лечение детей со злокачественными новообразованиями, стала основанием для включения в исследование 11 пациентов с ОЛЛ (L1 — 3 ребенка, L2 — 8 детей) и 7 пациентов с ОМЛ (ОМЛ₁ — 3 ребенка, ОМЛ₄ — 1, ОМЛ₅ — 1, ОМЛ₇ — 1 ребенок, с ювенильным миелолейкозом — 1), первичным иммунодефицитом — 1, неходжкинской лимфомой — 5, лимфомой Ходжкина — 2, нейфробластомой — 2, другими солидными опухолями — 8. Показания для обследования пациентов: эпидемиологический

анамнез (близкое общение с инфицированным или контактом первого уровня), появление катаральных явлений, повышение температуры более 37 °С, нарушение внешнего дыхания. Инфекция COVID-19 была доказана методом ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок) у всех 33 пациентов, включенных в исследование. Пациенты с ОЛЛ имели позитивный тест на этапе индукции у 3 детей, на этапе консолидации — у 8. Все пациенты с ОЛЛ накануне COVID-19 принимали глюкокортикостероиды. Среди пациентов с ОМЛ позитивный ПЦР-тест на этапе активной полихимиотерапии имел 1 пациент, на этапе менее 360 сут после проведения ТГСК — 4, после окончания специфической терапии — 2 пациента. Пациенты с лимфомой и солидными опухолями показали позитивный результат ПЦР-теста на различных этапах химиотерапии. На время доказанной инфекции COVID-19 химиотерапию основного заболевания останавливали.

Учитывая различную нозологию основного заболевания, различия в протоколах и этапах лечения, различную степень цитопении на момент выявления инфекционного осложнения у детей с гемобластозами среди обследован-

ных выделены 3 группы в зависимости от тяжести состояния пациентов на момент выявления инфекции. В 1-ю группу вошли 16 пациентов: 3 (9,0 %) — с бессимптомной и 13 (39,4 %) — с легкой формой инфекции COVID-19. 2-ю группу составили 7 (21,3 %) пациентов со средней степенью тяжести заболевания (нетяжелая пневмония с поражением нижних дыхательных путей, подтвержденная рентгенологически без респираторного дистресс-синдрома, без дыхательной недостаточности). В 3-ю группу вошли 10 (30,3 %) пациентов с лихорадочно-интоксикационным синдромом, выраженной слабостью, тяжелой пневмонией, подтвержденной рентгенологически, и дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки.

Степень тяжести COVID-19 устанавливали согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.01.2022 № 36 [10].

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Оценка клинического состояния в день подтверждения позитивной реакции ПЦР включала общий анализ крови (абсолютное количество лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина,

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (легкая)	2-я группа (нетяжелая)	3-я группа (тяжелая)
Мальчики	10 (62,5 %)	4 (57,1 %)	6 (60 %)
Девочки	6 (37,5 %)	3 (42,9 %)	4 (40 %)
Возраст, лет	9,0 [3,0—18,0]	12,0 [4,0—12,0]	11,0 [5,0—22,0]
Нозология:			
острые лейкозы	10 (62,0 %)	3 (43,0 %)	5 (50 %)
лимфомы и солидные опухоли	4 (25,0 %)	2 (28,5 %)	1 (10,0 %)
другие гематологические заболевания	2 (12,5 %)	2 (28,5 %)	4 (40,0 %)
Пневмония:			
есть	0 (0 %)	6 (85,7 %)	9 (90,0 %)
нет	16 (100 %)	1 (14,3 %)	1 (10,0 %)
Насыщение крови кислородом, %	>95 [98,0—100,0]	94,0 [92,0—98,0]	96,0 [82,0—98,0]
Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, %	21*	21*	37,5 [25,0—70,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,0 [1,2—8,7]	4,7 [0,28—9,7]	2,4 [0,4—28,0]
Нейтрофилы, %	41,0 [4,0—64,5]	61,8 [50,0—66,4]	56,0 [49—79]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	1,8 [0,4—3,5]	3,8 [0,9—6,8]	0,6 [0,1—4,4]
Моноциты, %	13 [5,0—30,0]	10,8 [6,0—37,7]	6,0 [2,2—29]
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,49 [0,35—1,7]	1,09 [0,09—2,7]	0,2 [0,1—0,6]
Наличие ЦВК	0	5 (71,4 %)	10 (100 %)
С-реактивный белок, 10 ⁻³ г/л	0,4 [0,28—3,9]	1,29 [0,22—10,0]	0,7 [0,2—19,6]
Наличие лихорадки	4 (25 %)	5 (71,4 %)	10 (100 %)
Длительность лихорадки, сут	4 [3—6]	6 [1—12]	9 [4—14]

*Содержание кислорода при дыхании атмосферным воздухом.

лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов), биохимические показатели крови (билирубин общий, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, ЛДГ, С-реактивный белок).

Тяжесть состояния пациентов 1-й и 2-й групп была преимущественно обусловлена токсичностью проводимой терапии, тяжестью основного заболевания. Во 2-й группе 4 пациента на момент диагностики COVID-19 получали полихимиотерапию, 3 — имели уровень лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (min $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$), у 4 пациентов содержание нейтрофилов составило менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Все пациенты 1-й и 2-й групп после стабилизации состояния и отрицательных ПЦР-тестов на COVID-19 продолжили химиотерапию в соответствии с протоколом лечения основного заболевания. Тяжесть состояния пациентов 3-й группы была обусловлена цитопеническим синдромом, токсичностью проводимой специфической терапии, основным заболеванием. Содержание лейкоцитов в крови у 7 пациентов было менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (min $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$), у 5 пациентов количество нейтрофилов составило менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Проявления синдрома системного воспалительного ответа на инфекцию выявлены у 3 пациентов данной группы (лихорадка более 38°C , число дыханий (ЧД) превышало возрастную норму в 2 раза, содержание ИЛ-2 превышало верхнюю границу референтного интервала нормы в 5—7 раз).

Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет, плановое обследование которых проведено в порядке прохождения ежегодного медосмотра перед началом учебного года.

Исследование свертывания крови включало: регистрацию активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) по Саен (1968), протромбинового времени (ПВ) по Quick (1935) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса (ПК) и международного нормализованного отношения (МНО) с учетом чувствительности тромбопластина, тромбоинного времени по Biggs, Macfarlane (1962), определение содержания плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином, выполнение качественной реакции на присутствие растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с использованием стандартного набора F. S. TEST фирмы Stago, количественное определение ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме крови по тесту

агглютинации с латексом набором PDF PLASMA фирмы Stago, количественное определение D-димеров по тесту агглютинации с латексом (J. Soria и соавт., 1983) набором D-Dimer kit фирмы Instrumentation Laboratory (IL). Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII. Иммунотурбидиметрическим методом определяли содержание и активность фактора Виллебранда. Регистрацию структурных и хронометрических показателей выполняли автоматическими коагулометрами ACL-9000 (IL) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы IL. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых детей аналогичного возраста. В качестве величины показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений, представленные в публикации M. Andreu и соавт. (1992). Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60.

Учитывая различную нозологию основного заболевания, различия в протоколах и этапах лечения, влияние предшествовавшей химиотерапии на свертывание крови на начальном этапе оценивали коагуляционный статус пациентов на момент дебюта инфекции COVID-19. Для определения длительности сохранения выявленных изменений свертывания крови оценивали данные коагулограммы в выделенных группах пациентов через 90 и 180 сут после постановки диагноза инфекции COVID-19.

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версии 6.0, 12.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10-й и 90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах определяли по двустороннему критерию U Манна — Уитни. Взаимосвязь

анализируемых признаков оценивали с помощью непараметрического критерия G (γ). При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты большинства хронометрических тестов, выполненных в день подтверждения инфекции COVID-19, в анализируемых группах соответствовали этапам лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и мало отличались от контрольной группы (табл. 2). У пациентов 1-й группы выявлены признаки ускоренного тромбинообразования, на что косвенно указывало повышение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) до 5,3 [1,0—7,0] мкг/мл по сравнению с контрольной группой 2,5 [1,5—5,5] мкг/мл ($p=0,032$; U-test). Активность естественных антикоагулянтов антитромбина III, протеина С и протеина S незначительно отличалась от контрольной группы ($p < 0,1$). Сочетанное повышение активности фактора VIII, активности и содержания фактора Виллебранда косвенно отражало участие сосудистой стенки в формировании гиперкоагуляционных изменений. Соотношение активности фактора VIII к активности протеина S составило 2,0 [1,0—2,1]. Повышение D-димеров до 0,72 [0,19—5,5] мкг/мл и ПДФ до 5,3 [1,0—7,0] мкг/мл по сравнению с контрольной группой (0,07 [0,05—0,15] мкг/мл ($p=0,001$) и 1,7 [1,4—12,0] мкг/мл ($p=0,0023$) соответственно) указывало на активацию плазминовой системы.

Значения большинства показателей свертывания крови у пациентов 2-й группы были такими же, как и у пациентов 1-й группы. Повышение активности фактора VIII у пациентов 1-й и 2-й групп коррелировало с увеличением активности ($G=0,772$; $p=0,0001$) и содержания ($G=0,511$; $p=0,031$) фактора Виллебранда. Рост активности фактора VIII сопровождался изменением активности протеина S ($G=0,521$; $p=0,039$), что указывало на контролируемую ингибиторами активацию свертывания крови. Впоследствии ни один из пациентов 1-й или 2-й группы не получал антикоагулянтной профилактики тромбозов; ни у одного из пациентов этих групп тромбоз не возник. Соотношение активности фактора VIII к активности протеина S (1,35 [1,2—1,6]) у пациентов 2-й группы ($p=0,06$) не отличалось от такового у пациентов 1-й группы (2,0 [1,0—2,1]).

Наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов 3-й группы. Активность фактора и активность фактора Виллебранда превышали значения соответствующих показателей у детей 1-й и контрольной групп ($p=0,053$). Повышение активности фактора VIII коррелировало с изменением антитромбина III ($G=0,64$; $p=0,025$) и активности протеина S (0,645; $p=0,021$). Контролируемая ингибиторами активация свертывания крови у пациентов 3-й группы сопровождалась тенденцией к снижению активности антитромбина III до 89,0 [55,0—118,0] % ($p=0,045$), протеина С — до 61,0 [26,0—88,0] % ($p=0,093$), протеина S — до 80,0 [52,0—97,0] % ($p=0,0544$) по сравнению с пациентами 1-й и контрольной групп ($p < 0,05$). Соотношение активности фактора VIII к активности протеина S (1,7 [1,52—2,0]) не отличалось от такового у детей 1-й группы 2,0 [1,0—2,1]; $p=0,51$). Зарегистрировано наиболее высокое содержание РФМК (3,4 [2,37—36,9]) мкг/мл, D-димеров (1,35 [0,78—12,8]) мкг/мл и ПДФ (3,5 [0,78—31,9]) мкг/мл по сравнению с пациентами 1-й и контрольной групп. Учитывая тромбоцитопению (45,0 [4,0—97,0] · 10⁹/л), ни один из пациентов 3-й группы не получал антикоагулянты с целью профилактики венозной тромбоземболии. Впоследствии у 2 пациентов 3-й группы был выявлен катетер-ассоциированный илеофemorальный тромбоз. На момент выявления тромбоза активность фактора VIII превышала 250 %, а активность протеина S была менее 50 %. Соотношение активности фактора VIII к активности протеина S (3,1 [2,7—3,5]) было наибольшим. Наличие тромбоза определило показания для назначения низкомолекулярного гепарина в дозах, адаптированных к тромбоцитопении. Динамическое наблюдение за пациентами позволило зарегистрировать изменения свертывания, сохранившиеся у реконвалесцентов инфекции COVID-19. На 90-е сутки от момента постановки диагноза отмечено сохранение практически всех изменений, присутствовавших в дебюте заболевания. Сохранялось значимое увеличение активности VIII фактора (209,89 [163—307,8] % и 215 [176—356] %) у пациентов 1-й и 3-й групп соответственно. Содержание фактора Виллебранда у пациентов 1 группы — 219 [190,1—289] % ($p=0,0012$), 2-й группы — 138 [110—149] % ($p=0,0002$), 3-й группы — 125 [98—136] %, а также активность фактора Виллебранда у пациентов всех групп превышала значения контроля — 92 [87,0—105,0] % и 89,0 [42,0—162,0] %.

Показатели свертывания крови у пациентов с гемобластозами в дебюте выявления инфекции COVID-19

Показатель	Степень тяжести инфекции COVID-19			Контрольная группа
	легкая (1-я группа)	средняя (2-я группа)	тяжелая (3-я группа)	
АПТВ, с	0,98 [0,88—1,18] p ₁₋₂ =0,624	0,99 [0,76—1,3] p ₂₋₃ =0,252	0,85 [0,76—1,1]* p ₃₋₁ =0,036	1,0 [0,96—1,2]
Активность факторов протромбинового комплекса, %	91,0 [78,0—110,0]* p ₁₋₂ =0,222	86,0 [57,0—106,0] p ₂₋₃ =0,837	83,0 [73,0—120,0] p ₃₋₁ =0,275	81,0 [73,0—88,0]
Фибриноген крови, коагулируемый тромбином, г/л	3,7 [2,4—4,7] p ₁₋₂ =0,921	3,5 [1,1—6,9]* p ₂₋₃ =0,071	2,4 [1,1—3,8]* p ₃₋₁ =0,011	3,6 [3,1—3,9]
Активность фактора VIII, %	130,9 [98,0—147,8]* p ₁₋₂ =0,638	149,5 [75,0—178,0]* p ₂₋₃ =0,148	198,5 [155,0—347,0]* p ₃₋₁ =0,026	87,0 [60,0—154,0]
Фактор Виллебранда (Ag vWF), %	154,0 [129,0—178,8]* p ₁₋₂ =0,876	155,0 [132,0—170,0]* p ₂₋₃ =0,431	163,0 [131,0—175,0]* p ₃₋₁ =0,620	92,0 [87,0—105,0]
Активность фактора Виллебранда (vWF:RCo), %	174,0 [108,0—226,0]* p ₁₋₂ =0,755	180,0 [110,0—193,0]* p ₂₋₃ =0,073	220,0 [160,05—326,0]* p ₃₋₁ =0,053	89,0 [42,0—162,0]
D-димер, мкг/мл	0,72 [0,19—5,5]* p ₁₋₂ =0,727	0,84 [0,22—2,2]* p ₂₋₃ =0,375	1,35 [0,78—12,8] * p ₃₋₁ =0,046	0,07 [0,05—0,15]
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	1,7 [1,4—12,0] p ₁₋₂ =0,145	3,8 [2,0—4,3] p ₂₋₃ =0,624	3,5 [0,78—31,9]* p ₃₋₁ =0,092	1,5 [0,5—4,5]
РФМК, мкг/мл	5,3 [1,0—7,0]* p ₁₋₂ =0,792	5,5 [1,8—6,3] p ₂₋₃ =0,095	3,4 [2,37—36,9]* p ₃₋₁ =0,029	2,5 [1,5—5,5]
Антитромбин III, %	116,0 [96,0—139,0] p ₁₋₂ =0,133	98,5 [65—110]* p ₂₋₃ =0,874	89,0 [55,0—118,0]* p ₃₋₁ =0,045	114,0 [103,0—117,0]
Протеин С, %	103,0 [53,0—118,0] p ₁₋₂ =0,278	66,5 [59,0—69,0]* p ₂₋₃ =0,254	61,0 [26,0—88,0]* p ₃₋₁ =0,093	88,0 [73,0—99,0]
Протеин S, %	69,0 [58,0—137,0] p ₁₋₂ =0,631	63,0 [59,0—91,0] p ₂₋₃ =0,437	80,0 [52,0—97,0] p ₃₋₁ =0,943	121,0 [117,0—127,0]
Тромбоциты крови, 10 ⁹ /л	201,0 [30,0—427,0]* p ₁₋₂ =0,671	67,0 [44,0—90,0]* p ₂₋₃ =0,141	45,0 [4,0—57,0]* p ₃₋₁ =0,053	288,0 [219,0—395,0]

Примечание: * — достоверность различия с контрольной группой (p<0,05; двусторонний U-test); p₁₋₂; p₂₋₃; p₃₋₁ — достоверность различия между группами (двусторонний U-test).

Содержание D-димеров у пациентов 1-й группы (0,17 [0,07—1,2] мкг/мл), 2-й группы (0,1 [0,05—0,4] мкг/мл) и 3-й группы (2,9 [1,8—6,9] мкг/мл) сохранялось повышенным относительно контроля — 0,07 [0,05—0,15] мкг/мл. У пациентов 1-й и 2-й групп сохранялось увеличение РФМК (3,3 [1,0—3,8] мкг/мл и 4,5 [1,7—13,2] мкг/мл соответственно) по сравнению с контролем — 2,5 [1,5—5,5].

К 180-му дню после регистрации COVID-19 инфекции исследуемые показатели свертывания крови все еще не достигли показателей нормы. Активность фактора VIII у пациентов 1-й группы (112 [89—197] %) и 2-й группы (127 [90—154]) превышала контроль — 87,0 [60,0—154,0]. Аналогично сохранялось увеличение антигена фактора Виллебранда у пациентов 1-й группы (107 [87—158] %) и 3-й группы (113

[78—128] %) по сравнению с контролем — 92 [87,0—105,0] %. Содержание D-димеров, РФМК приближалось к значениям в контрольной группе.

По мнению исследователей, в остром периоде инфекции COVID-19 для не онкогематологических пациентов характерно незначительное увеличение протромбинового времени, фибриногена и тромбоцитопения на фоне повышения D-димеров [11]. Метаанализ 9 исследований показал значимое снижение числа тромбоцитов периферической крови при тяжелом клиническом течении SARS-CoV-2; тромбоцитопения коррелировала с увеличением летальности при COVID-19. Среди 10 обследованных пациентов с тяжелой формой COVID-19-инфекции, осложнившей лечение пациентов с гемобластозами, 4 (40 %) накануне регистрации положительного ПЦР теста на COVID-19 имели содержание

тромбоцитов в крови менее $30 \cdot 10^9$. Следует особо отметить, что выраженность тромбоцитопении была связана преимущественно с основным заболеванием или проводимой химиотерапией, а не с тяжестью COVID-19 инфекции.

Особенностью пациентов с гемобластозами [11] является невозможность достоверно оценить влияние COVID-19 инфекции на ключевые показатели свертывания (АПТВ, ПВ, фибриноген). У обследованных пациентов изначально присутствовали коагуляционные сдвиги вследствие патогенетических механизмов основного заболевания либо на фоне применения ряда противоопухолевых лекарственных средств. У детей с легкой или бессимптомной формой инфекции, осложнившей основное заболевание, выявлены изменения (снижение активности факторов протромбинового комплекса, гипофибриногенемия, тромбоцитопения), свойственные преимущественно для гемобластоза на фоне специфической химиотерапии.

Средняя концентрация фибриногена у людей, инфицированных SARS-CoV-2, обычно колеблется в пределах верхней границы нормы, что, скорее всего, связано с продолжающимся воспалительным процессом в организме [12]. Также и повышение D-димеров у пациентов отражает не столько процесс тромбообразования в магистральных сосудах, сколько реакцию воспаления на повреждение сосудистой стенки в системе микроциркуляции, внесосудистое распространение жидкой части крови, отложение агрегатов клеток крови, формирование фибриновых микротромбов и активацию плазминовой системы. У пациентов с COVID-19, не имевших гематологических заболеваний, были диагностированы не только очевидные симптоматические тромбозы глубоких и центральных сосудов (вены, легочная артерия, сердце, сосуды головного мозга, почек, печени), но и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно доказать морфологически довольно сложно. F. Martin-Moro и соавт. [12] предположили, что при COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности. За все время наблюдения нами было зарегистрировано 2 случая симптоматического тромбоза крупных сосудов у пациентов детского возраста,

перенесших COVID-19 инфекцию в течение 18 последних месяцев. В то же время полиорганная недостаточность сопутствовала всем пациентам 3-й группы с гемобластозами, у которых из-за прогрессии инфекционных осложнений вынужденно приостановили специфическую химиотерапию.

По последним данным [13], наиболее значимым показателем степени повреждения сосудистой стенки является увеличение активности фактора Виллебранда на фоне повышения активности фактора VIII. Это представляет угрозу тромботических осложнений, в основном сосудов легких. По мнению В. Потапенко и соавт., поражение альвеол вызывает местная воспалительная реакция, которая сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов [14]. Активация моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилов (вторичный гемофагоцитарный синдром) в совокупности приводит к увеличению площади повреждения, в том числе эндотелиальных клеток мелких кровеносных сосудов легких, которые теряют свои естественные антикоагулянтные свойства.

На фоне повышения активности факторов свертывания и факторов повреждения сосудистой стенки нами выявлено относительное повышение активности естественных антикоагулянтов (АТЗ, протеины С и S). При бессимптомной и легкой формах заболевания это обеспечивало противотромботическую защиту пациента, особенно на фоне тромбоцитопении [15]. Поэтому ни один из наших пациентов с легкой или бессимптомной формой COVID-19 не получал антикоагулянты. Пациенты 3-й группы также не получали антикоагулянты с целью профилактики тромбозов. Впоследствии тромбоз возник у 2 пациентов с тяжелой формой COVID-19-инфекции. В обоих случаях на момент выявления тромбоза активность фактора VIII, превышавшая 200 %, превалировала над активностью протеина S, снизившейся до 50 %. Активность фактора VIII превышала активность протеина S более, чем в 2,5 раза.

Анализ результатов исследования позволяет высказать предположение о возможности рассматривать изменение активности фактора VIII, содержания и активности фактора Виллебранда у детей с гемобластозами в качестве маркера перенесенной COVID-19-инфекции. Кроме того, выявленные особенности свертывания крови позволяют не назначать рутинную

антикоагулянтную профилактику тромбозов пациентам в возрасте до 18 лет с бессимптомной, легкой или средней степенью тяжести инфекции COVID-19, осложнившей течение гемобластоза, особенно в состоянии тромбоцитопении. Однако у пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 неконтролируемый из-за снижения активности протеина S рост активности фактора VIII более чем в 2,5 раза можно рассматривать как показания для антикоагулянтной профилактики тромбоза магистральных сосудов. Возможность предупреждения микротромбоза на уровне капиллярного кровотока с использованием антикоагулянтов требует дальнейшего уточнения и доказательства эффективности.

Таким образом, в данном исследовании показано, что инфекция COVID-19 чаще была выявлена у пациентов с острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозами, доминирующими в структуре детских гемобластозов. Большая часть пациентов переносила инфекцию в бессимптомной и легкой форме. У детей с легкой или бессимптомной формой инфекции, осложнившей основное заболевание, выявлены изменения свертывания крови, свойственные для гемобластоза на фоне специфической химиотерапии. Тяжесть состояния пациентов преимущественно определялась наличием цитопенического синдрома, синдрома системного воспалительного ответа, токсичностью проводимой полихимиотерапии. Увеличение активности фактора Виллебранда и фактора VIII, а также активности естественных антикоагулянтов у большинства пациентов сохраняются на протяжении как минимум 180 сут после перенесенной инфекции. Подход к назначению антикоагулянтной профилактики у пациентов онкогематологического профиля должен быть индивидуальным. Неконтролируемое из-за снижения активности протеина S повышение активности фактора VIII более чем в 2,5 раза можно рассматривать как показания для антикоагулянтной профилактики тромбоза магистральных сосудов.

Контактная информация:

Воронко Наталья Владимировна — врач-гематолог. РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н. Сл. тел. +375 17 287-10-32.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. Д., Н. В. В.
Сбор и обработка материала: Н. В. В.
Написание текста: Н. В. В.

Редактирование текста: В. В. Д.

Конфликты интересов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844—7.
2. Forrester S., Booz G., Sigmund C. et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 1627—1738.
3. Zhang Y., Xiao M., Shulan S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): e38.
4. Iba T., Levy J. H., Levi M. et al. Coagulopathy in COVID-19. *JTH.* 2020; 18(9): 2103—9. doi: 10.1111/jth.14975.
5. Iba T., Levy J. H., Warkentin T. E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *JTH.* 2019; 17: 1989—94. doi: 10.1111/jth.14578.
6. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1995—2002.
7. Franchini M., Marano G., Cruciani M. et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl.)*. 2020; 18: 357—63.
8. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950—73.
9. Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L. et al. Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575.
10. Об утверждении рекомендаций (временных) об особенностях оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с инфекцией COVID-19: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.01.2022 № 36.
11. Садыкова Д. И., Анохин В. А., Зуатдинов А. И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 198—203. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203.
12. Martin-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(1): 16—20.
13. Burcu Belen-Apak F., Sarialioglu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020. doi: 10.1007/s11239-20-02129-0.
14. Потапенко В., Климович А., Первакова М. Вторичный гемофагоцитарный синдром взрослых. Анализ 91 пациента. *Онкогематология.* 2020; 15(4): 52—64.
15. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145—8.

REFERENCES

1. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients

with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844—7.

2. Forrester S., Booz G., Sigmund C. et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 1627—1738.

3. Zhang Y., Xiao M., Shulan S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): e38.

4. Iba T., Levy J. H., Levi M. et al. Coagulopathy in COVID-19. *JTH.* 2020; 18(9): 2103—9. doi: 10.1111/jth.14975.

5. Iba T., Levy J. H., Warkentin T. E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *JTH.* 2019; 17: 1989—94. doi: 10.1111/jth.14578.

6. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1995—2002.

7. Franchini M., Marano G., Cruciani M. et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl.)*. 2020; 18: 3 57—63.

8. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950—73.

9. Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L. et al. Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575.

10. On the approval of (temporary) recommendations on the specifics of providing medical care to patients under the age of 18 with COVID-19 infection: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus ot 14.01.2022 № 36. [(in Russian)]

11. Sadykova D. I., Anohin V. A., Ziatdinov A. I. i dr. New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(5): 198—203. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203. [(in Russian)]

12. Martin-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(1): 16—20.

13. Burcu Belen-Apak F., Sarialioglu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020. doi: 10.1007/s11 239-020-02 129-0.

14. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. *Onkologematologiya.* 2020; 15(4): 52—64. [(in Russian)]

15. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145—8.

Поступила 19.07.2022.

Принята к печати 28.10.2022.



Г. В. БУТ-ГУСАИМ, А. В. ВОРОБЕЙ

СИНДРОМ КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТВОЛА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Синдром компрессии чревного ствола как вариант изолированного окклюзионно-стенотического поражения чревного ствола возникает вследствие прямого экстравазального сдавления артерии и нервной ткани чревного сплетения окружающими структурами диафрагмы и приводит к развитию абдоминальной боли нейрогенного и ишемического генеза, а также сопровождается клинической картиной, подобной для хронической мезентериальной ишемии. В настоящее время в мировой практике окончательно не сформировано единое мнение о патогенезе данного заболевания, а также не разработаны стандартизированные алгоритмы диагностики и хирургического лечения. Приведены систематизированные данные литературы о современных аспектах этиологии, диагностики и хирургическом лечении синдрома компрессии чревного ствола.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола, абдоминальная боль, компьютерная томография, ультразвуковое ангиосканирование, декомпрессия чревного ствола.

Celiac artery compression syndrome as a variant of isolated occlusive and stenotic lesion of the celiac trunk occurs due to the direct extra vascular compression of the artery and its surrounding celiac plexus by the diaphragm. It causes the development of neurogenic and ischemic abdominal pain and has a clinical features similar to the chronic mesenteric ischemia. Currently in world practice a single opinion has not been finally formed about the pathogenesis of this syndrome and standardized diagnostic and surgical treatment algorithms have not been developed as well. There is systematized literature data about current aspects of etiology, diagnosis and surgical treatment of celiac artery compression syndrome in this article.

Key words: celiac artery compression syndrome, abdominal pain, computer tomography, vascular sonography, celiac artery decompression.

HEALTHCARE. 2023; 1: 14—27.

CELIAC ARTERY COMPRESSION SYNDROME: CURRENT ASPECTS OF ETIOLOGY, DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT

H. V. But-Husaim, A. V. Varabei

Чревный ствол (ЧС) совместно с верхней и нижней брыжеечными артериями на основании особенностей онтогенеза, вариативности анатомии и относительно общего бассейна кровоснабжения объединены в единую группу мезентериальных артерий (МА) [1—3]. Наиболее частая причина изолированного окклюзионно-стенотического поражения ЧС — это врожденная экстравазальная компрессия [2—14]. Р. Т. Harjola в 1963 г. первым сообщил о лечении пациента с экстравазальной компрессией ЧС и клинической картиной *angina abdominalis* и предложил термин «*celiac axis syndrome*» (синдром чревного ствола) [15]. J. D. Dunbar и соавт. в 1965 г. подробно описали серию наблюдений пациентов с абдоминальной болью вследствие сдавления ЧС и чревного нервного сплетения (ЧНС) срединной дугообразной связкой диафрагмы (СДС), используя термин «*ligamentum arcuatum syndrome*» (синдром ду-

гообразной связки) [16]. В настоящее время для описания экстравазальной компрессии ЧС наиболее часто встречается общий термин «*celiac artery compression syndrome*» (синдром компрессии чревного ствола — СКЧС) или более узкий по смыслу — «*median arcuate ligament syndrome*» (синдром срединной дугообразной связи). Эпонимический термин «синдром Данбара» (более корректно *Harjola — Marable — Dunbar syndrome*) применяется значительно реже. В МКБ-10 и МКБ-11 для кодирования экстравазальной компрессии введены коды I77.4 и BD52.5 соответственно [2, 3, 16—18]. Несмотря на значительные успехи в развитии медицины в различных областях, большое количество специалистов, занимающихся патологией органов пищеварения или сосудистой хирургией, недостаточно осведомлены о данной патологии. В нашей стране не разработан единый диагностический алгоритм, в клинической

практике не определены объективные критерии отбора к хирургическому лечению и сама хирургическая тактика при СКЧС. В мировой практике этот синдром обсуждается с позиции патогенеза, который до сих пор остается не до конца выясненным, и с позиции клинической эффективности разных методов лечения [2, 3, 6, 7, 18, 19].

Анатомия ЧС и околочревной зоны была описана в XVIII в., задолго до появления понимания ее клинического значения и описания связи между элементами диафрагмы, собственно артерией и окружающих ее нервных сплетений [5, 17]. Диафрагма является куполообразно выгнутой сухожильно-мышечной пластинкой, часть которой состоит из сухожильных ножек. Медиальные ножки, края которых спереди соединяются сухожильной дугой, и поясничная часть позвоночного столба ограничивают аортальное отверстие диафрагмы, через которое проходит аорта с лежащим позади нее грудным лимфатическим протоком. СДС позволяет сохранить просвет отверстия при сокращении диафрагмы и перекидывается через аорту спереди над устьем ЧС [9, 20]. ЧС входит в переднюю группу висцеральных ветвей брюшной аорты и является короткой, от 2 до 50 мм (в среднем — $18,3 \pm 6,5$ мм), но широкой, от 3 до 13 мм (в среднем — $7,4 \pm 1,2$ мм), артерией. Наиболее часто ЧС отходит почти под прямым углом ($\leq 90^\circ$) от передней поверхности аорты несколько слева, на уровне межпозвоночного

диска между $T_{n_{XI}}$ и L_1 позвонками или на уровне верхней трети L_1 поясничного позвонка [16, 20—22]. ЧС окружают элементы ЧНС и отдельные группы лимфатических узлов. Крупное непарное ЧНС образовано ветвями симпатических стволов совместно со спланхическими нервами, элементами блуждающих нервов и многочисленными ветвями спинномозговых узлов (C_{VII} — L_{II} сегментов). ЧНС в виде нескольких (1—5) крупных узлов лежит на передней полуокружности аорты и окружает начальный сегмент ЧС. Раздражение ЧНС вызывает вазоконстрикцию, а его пересечение — дилатацию МА [23—25].

Этиология. Наиболее вероятной причиной СКЧС является анатомический вариант отхождения или положения ЧС (высокое расположение устья) с низким расположением структур диафрагмы (СДС и медиальные ножки диафрагмы) с вовлечением в процесс нервных тканей чревного сплетения, окружающих ЧС (рис. 1) [3, 18, 26].

Ряд авторов относят СКЧС к эмбрионально-обусловленной вариантной анатомии с аутосомно-доминантным типом наследования, и некоторые современные данные показывают, что изменения мезентериального кровотока или болевой синдром могут проявляться с первых лет жизни ребенка [4, 8, 10—12].

Эпидемиология. СКЧС преобладает у пациентов до 30—50 лет, чаще у молодых

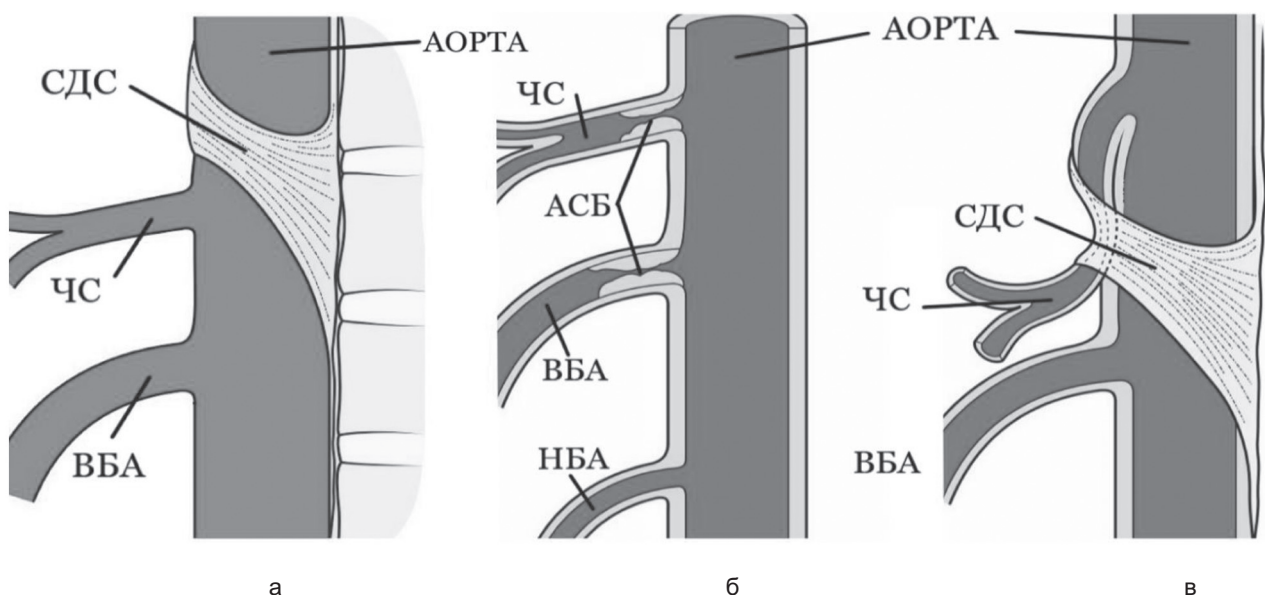


Рис. 1. Схема экстравазальной компрессии ЧС СДС и отличие изолированного СКЧС от внутрисосудистого поражения: ВБА — верхняя брыжеечная артерия; НБА — нижняя брыжеечная артерия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; а — вариант нормы; б — атеросклеротический стеноз; в — сдавление ЧС СДС

женщин (в 4 раза чаще, чем у мужчин) худого (долихоморфного) телосложения [3, 10, 18]. Истинное распространение СКЧС в популяции достоверно неизвестно. В систематическом обзоре С. S. Roseborough и соавт. от 12 до 49 % пациентов в разных популяционных группах имели бессимптомную экстравазальную компрессию ЧС (настолько низкое расположение СДС, что при выдохе она сдавливала ЧС) [27]. Инструментально такое состояние обнаруживается у 3,4—7,3 % бессимптомных пациентов, которым выполняют визуализацию по другим причинам [3, 18, 24, 27]. Обычно гемодинамически значимая компрессия возникает при глубоком выдохе и наклонах, кровотоков в это время компенсируется по коллатеральным путям. Степень компрессии становится наибольшей при максимальном выдохе. Сама по себе СДС может быть выражена как плотная соединительнотканная структура или быть тонкой пленкой, поэтому внешняя компрессия ЧС довольно частая, но в большинстве случаев бессимптомная находка [1, 2, 6, 8, 10, 24, 28]. По данным R. Aschenbach и соавт., менее 24 % пациентов с экстравазальной компрессией ЧС имели абдоминальные симптомы [10]. Выраженная постоянная компрессия даже на вдохе сохраняется у 1 % пациентов [3, 8, 10].

Клинические проявления и патофизиология. Наиболее часто описываемые симптомы, характерные для хронической мезентериальной ишемии (ХМИ): постпрандиальная абдоминальная боль, снижение массы тела и нарушение пищевого поведения не являются высокоспецифичными для поражения ЧС, также присутствуют при ряде других заболеваний органов пищеварения [2, 3, 5, 6, 29, 30]. Патогномоничные знаки СКЧС до сих пор ясно и достоверно не обозначены, но в отличие от ХМИ при внутрисосудистых изменениях МА при СКЧС клиническая картина манифестирует в более молодом возрасте, имеет более яркое течение и ряд особенностей [2, 10, 12, 31, 32].

Болевой синдром отмечается не только после еды (70—100 % пациентов), но и после физической нагрузки (43—76 %), при наклонах верхней половины туловища или глубоком выдохе с задержкой дыхания, приведении колен к туловищу [18, 19, 24]. Болевой синдром обычно описывается как эпигастральная или мезогастральная нелокализованная острая, затем ноющая боль без напряжения передней брюш-

ной стенки или иррадиации, которая выявляется в течение 5—30 мин после начала приема пищи или в начале физической нагрузки, при изменении положения тела, и продолжается до 1—2 ч [2, 3, 8, 18]. Патогенез боли при СКЧС до конца не изучен и может иметь двойную ишемическую и нейрогенную природу [6, 24, 33]. В совокупности описано несколько механизмов болевого синдрома:

- депривация локального кровотока в ЧС с развитием прямой ишемии (подтверждается функциональными тестами);
- присоединение синдрома обкрадывания в органах-мишенях ВБА при нарушении кровотока в ЧС (подтверждается лучевыми методами);
- прямое сдавление структур ЧНС (подтверждается интраоперационно, данными компьютерной томографии и снижением боли при блокаде ЧНС) с формированием первичного болевого импульса за счет раздражения нервных волокон и провоцированием дополнительной симпатической вазоконстрикции МА с усугублением нарушения локального кровотока [2, 3, 5, 18, 23, 24, 26, 27, 31—34].

В отличие от синдрома «малых признаков» при злокачественных новообразованиях у пациентов с СКЧС сохраняется аппетит [2, 3]. С целью предупреждения болевого синдрома пациенты начинают избегать принятия пищи, что приводит к нарушению пищевого поведения, снижению массы тела (50—95 % пациентов), а также к развитию вторичного синдрома мальабсорбции из-за недостатка макроэлементов и витаминов. Мальабсорбция может приводить к диарее (19—61 % пациентов) и усугубляет течение гиповитаминоза. До 90 % пациентов адаптируются и компенсируют энергетические потребности частым приемом небольшого количества пищи (в англоязычной литературе такое пищевое поведение описывается как *small meal syndrome*), в более тяжелых случаях развивается ситофобия [2, 3, 5, 18].

Довольно специфичными являются невроvegetативные (нейроэмоциональные) проявления, связанные с болевым синдромом. Разными авторами описана связь между наличием локальных сужений и расширений ЧС и «ипохондрическими и истерическими характерами нервной системы», выделен отдельный астенический синдром и предположена зависимость клинических симптомов от нарушения иннервации вследствие

прямого воздействия на ткань ЧНС. В различных исследованиях до 74,5 % пациентов с СКЧС имели клинические проявления в виде нейровегетативного синдрома (головная боль, головокружение, нарушение внимания и памяти; сердцебиение и респираторный блок на высоте болевого синдрома и др.), до 57,1 % пациентов консультировались врачом-психиатром [3, 35, 36].

Диагностика. Хроническая боль в верхней части живота — одна из самых частых жалоб, встречается у 6—15 % населения различных популяций [37, 38]. СКЧС может быть заподозрен у молодого пациента (чаще женщины) с клинической триадой, характерной для ХМИ: постпрандиальная абдоминальная боль, снижение массы тела, нарушение пищевого поведения. Но так как данная клиническая картина неспецифична, то для верификации поражения необходима инструментальная диагностика, в основе которой находятся лучевые методы ангиовизуализации [3, 5, 39]. Лабораторный метод не имеет значения в диагностике СКЧС, так как в настоящее время нет надежных маркеров плазмы крови для оценки поражения МА, независимо от этиологии и клинического проявления. Возможные изменения клинико-лабораторных показателей являются неспецифичными и могут присутствовать при других нарушениях. Существуют отдельные публикации об использовании показателя I-FABP (*intestinal fatty acid binding protein*) плазмы крови и мочи как маркера острой ишемии, но в настоящее время нет клинических рекомендаций или достоверных научных данных для использования его в диагностике СКЧС [2, 3, 40, 41].

Начальным неинвазивным инструментальным методом диагностики СКЧС является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) ЧС. При его выполнении также возможно проведение скрининг-диагностики иных причин абдоминальной боли [2, 3, 13, 32, 39, 42—45]. J. V. Kaude и соавт. в 1981 г. и К. А. Jдгер и соавт. в 1984 г. одними из первых описали поражение ЧС при УЗИ, G. L. Moneta и соавт. в 1991 г. предложили первые ультразвуковые критерии стеноза МА [42, 46, 47]. При комплексном УЗДАС ЧС для получения детальной информации об анатомии сосуда используется 2D-режим, а для оценки гемодинамики — доплеровские методики (режимы цветового картирования и спектральной доплерографии). Характеристики кровотока в ЧС зависят от

фазы пищеварения, положения тела и физической активности пациента. Поэтому пациент обследуется натошак, в положении лежа, в различные фазы дыхания, а интерпретация скоростных показателей ЧС выполняется с учетом зависимости кровотока от дыхательного цикла (дыхательная проба). В норме на высоте полного выдоха в ЧС отмечается возрастание пульсовой скорости кровотока (ПСС) в среднем на $35,6 \pm 5,9$ % по сравнению с фазой глубокого вдоха [1, 2, 5, 13, 32, 42, 44, 45]. Средняя диагностическая точность УЗДАС ЧС при стенозе ≥ 70 % (по диаметру) составляет около 85 %. Чувствительность метода — 66—92,5 %, специфичность — 60—89 % [2, 3, 5]. Для повышения чувствительности УЗ-метода диагностики СКЧС был предложен ряд УЗ-знаков гемодинамически значимой экстравазальной компрессии ЧС:

- устье и проксимальный сегмент ЧС прижат к аорте и смещен книзу при изолированной компрессии СДС, с отклонением влево/вправо при компрессии ножкой диафрагмы;
- ЧС изогнут с углом изгиба более 50° или деформирован в виде крючка с наличием выемки или перегиба в краниальном направлении с постстенотической дилатацией;
- цветовой просвет ЧС локально сужен (≥ 70 %) с внутрисосудистым поражением менее 25 % или без такового;
- увеличение ПСС более чем 200 см/с и конечно-диастолической скорости (КДС) более 55 см/с при вдохе, с повышением ПСС более 70—75 % (350 см/с и более) и КДС до 100 % при глубоком выдохе, с появлением артефакта шума при усилении турбулентности;
- мезентериально-аортальное соотношение ПСС $\geq 3,0$ (в норме ≈ 1) и превышение диаметра общей печеночной артерии над диаметром селезеночной артерии со снижением ПСС в последней более 15 % (в норме ≈ 1), которые могут проявляться только при дыхательной пробе (на глубоком выдохе);
- наличие ретроградного кровотока в общей печеночной артерии через панкреатические коллатерали или наличие аневризм панкреатических аркад (наиболее часто является признаком критического стеноза или окклюзии ЧС) [1—3, 10, 13, 18, 42, 45, 48, 49].

При наличии объективных убедительных или сомнительных признаков СКЧС с нарушением локальной гемодинамики по данным УЗДАС

для верификации поражения и точного картирования коллатеральных анастомозов УЗ-метода недостаточно, поэтому необходимо использовать рентгеноконтрастные методы исследования [2, 3].

Рентгеноконтрастная цифровая субтракционная ангиография (РЦСА) — высокочувствительный лечебно-диагностический метод, который позволяет получить изображения сосудистого русла высокого качества и достоверно оценить коллатеральное кровообращение. При соблюдении протокола исследования чувствительность РЦСА составляет 99—100 % для обнаружения патологии ЧС [2, 42], но при рутинной целиакографии в неспециализированном центре чувствительность ниже — до 50 % [8]. Для специфической диагностики при подозрении на СКЧС исследование проводят с использованием дыхательной пробы (*breathing protocol*) в различные фазы дыхания с первичной оценкой при задержке дыхания на высоте неглубокого вдоха, затем в фазу глубокого выдоха, в прямой (переднезадней) и левой боковой 90° проекциях [3, 5, 18, 19, 48].

Мультиспиральная компьютерная томография с ангиоконтрастированием и 3D-реконструкцией (МСКТА) — неинвазивный высокоин-

формативный метод лучевой диагностики экспертного уровня, позволяющий достоверно оценить анатомию МА, наличие и степень сосудистых поражений, формирование коллатеральных путей кровоснабжения. Соблюдение технического протокола с учетом дыхательного цикла на задержке дыхания при выполнении МСКТА ЧС является фундаментальным для достижения качественного диагностического изображения. В этом случае чувствительность метода составляет 95—100 % и специфичность 94—100 % в диагностике СКЧС [1—3]. МСКТА и РЦСА семиотика экстравазальной компрессии ЧС имеет свои особенности и сходна с УЗ-знаками: устье ЧС не поражено или имеет гемодинамически незначимый стеноз без признаков внутрисосудистого поражения, затем конусоподобное постепенное сужение за счет эксцентрического компонента. Ход артерии близок к параллельному с аортой с последующим резким «крючкообразным» отклонением кпереди и незначительно кверху, с углом отклонения до 90°. На уровне отклонения определяется сужение просвета в переднезаднем направлении, дистальнее участка компрессии присутствует постстенотическое расширение (рис. 2) [3, 5, 7, 8, 11, 14, 21].

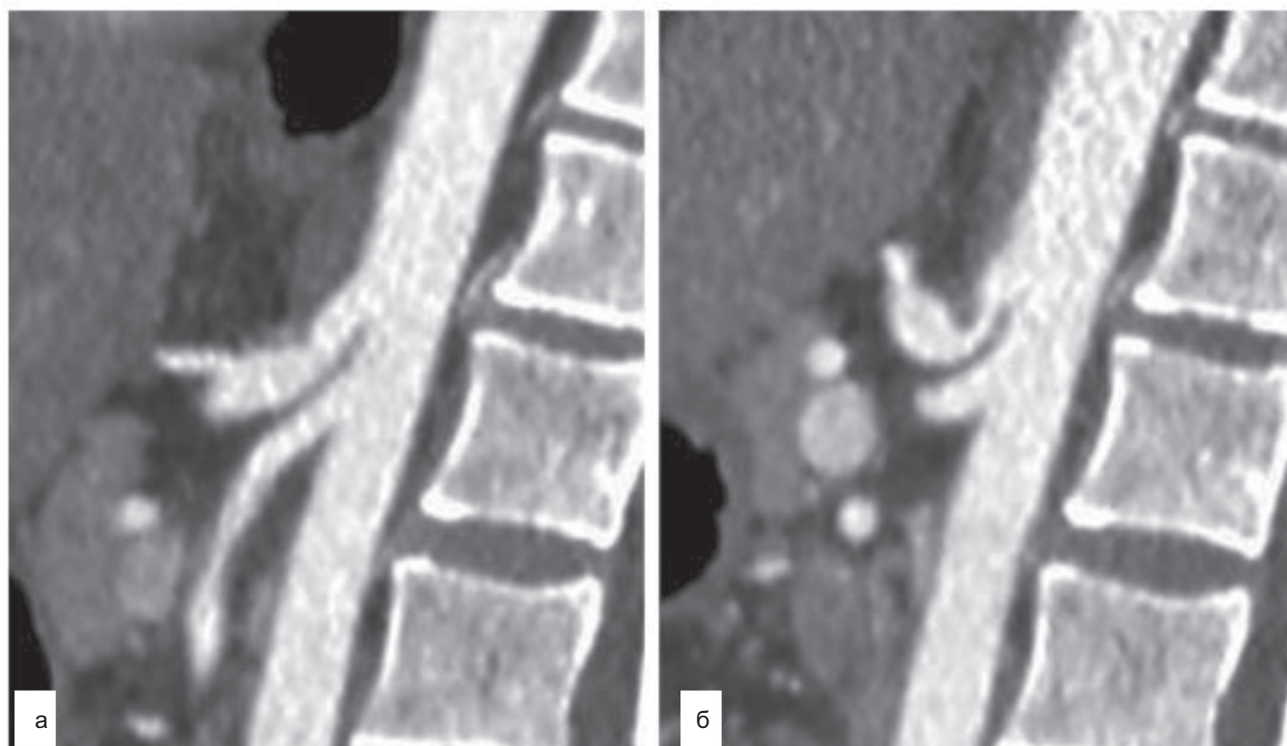


Рис. 2. МСКТА у пациента с СКЧС, сагиттальная проекция, артериальная фаза [50]:

а — исследование на вдохе (стеноз менее 50 %);

б — исследование на выдохе, крючковидная деформация ЧС с постстенотической дилатацией

Кроме вышеуказанных методов, в диагностике СКЧС также используют магнитно-резонансную томографию с ангиоусилением (МРА). Метод неинвазивный, его чувствительность и специфичность достигают 94—97 %. Главные преимущества МРА по сравнению с МСКТА — отсутствие ионизирующего излучения и возможность дополнительной оценки направления потока по артериям. По мнению R. Ashenbach и соавт., МРА является полноценной заменой рентгеноконтрастных методов для верификации диагноза СКЧС после УЗДАС у детей и подростков [3, 10].

В качестве методов дополнительной диагностики были предложены нагрузочные функциональные тесты (желудочная тонометрия, блокада ЧНС), которые могут помочь в диагностике СКЧС с атипичными проявлениями или функционально подтвердить данные сосудистой визуализации, а также могут использоваться для прогностической оценки эффективности лечения или в научных целях [2, 3, 30]. Метод желудочной тонометрии (нагрузочная или 24-часовая) основан на принципе несоответствия потребностей тканей к степени кровотока в слизистом и подслизистом слоях с оценкой напряжения газов в слизистой оболочке через измерение парциального давления углекислого газа ($P_t\text{CO}_2$) в просвете кишечной трубки. Для верификации локальной ишемии при поражении ЧС предложены следующие критерии:

- достоверное увеличение $P_t\text{CO}_2$ после нагрузки по сравнению с базальным уровнем;
- желудочно-артериальный градиент $P_t\text{CO}_2$ более 0,8 кПа (6 ммHg);
- уровень лактата крови менее 8 ммоль/л.

Данный метод имеет чувствительность 76—97 %, специфичность — 69—94 % [2, 3, 19, 30, 31, 39, 40, 51]. Блокаду ЧНС также можно использовать как провокационный тест, учитывая нейрогенный механизм боли при СКЧС. По данным Mayo Clinic, КТ-ассистированная блокада ЧНС с использованием локальных анестетиков в 59—83 % случаев позволяет временно купировать болевой синдром при доброкачественной патологии окологреивной зоны. В настоящее время достоверной доказательной базы по применению блокады ЧНС как лечебного метода при СКЧС нет, но ряд исследователей считают, что метод может иметь прогностическую роль при отборе пациентов на хирургическое лечение [18, 31, 33, 34, 50].

Хирургическое лечение. В медицинской практике до сих пор не выработан стандартизированный алгоритм диагностики, а также отбора на хирургическое лечение при СКЧС. Нет и окончательного мнения о наилучшем методе хирургического лечения СКЧС, но за последние два десятилетия в литературе опубликовано значительное количество отдельных серий наблюдений и лечения поражений ЧС. Большинство исследователей едины во мнении, что тщательно отобранные пациенты, которые имеют выраженный болевой синдром, нарушение пищевого поведения и верифицированную компрессию ЧС, выиграют от оперативного лечения и должны быть оперированы [3, 10, 19, 24, 31, 36, 52].

Цель хирургического лечения СКЧС — облегчение симптомов, повышение качества жизни, восстановление нормального веса и повышение общей выживаемости за счет предупреждения ишемии органов пищеварения [2, 3, 28, 52]. В настоящее время предложены следующие показания к хирургическому лечению СКЧС:

- симптомный СКЧС с абдоминальной болью, нарушением пищевого поведения или значимой мезентериальной ишемией [3, 18, 19, 24, 31, 33, 36, 53];
- СКЧС с гемодинамически значимым стенозом или окклюзией ЧС и развитием аневризм МА [2, 49, 54—56];
- СКЧС с гемодинамически значимым стенозом или окклюзией ЧС и необходимостью выполнения резекционных операций на органах верхнего этажа брюшной полости или трансплантации печени [1, 57—59].

Профилактическая реваскуляризация у пациентов с бессимптомной экстравазальной компрессией ЧС не выполняется, рекомендуется рутинное ежегодное наблюдение. Более ранние рекомендации выполнять превентивную декомпрессию ЧС при патогенетическом лечении рефрактерных ишемических язв желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время не актуальны [2, 3, 5].

Декомпрессия ЧС (ДЧС) — операция выбора при СКЧС [2, 3, 5, 13, 16, 18, 24, 26, 27, 46, 48, 52]. При СКЧС изолированная эндоваскулярная интервенция не должна применяться, первым этапом следует выбрать открытый метод хирургического лечения [2, 3, 18, 34]. В литературе описаны крайне плохие результаты ангиопластики со стентированием без предварительно

выполненной декомпрессии. Сохранение компрессии приводит к раннему рестенозу, затем к окклюзии вследствие деформации и перелома имплантата или миграции стента в более чем половине случаев [2, 3, 7, 26—28, 60].

Р. Т. Harjola в 1963 г. сообщил об исчезновении симптомов *angina abdominalis* после рассечения плотной нейроганглионарной ткани ЧНС, окружающего ЧС [15]. А. В. Покровский в 1962 г. первым в СССР выполнил декомпрессию ЧС с использованием ретроперитонеального доступа (торакофренолюмботомия в 9-м межреберье от задней подмышечной до параректальной линии). И. А. Давидовский и И. Н. Гришин в 1974 г. выполнили первую ДЧС в Беларуси [5]. В настоящее время в большинстве стран преимущественно используют трансабдоминальный доступ (срединная лапаротомия с доступом к ЧС через малый сальник либо с выполнением левой медиальной висцеральной ротации при необходимости сосудистой реконструкции), а также лапароскопический метод (рис. 3). После доступа в брюшную полость в бессосудистой зоне над аортой продольно рассекают печеночно-желудочную связку и вскрывают полость малого сальника. Выделение ЧС происходит ретроградным путем от его ветвей до устья либо антеградным путем от надчревной аорты до разделения на ветви. При выделении ЧС выполняют освобождение его от сдавливающих элементов. Одно из преимуществ доступа к ЧС через малый сальник — отсутствие необходимости полного пересе-

чения левой ножки диафрагмы, что снижает риск осложнений [2, 3, 5, 7, 18, 29, 34, 52, 61]. Ретроперитонеальный доступ используют значительно реже — при мультифокальном сочетанном поражении висцеральных ветвей аорты или после многих операций на брюшной полости со спаечным или фиброзным процессом [3, 61].

По нашему мнению, ДЧС должна включать не только ликвидацию сдавливающего компонента с артериолизом (лигаментотомия, круорография), но и «скелетизацию» передней поверхности аорты в области устья ЧС, всей артерии до разделения на ветви (трифуркации), а также десольяризацию (чревную ганглионэктомию) — рассечение и удаление гипертрофированных нервных тканей и фиброзных периневральных тканей ЧНС с целью предупреждения развития невром как причины рецидива абдоминальной боли. Данная позиция поддерживается и другими экспертами [10, 18, 27, 28, 31, 33, 52, 62]. Некоторые авторы считают, что «скелетизация» достоверно не влияет на клинический успех в отдаленном периоде, и рекомендуют после выполнения ДЧС выполнять реконструкцию ЧС [19, 24]. При ведении пациентов мультидисциплинарной командой и выполнении полного инструментального обследования ранний клинический успех после ДЧС достигают в 66,3—90 % случаев. До 80 % пациентов имеют стойкий клинический эффект, что может быть обусловлено недостаточно обоснованными показаниями к оперативному

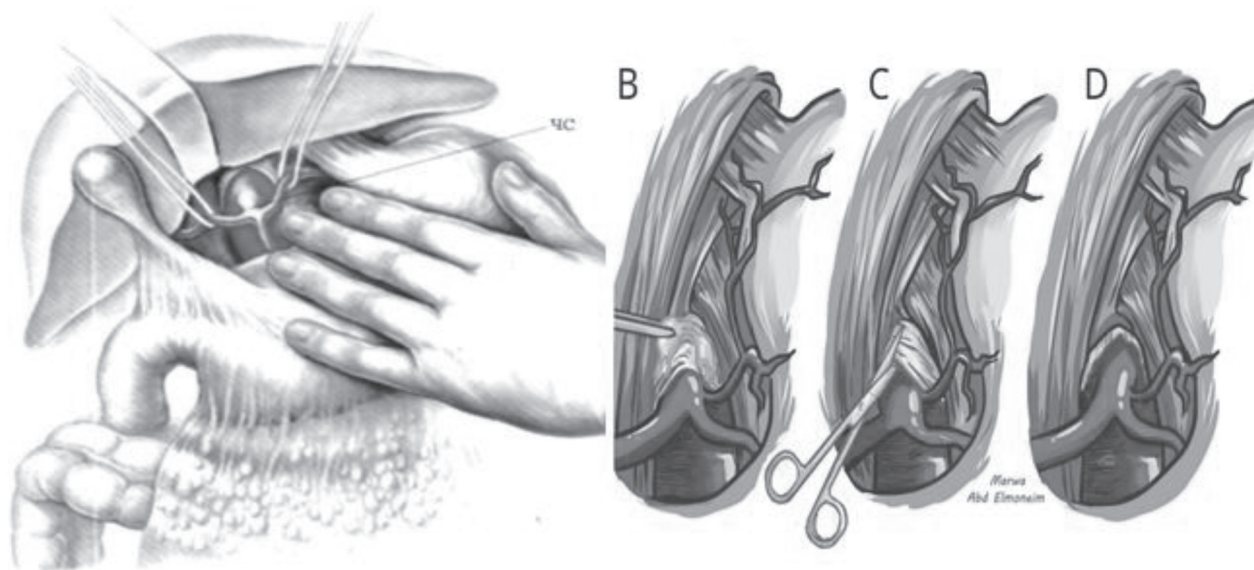


Рис. 3. Схема чрезбрюшинного доступа к ЧС и этапы (В—D) его декомпрессии с выполнением чречной ганглионэктомии [29, 62]

лечению, сопутствующими и присоединившимися заболеваниями с болевым синдромом, нервно-психическими нарушениями различного генеза, а также технически не полной ликвидацией экстравазальных факторов компрессии [3, 6, 10, 18, 24, 31, 36, 52, 53, 63, 64].

S. Roayaie и соавт. в 2000 г. первыми сообщили о лапароскопической ДЧС (ЛДЧС) [28]. Операцию ЛДЧС выполняют комбинированной операционной бригадой с участием эксперта в области миниинвазивной хирургии и ангиохирурга с навыками лапароскопии для обеспечения максимальной безопасности и эффективности. Например, среди клинических наблюдений наихудший профиль безопасности был показан G. S. Roseborough, где оператором был сосудистый хирург без должного опыта лапароскопической хирургии, и конверсия из-за кровотечения была выполнена у 4 (26,7 %) из 15 пациентов [27]. ЛДЧС выполняют по общей технологии лапароскопического метода с использованием косой оптики (30—45°) и ультразвуковых ножниц (Harmonic, Ethicon, США). Наиболее часто используют «обратное положение Trendelenburg» с установкой 5 троакаров. Точки установки троакаров отличаются у разных экспертов и могут меняться в зависимости от конституции пациента и предпочтений оператора [26—28, 31, 33, 36, 52, 53, 65].

Д. И. Василевский и соавт. предложили принципы успешной ЛДЧС:

- обязательное создание 3D-реконструкции при МСКТА и подробный анализ индивидуальной архитектоники ЧС и его ветвей;
- выполнение ЛДЧС с использованием ретроградного выделения ЧС от зоны деления к аорте;
- применение только ультразвукового инструментария для выделения сосудов;
- расположение рабочих инструментов максимально параллельно зоне поражения ЧС и его отхождения от аорты [64].

A. S. van Peterson и соавт. в 2009 г. представили клинические результаты выполнения ретроперитонеальной эндоскопической ДЧС [19]. Преимущества этих двух методов заключаются в меньшей операционной травме, более быстрой реабилитации, уменьшении послеоперационной боли и сроков госпитализации по сравнению с открытой ДЧС. Методы позволяют визуализировать ткани и сосудистую анатомию под увеличением и выполнить более аккурат-

ную диссекцию, что особенно актуально у детей [10, 18, 19, 28, 36, 64]. Эндоскопические методы достоверно снижают хирургическую травму, не влияя на общий технический результат. Однако они являются эффективными и безопасными только при типичной анатомии сосудов операционной зоны при верифицированном источнике компрессии ЧС и при отсутствии технических проблем, поэтому требуют тщательного отбора и предоперационного обследования пациентов. Также ЛДЧС и ретроперитонеальная ДЧС не позволяют полностью и безопасно выполнить артериолиз ЧС при выраженном перифокальном воспалении или плотных фиброзно-рубцовых тканях, ограничивают поля зрения, тактильно-сенсорное и трехмерное восприятие. Эти особенности, а также возможные манипуляционные ошибки при вариантной анатомии значительно повышают риск сосудистых повреждений с развитием кровотечения. Конверсии вследствие кровотечения при выполнении ЛДЧС наблюдаются в 0—26,7 % случаев [10, 18, 19, 24, 27, 31, 33, 36, 52, 53].

В литературе также описана роботизированная ДЧС (РДЧС). Данный метод лишен недостатков лапароскопического метода за счет наличия 2 камер и 3D программного обеспечения, увеличения и стабилизации изображения, функции ограничения чрезмерных движений и контроля микротремора, а также кистевого управления. При РДЧС можно выполнить артериолиз ЧС при выраженном перифокальном воспалении или плотных фиброзно-рубцовых тканях. Команда американских хирургов во главе с N. P. Jaik и соавт. в 2007 г. впервые выполнила ДЧС с помощью da Vinci Surgical System (США), но из-за дороговизны технологии такой метод лечения изучали только в крайне малых группах, в 2020 г. был опубликован суммарный опыт лечения 62 пациентов [66, 67]. В настоящее время нет доказательной базы об однозначном преимуществе одного из способов декомпрессии, но есть четкая тенденция к использованию миниинвазивного подхода (минилапаротомия с гибридной или этапной эндоваскулярной интервенцией, лапароскопическая или роботизированная хирургия) с ДЧС без рассечения ножек диафрагмы [3].

Контроль эффективности хирургического лечения. Периодическая компрессия ЧС обуславливает функциональный стеноз, но со временем и на фоне постоянной травматизации

в стенке артерии возникают вторичные рубцовые изменения, что переводит функциональный СКЧС в органический стеноз ЧС. В литературе описаны гистологические изменения в стенке ЧС при длительной экстравазальной компрессии: интимальная гиперплазия, пролиферация и гипертрофия эластических волокон, дезорганизация и истончение меди. Данные изменения являются причиной диссекции, тромбоза, окклюзии до инвазивного лечения или остаточного стеноза после изолированной ДЧС [4, 31]. После выполнения ДЧС в 17—26 % случаев сохраняется значимый стеноз из-за дегенеративных изменений его стенки [3, 24, 26]. В связи с этим при выполнении ОДЧС может быть оправдана одномоментная открытая реконструкция. Выбор способа открытой реконструкции зависит от анатомии и степени хирургического риска как самого оперативного пособия, так и со стороны пациента [1—3, 48, 61]. При наличии органического стеноза ЧС и выполнении ЛДЧС одномоментно выполнить реконструкцию артерии не представляется возможным, поэтому было предложено использовать интраоперационный эндоваскулярный контроль и при необходимости ангиопластику с имплантацией стента для ликвидации остаточного стеноза (более 30 % и градиента давления ≥ 10 ммHg). По мнению некоторых авторов, более оптимальным для выполнения контрольной РЦСА является срок от 48 ч после операции (время для оценки клинического эффекта) [2, 7, 18, 19, 24, 26, 27, 31, 36, 52].

Для оценки декомпрессии и гемодинамики без применения контрольной РЦСА предпочтительно использовать интраоперационное УЗДАС [42—44, 53, 61, 68]. При наличии оснащения метод применяют интраоперационно как при ОДЧС, так и при ЛДЧС. Для этого используют линейные датчики и многофункциональные торцевые эхосканеры с частотой 5—15 МГц [5, 28, 53, 68]. Согласно литературным данным использование интраоперационного УЗДАС позволило выявить технические проблемы в 8—55,6 % случаев. Некоторые авторы и вообще рекомендуют интраоперационное УЗДАС ЧС в качестве обязательного этапа операции при выполнении ДЧС [2, 3, 43, 44, 53, 61, 68].

УЗДАС также является эффективным скрининг-методом наблюдения за пациентом после ДЧС или эндоваскулярной интервенции. Ряд авторов рекомендуют контроль через 1, 3, 6, 12

мес и далее каждый год при наличии клинических показаний с оценкой направления кровотока и ПСС в ЧС, его ветвях и других МА [13, 27, 46, 69]. УЗ-критерии рестеноза после ДЧС, открытой реконструкции или эндоваскулярной реканализации в настоящее время окончательно не определены, но увеличение ПСС при нескольких исследованиях в динамике свидетельствует о прогрессировании рестеноза [3, 69]. Некоторые центры используют те же критерии, как и при оценке нативных артерий, но большинство исследователей считают, что прединтервенционные критерии стеноза ЧС не могут быть экстраполированы на данные постинтервенционного УЗДАС. Согласно их позиции достоверное и значимое увеличение ПСС (до 300—360 см/с и выше) и КДС (выше 50—100 см/с) по сравнению с ранним послеоперационным периодом коррелирует с уровнем стеноза (более 70 % по диаметру) с чувствительностью 32 % и специфичностью 100 % и является поводом для рентгеноконтрастного дообследования [2, 3, 13, 69]. В контексте первичного контроля с использованием МСКТА только в последних согласительных рекомендациях предлагается выполнить ангиовизуализацию в течение 30 сут после ДЧС для оценки результатов лечения и далее УЗДАС-контроль через 6, 12 мес и затем ежегодно [3].

Таким образом, СКЧС является изолированным окклюзионно-стенотическим поражением чревного ствола, возникающим вследствие прямого экстравазального сдавления артерии и нервной ткани чревного сплетения окружающими структурами диафрагмы, что приводит к развитию абдоминальной боли нейрогенного и ишемического генеза, сопровождается клинической картиной, подобной для ХМИ.

Значительные достижения в лучевой диагностике позволяют достоверно диагностировать окклюзионно-стенотическое поражение ЧС и верифицировать патологический субстрат до начала инвазивного лечения. Однако окончательный диагностический подход к СКЧС остается дискуссионным из-за отсутствия единства мнений и алгоритмов диагностики.

Декомпрессия ЧС является методом выбора в лечении СКЧС. С учетом развития сосудистой, рентгеноэндоваскулярной и эндоскопической хирургии правильный отбор пациентов и использование гибридного или этапного подхода позволяют достичь стойкого клинического

эффекта в большинстве случаев. Наилучший хирургический подход окончательно не определен из-за отсутствия единых критериев отбора пациентов на хирургическое лечение и критериев выбора метода хирургического лечения.

Для сравнительной оценки и оптимизации методов диагностики и хирургического лечения СКЧС в Республике Беларусь необходимы разработка единых алгоритмов, создание национального регистра пациентов с СКЧС и проведение проспективного исследования с учетом современных международных данных и технологических достижений.

Контактная информация:

Бут-Гусаим Глеб Викторович — аспирант кафедры хирургии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 17 265-22-13 (63).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. В. Б.-Г., А. В. В.

Сбор и обработка материала: Г. В. Б.-Г.

Написание текста: Г. В. Б.-Г.

Редактирование текста: Г. В. Б.-Г., А. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старостина Н. С. МСКТ ангиография для выявления aberrантных артерий и коллатералей целиако-мезентериального бассейна до и после операций на поджелудочной железе с резекцией магистральных артерий без их реконструкции: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. 131 с.
2. Bjorck M., Koelemay M., Acosta S. et al. Editor's choice — management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017; 53(4): 460—510.
3. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J. et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia — joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2020; 8(4): 371—95.
4. Bech F., Loesberg A., Rosenblum J. et al. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins. *J. Vasc. Surg.* 1994; 19(5): 934—38.
5. Абакумов М. М., Алиев М. М., Байков Б. В. и др. Клиническая ангиология: Руководство для врачей. Под ред. А. В. Покровского. Москва: Медицина; 2004. Т. 2. 888 с.
6. Mensink P. B., van Petersen A. S., Kolkman J. J. et al. Gastric exercise tonometry: the key investigation in patients with suspected celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44(2): 277—81.
7. Delis K. T., Glociczki P., Altuwajri M., McKusick M. A. Median arcuate ligament syndrome: open celiac artery reconstruction and ligament division after endovascular failure. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46(4): 799—802.
8. Ilica A. T., Kocaoglu M., Bilici A. et al. Median arcuate ligament syndrome: multidetector computed tomography findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2007; 31(5): 728—31.
9. Loukas M., Wartmann Ch. T., Tubbs R. S. et al. Morphologic variation of the diaphragmatic crura: a correlation with pathologic processes of the esophageal hiatus? *Folia Morphol.* 2008; 67(4): 273—9.
10. Aschenbach R., Basche S., Vogl T. J. Compression of the celiac trunk caused by median arcuate ligament in children and adolescent subjects: evaluation with contrast-enhanced MR angiography and comparison with Doppler US evaluation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22(4): 556—61.
11. Cardarelli-Leite L., Velloni F. G., Salvadori P. S. et al. Abdominal vascular syndromes: characteristic imaging findings. *Radiol. Bras.* 2016; 49(4): 257—63.
12. Андреев А. В., Краснов М. В. Комплексная диагностика компрессионного стеноза чревного ствола у детей. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27990>.
13. Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика патологии сосудов: практическое руководство для врачей. Минск: Альфа-книга; 2019. 688 с.
14. Gozzo C., Giambelluca D., Cannella R. et al. CT imaging findings of abdominopelvic vascular compression syndromes: what the radiologist needs to know. *Insights Imaging.* 2020; 11(1): 48.
15. Harjola P. T. A rare obstruction of the coeliac artery. Report of a case. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* 1963; 52: 547—50.
16. Dunbar J. D., Molnar W., Beman F. F., Marable S. A. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1965; 95(3): 731—44.
17. DiPoce J., Jimenez G., Weintraub J. Historical perspective: eponyms of vascular radiology. *Radiographics.* 2014; 34(4): 1120—40.
18. Kim E. N., Lamb K., Relles D. et al. Median arcuate ligament syndrome-review of this rare disease. *JAMA Surg.* 2016; 151(5): 471—7.
19. Van Petersen A. S., Vriens B. H., Huisman A. B. et al. Retroperitoneal endoscopic release in the management of celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50(1): 140—7.
20. Бисенков Н. П., Дыскин Е. А., Забродская В. Ф. и др. Хирургическая анатомия живота. Под ред. А. Н. Максимова. Ленинград: Медицина; 1972. 688 с.
21. Venieratos D., Panagouli E., Lolis E. et al. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin. Anat.* 2013; 26(6): 741—50.
22. Rusu M. C., Jianu A. M., Manta B. A., Hostiuc S. Aortic origins of the celiac trunk and superior mesenteric artery. *Diagnostics.* 2021; 11(6): 1111.
23. Щербакова М. Н. Общая и частная анатомия вегетативной нервной системы: Пособие для студентов всех факультетов. Гродно: ГрГМУ; 2006. 46 с.
24. Jimenez J. C., Harlander-Locke M., Dutson E. P. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56(3): 869—73.
25. Sachdev A. H., Gress F. G. Celiac plexus block and neurolysis: a review. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2018; 28(4): 579—86.

26. Duffy A. J., Panait L., Eisenberg D. et al. Management of median arcuate ligament syndrome: a new paradigm. *Ann. Vasc. Surg.* 2009; 23(6): 778—84.
27. Roseborough G. S. Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50(1): 124—33.
28. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D. et al. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. *J. Vasc. Surg.* 2000; 32(4): 814—17.
29. Бураковский В. И., Бокерия Л. А., Алекси-Месхишвили В. В. и др. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство. Под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. Москва: Медицина; 1989. 752 с.
30. Ter Steege R. W., Sloterdijk H. S., Geelkerken R. H. et al. Splanchnic artery stenosis and abdominal complaints: clinical history is of limited value in detection of gastrointestinal ischemia. *World J. Surg.* 2012; 36(4): 793—9.
31. El-Hayek K. M., Titus J., Bui A. et al. Laparoscopic median arcuate ligament release: are we improving symptoms? *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216(2): 272—9.
32. Petersen A. S., Kolkman J. J., Meerwaldt R. et al. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60(1): 111—9.
33. Weber J. M., Boules M., Fong K. et al. Median arcuate ligament syndrome is not a vascular disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2016; 30: 22—7.
34. Gloviczki P., Duncan A. A. Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2007; 19(3): 259—63.
35. Warter J., Storck D., Kieny R., Tongio J. Phreno-coeliac disease (author's transl.). *Ann. Radiol.* 1976; 19(3): 361—70.
36. Columbo J. A., Trus T., Nolan B. et al. Contemporary management of median arcuate ligament syndrome provides early symptom improvement. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62(1): 151—6.
37. Choung R. S., Locke G. R., Schleck C. D. et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(9): 1983—9.
38. Sperber A. D., Drossman D. A. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105(4): 770—4.
39. Kolkman J. J., Mensink P. B., van Petersen A. S. et al. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2004; (241): 9—16.
40. Hot S., Egin S., Ilhan M. et al. The value of potassium, pH and D-dimer levels in early diagnosis of acute mesenteric ischemia: an experimental study on rats. *Arch. Med. Sci.* 2021; 17(1): 236—40.
41. Mensink P. B., Hol L., Borghuis-Koertshuis N. et al. Transient postprandial ischemia is associated with increased intestinal fatty acid binding protein in patients with chronic gastrointestinal ischemia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21(3): 278—82.
42. Moneta G. L., Lee R. W., Yeager R. A. et al. Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study. *J. Vasc. Surg.* 1993; 17(1): 79—84.
43. Oderich G. S., Panneton J. M., Macedo T. A. et al. Intraoperative duplex ultrasound of visceral revascularizations: optimizing technical success and outcome. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38(4): 684—91.
44. Van Petersen A. S., Meerwaldt R., Kolkman J. J. et al. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57(6): 1603—11.
45. Сурнина Е. Е. Возможности ультразвуковой доплерографии с функциональной оценкой дистального русла при экстравазальной компрессии чревного ствола у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2018. 23 с.
46. Kaude J. V., Wright P. G. Ultrasonographic demonstration of celiac artery stenosis. *Rof. 1981; 135(1): 108—9.*
47. Jager K. A., Fortner G. S., Thiele B. L., Strandness D. E. Noninvasive diagnosis of intestinal angina. *J. Clin. Ultrasound.* 1984; 12(9): 588—91.
48. Сосудистая хирургия по Хаймовичу. Под ред. Э. Ашера. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2010. Т. 2. 534 с.
49. Chaer R. A., Abularrage C. J., Coleman D. M. et al. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2020; 72(1S): 3S—39S.
50. Barbon D. A., Hsu R., Noga J. et al. Clinical response to celiac plexus block confirms the neurogenic etiology of median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2021; 32(7): 1081—7.
51. Otte J. A., Geelkerken R. H., Oostveen E. et al. Clinical impact of gastric exercise tonometry on diagnosis and management of chronic gastrointestinal ischemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(7): 660—6.
52. Tulloch A. W., Jimenez J. C., Lawrence P. F. et al. Laparoscopic versus open celiac ganglionectomy in patients with median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52(5): 1283—9.
53. Косарева Н. Ю. Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола с интраоперационной ультразвуковой навигацией: технические аспекты и результаты: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2021. 145 с.
54. Rebelos E., Cipriano A., Ferrini L. et al. Spontaneous bleeding of the inferior pancreaticoduodenal artery in median arcuate ligament syndrome: do not miss the diagnosis. *Oxf. Med. Case Reports.* 2019; 2019(7): omz067.
55. Heo S., Kim H. J., Kim B. et al. Clinical impact of collateral circulation in patients with median arcuate ligament syndrome. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24(4): 181—6.
56. Kamarajah S. K., Kharkhanis S., Duddy M. et al. Management of pancreaticoduodenal artery aneurysm associated with coeliac artery stenosis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2019; 101(4): e105—e7.
57. Coco D., Leanza S. Celiac trunk and hepatic artery variants in pancreatic and liver resection anatomy and implications in surgical practice. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7(15): 2563—8.
58. Mochizuki T., Ohira M., Hashimoto S. et al. Utility of doppler ultrasonography in liver transplantation with celiac axis compression syndrome: a case report. *Transplant. Proc.* 2019; 51(9): 3103—6.
59. Truty M. J., Colglazier J. J., Mendes B. C. et al. En bloc celiac axis resection for pancreatic cancer: classification of anatomical variants based on tumor extent. *J. Am. Coll. Surg.* 2020; 231(1): 8—29.
60. Reich R., Rabelo-Silva E. R., Santos S. M. D., Almeida M. A. Vascular access complications in patients undergoing

percutaneous procedures in hemodynamics: a scoping review. *Rev. Gaucha Enferm.* 2017; 38(4): e68716.

61. Oderich G. S., Gloviczki P., Bower T. C. Open surgical treatment for chronic mesenteric ischemia in the endovascular era: when it is necessary and what is the preferred technique? *Semin. Vasc. Surg.* 2010; 23(1): 36—46.

62. Sultan S. A., Acharya Y., Mustafa M., Hynes N. Two decades of experience with chronic mesenteric ischaemia and median arcuate ligament syndrome in a tertiary referral centre: a parallel longitudinal comparative study. *Cureus.* 2021; 13(12): e20726.

63. Pather K., Karkkainen J. M., Tenorio E. R. Long-term symptom improvement and health-related quality of life after operative management of median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2020; 73(6): 2050—58.e4.

64. Василевский Д. И., Хамид З. М., Захаренко А. А. и др. Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола: тактические и технические аспекты. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2021; 180(1): 25—30.

65. Michalik M., Dowgiallo-Wnukiewicz N., Lech P. et al. Hybrid (laparoscopy + stent) treatment of celiac trunk compression syndrome (Dunbar syndrome, median arcuate ligament syndrome (MALS)). *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2016; 11(4): 236—9.

66. Jaik N. P., Stawicki S. P., Weger N. S., Lukaszczuk J. J. Celiac artery compression syndrome: successful utilization of robotic-assisted laparoscopic approach. *J. Gastroenterol. Liver Dis.* 2007; 16(1): 93—6.

67. Fernstrum C., Pryor M., Wright G. P., Wolf A. M. Robotic Surgery for Median Arcuate Ligament Syndrome. *JSLs.* 2020; 24(2): e2020.00014.

68. Аракелян В. С., Букацелло Р. Г., Сокольская Н. О. и др. Возможности интраоперационного ультразвукового контроля при синдроме экстравазальной компрессии чревного ствола. Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию: материалы 35-й международной конф. Санкт-Петербург, 21—23 июня 2019 г. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019; 25(2): 31.

69. Zierler R. E., Jordan W. D., Lal B. K. et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J. Vasc. Surg.* 2018; 68(1): 256—84.

REFERENCES

1. Starostina N. S. MSCT angiography to detect aberrant arteries and collaterals of the celiac-mesenteric basin before and after pancreatic surgery with resection of the main arteries without their reconstruction: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2015. 131 s. [(in Russian)]

2. Bjorck M., Koelemay M., Acosta S. et al. Editor's choice — management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017; 53(4): 460—510.

3. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J. et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia — joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional

Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2020; 8(4): 371—95.

4. Bech F., Loesberg A., Rosenblum J. et al. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins. *J. Vasc. Surg.* 1994; 19(5): 934—38.

5. Abakumov M. M., Aliev M. M., Bajkov B. V. i dr. *Clinical angiology. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. A. V. Pokrovskogo.* Moscow: Medicina; 2004. T. 2. 888 s. [(in Russian)]

6. Mensink P. B., van Petersen A. S., Kolkman J. J. et al. Gastric exercise tonometry: the key investigation in patients with suspected celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44(2): 277—81.

7. Delis K. T., Gloviczki P., Altuwajri M., McKusick M. A. Median arcuate ligament syndrome: open celiac artery reconstruction and ligament division after endovascular failure. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46(4): 799—802.

8. Ilica A. T., Kocaoglu M., Bilici A. et al. Median arcuate ligament syndrome: multidetector computed tomography findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2007; 31(5): 728—31.

9. Loukas M., Wartmann Ch. T., Tubbs R. S. et al. Morphologic variation of the diaphragmatic crura: a correlation with pathologic processes of the esophageal hiatus? *Folia Morphol.* 2008; 67(4): 273—9.

10. Aschenbach R., Basche S., Vogl T. J. Compression of the celiac trunk caused by median arcuate ligament in children and adolescent subjects: evaluation with contrast-enhanced MR angiography and comparison with Doppler US evaluation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22(4): 556—61.

11. Cardarelli-Leite L., Velloni F. G., Salvadori P. S. et al. Abdominal vascular syndromes: characteristic imaging findings. *Radiol. Bras.* 2016; 49(4): 257—63.

12. Andreev A. V., Krasnov M. V. Complex diagnostics of compression stenosis of the celiac trunk in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27990>. [(in Russian)]

13. Zherko O. M. *Ultrasound diagnosis of vascular pathology: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej.* Minsk: Al'fa-kniga; 2019. 688 s. [(in Russian)]

14. Gozzo C., Giambelluca D., Cannella R. et al. CT imaging findings of abdominopelvic vascular compression syndromes: what the radiologist needs to know. *Insights Imaging.* 2020; 11(1): 48.

15. Harjola P. T. A rare obstruction of the coeliac artery. Report of a case. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* 1963; 52: 547—50.

16. Dunbar J. D., Molnar W., Beman F. F., Marable S. A. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1965; 95(3): 731—44.

17. DiPoce J., Jimenez G., Weintraub J. Historical perspective: eponyms of vascular radiology. *Radiographics.* 2014; 34(4): 1120—40.

18. Kim E. N., Lamb K., Relles D. et al. Median arcuate ligament syndrome-review of this rare disease. *JAMA Surg.* 2016; 151(5): 471—7.

19. Van Petersen A. S., Vriens B. H., Huisman A. B. et al. Retroperitoneal endoscopic release in the management of celiac artery compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50(1): 140—7.

20. Bisenkov N. P., Dyskin E. A., Zabrodskaya V. F. *i dr. Surgical anatomy of the abdomen. Pod red. A. N. Maksimenkova. Leningrad: Medicina; 1972. 688 s. [(in Russian)]*
21. Venieratos D., Panagouli E., Lolis E. *et al. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. Clin. Anat. 2013; 26(6): 741—50.*
22. Rusu M. C., Jianu A. M., Manta B. A., Hostiuc S. *Aortic origins of the celiac trunk and superior mesenteric artery. Diagnostics. 2021; 11(6): 1111.*
23. Shcherbakova M. N. *General and private anatomy of the autonomic nervous system: a manual for students of all faculties. Grodno: GrGMU; 2006. 46 s. [(in Russian)]*
24. Jimenez J. C., Harlander-Locke M., Dutson E. P. *Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. J. Vasc. Surg. 2012; 56(3): 869—73.*
25. Sachdev A. H., Gress F. G. *Celiac plexus block and neurolysis: a review. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2018; 28(4): 579—86.*
26. Duffy A. J., Panait L., Eisenberg D. *et al. Management of median arcuate ligament syndrome: a new paradigm. Ann. Vasc. Surg. 2009; 23(6): 778—84.*
27. Roseborough G. S. *Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome. J. Vasc. Surg. 2009; 50(1): 124—33.*
28. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D. *et al. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. J. Vasc. Surg. 2000; 32(4): 814—17.*
29. Burakovskij V. I., Bokeriya L. A., Aleksi-Meskhishvili V. V. *i dr. Cardiovascular surgery: Rukovodstvo. Pod red. V. I. Burakovskogo, L. A. Bokeriya. Moscow: Medicina; 1989. 752 s. [(in Russian)]*
30. Ter Steege R. W., Sloterdijk H. S., Geelkerken R. H. *et al. Splanchnic artery stenosis and abdominal complaints: clinical history is of limited value in detection of gastrointestinal ischemia. World J. Surg. 2012; 36(4): 793—9.*
31. El-Hayek K. M., Titus J., Bui A. *et al. Laparoscopic median arcuate ligament release: are we improving symptoms? J. Am. Coll. Surg. 2013; 216(2): 272—9.*
32. Petersen A. S., Kolkman J. J., Meerwaldt R. *et al. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. J. Vasc. Surg. 2014; 60(1): 111—9.*
33. Weber J. M., Boules M., Fong K. *et al. Median arcuate ligament syndrome is not a vascular disease. Ann. Vasc. Surg. 2016; 30: 22—7.*
34. Gloviczki P., Duncan A. A. *Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther. 2007; 19(3): 259—63.*
35. Warter J., Storck D., Kieny R., Tongio J. *Phrenocoeliac disease (author's transl.). Ann. Radiol. 1976; 19(3): 361—70.*
36. Columbo J. A., Trus T., Nolan B. *et al. Contemporary management of median arcuate ligament syndrome provides early symptom improvement. J. Vasc. Surg. 2015; 62(1): 151—6.*
37. Choung R. S., Locke G. R., Schleck C. D. *et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102(9): 1983—9.*
38. Sperber A. D., Drossman D. A. *Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. Am. J. Gastroenterol. 2010; 105(4): 770—4.*
39. Kolkman J. J., Mensink P. B., van Petersen A. S. *et al. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 2004; (241): 9—16.*
40. Hot S., Egin S., Ilhan M. *et al. The value of potassium, pH and D-dimer levels in early diagnosis of acute mesenteric ischemia: an experimental study on rats. Arch. Med. Sci. 2021; 17(1): 236—40.*
41. Mensink P. B., Hol L., Borghuis-Koertshuis N. *et al. Transient postprandial ischemia is associated with increased intestinal fatty acid binding protein in patients with chronic gastrointestinal ischemia. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 21(3): 278—82.*
42. Moneta G. L., Lee R. W., Yeager R. A. *et al. Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study. J. Vasc. Surg. 1993; 17(1): 79—84.*
43. Oderich G. S., Panneton J. M., Macedo T. A. *et al. Intraoperative duplex ultrasound of visceral revascularizations: optimizing technical success and outcome. J. Vasc. Surg. 2003; 38(4): 684—91.*
44. Van Petersen A. S., Meerwaldt R., Kolkman J. J. *et al. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. J. Vasc. Surg. 2013; 57(6): 1603—11.*
45. Surnina E. E. *Possibilities of doppler ultrasound with functional assessment of the distal stream in extravasal compression of the celiac trunk in children: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk; 2018. 23 s. [(in Russian)]*
46. Kaude J. V., Wright P. G. *Ultrasonographic demonstration of celiac artery stenosis. Rofo. 1981; 135(1): 108—9.*
47. Jager K. A., Fortner G. S., Thiele B. L., Strandness D. E. *Noninvasive diagnosis of intestinal angina. J. Clin. Ultrasound. 1984; 12(9): 588—91.*
48. *Haimovici's vascular surgery. Pod red. E. Aschera. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanij; 2012. T. 2. 534 s. [(in Russian)]*
49. Chaer R. A., Abularrage C. J., Coleman D. M. *et al. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. J. Vasc. Surg. 2020; 72(1S): 3S—39S.*
50. Barbon D. A., Hsu R., Noga J. *et al. Clinical response to celiac plexus block confirms the neurogenic etiology of median arcuate ligament syndrome. J. Vasc. Interv. Radiol. 2021; 32(7): 1081—7.*
51. Otte J. A., Geelkerken R. H., Oostveen E. *et al. Clinical impact of gastric exercise tonometry on diagnosis and management of chronic gastrointestinal ischemia. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3(7): 660—6.*
52. Tulloch A. W., Jimenez J. C., Lawrence P. F. *et al. Laparoscopic versus open celiac ganglionectomy in patients with median arcuate ligament syndrome. J. Vasc. Surg. 2010; 52(5): 1283—9.*
53. Kosareva N. Y. *Laparoscopic decompression of the celiac trunk with intraoperative ultrasound navigation: technical aspects and results: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2021. 145 s. [(in Russian)]*
54. Rebelos E., Cipriano A., Ferrini L. *et al. Spontaneous bleeding of the inferior pancreaticoduodenal artery in median arcuate ligament syndrome: do not miss the diagnosis. Oxf. Med. Case Reports. 2019; 2019(7): omz067.*

55. Heo S., Kim H. J., Kim B. et al. *Clinical impact of collateral circulation in patients with median arcuate ligament syndrome. Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24(4): 181—6.
56. Kamarajah S. K., Kharkhanis S., Duddy M. et al. *Management of pancreaticoduodenal artery aneurysm associated with coeliac artery stenosis. Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2019; 101(4): e105—e7.
57. Coco D., Leanza S. *Celiac trunk and hepatic artery variants in pancreatic and liver resection anatomy and implications in surgical practice. Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7(15): 2563—8.
58. Mochizuki T., Ohira M., Hashimoto S. et al. *Utility of doppler ultrasonography in liver transplantation with celiac axis compression syndrome: a case report. Transplant. Proc.* 2019; 51(9): 3103—6.
59. Truty M. J., Colglazier J. J., Mendes B. C. et al. *En bloc celiac axis resection for pancreatic cancer: classification of anatomical variants based on tumor extent. J. Am. Coll. Surg.* 2020; 231(1): 8—29.
60. Reich R., Rabelo-Silva E. R., Santos S. M. D., Almeida M. A. *Vascular access complications in patients undergoing percutaneous procedures in hemodynamics: a scoping review. Rev. Gaucha Enferm.* 2017; 38(4): e68716.
61. Oderich G. S., Gloviczki P., Bower T. C. *Open surgical treatment for chronic mesenteric ischemia in the endovascular era: when it is necessary and what is the preferred technique? Semin. Vasc. Surg.* 2010; 23(1): 36—46.
62. Sultan S. A., Acharya Y., Mustafa M., Hynes N. *Two decades of experience with chronic mesenteric ischaemia and median arcuate ligament syndrome in a tertiary referral centre: a parallel longitudinal comparative study. Cureus.* 2021; 13(12): e20726.
63. Pather K., Karkkainen J. M., Tenorio E. R. *Long-term symptom improvement and health-related quality of life after operative management of median arcuate ligament syndrome. J. Vasc. Surg.* 2020; 73(6): 2050—58.e4.
64. Vasilevsky D. I., Khamid Z. M., Zakharenko A. A. i dr. *Laparoscopic decompression of the celiac trunk: tactical and technical aspects. Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova.* 2021; 180(1): 25—30. [(in Russian)]
65. Michalik M., Dowgiallo-Wnukiewicz N., Lech P. et al. *Hybrid (laparoscopy + stent) treatment of celiac trunk compression syndrome (Dunbar syndrome, median arcuate ligament syndrome (MALS)). Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2016; 11(4): 236—9.
66. Jaik N. P., Stawicki S. P., Weger N. S., Lukaszczyk J. J. *Celiac artery compression syndrome: successful utilization of robotic-assisted laparoscopic approach. J. Gastroenterol. Liver Dis.* 2007; 16(1): 93—6.
67. Fernstrum C., Pryor M., Wright G. P., Wolf A. M. *Robotic Surgery for Median Arcuate Ligament Syndrome. JSLS.* 2020; 24(2): e2020.00014.
68. Arakelyan V. S., Bukacello R. G., Sokol'skaya N. O. i dr. *Possibilities of intraoperative ultrasound control in the syndrome of extravasal compression of the abdominal trunk: materialy 35-j mezhdunarodnoj konferencii. Sankt-Peterburg, 21—23 iyunya 2019 g. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2019; 25(2): 31. [(in Russian)]
69. Zierler R. E., Jordan W. D., Lal B. K. et al. *The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. J. Vasc. Surg.* 2018; 68(1): 256—84.

Поступила 26.08.2022.

Принята к печати 30.09.2022.

Д. Ю. НИКИТЧЕНКО, М. Г. ДЕВЯЛТОВСКАЯ

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА В ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Представлены современные данные об этиопатогенетических факторах перинатальной патологии центральной нервной системы (ЦНС), рассмотрена связь между неонатальной гипоксией-ишемией и апоптозом нейронов головного мозга у детей. Апоптоз имеет решающее значение для нормального развития мозга и определяет дальнейшее развитие ЦНС. Описаны основные пути апоптоза клеток нервной системы, патогенез и молекулярные механизмы запрограммированной гибели клеток. Рассмотрены семейства генов, обладающих как проапоптотическими, так и антиапоптотическими свойствами. Полиморфизм генов апоптоза, время воздействия повреждающих факторов и активность процессов восстановления определяют клинический исход после асфиксии при рождении и являются основой для терапевтических вмешательств. Представлены наиболее результативные варианты лечения повреждения головного мозга после гипоксии-ишемии. Отражены результаты исследования роли проапоптотических, нейротрофических и ростовых факторов у детей с нарушениями функций ЦНС в перинатальном периоде.

Ключевые слова: перинатальная патология центральной нервной системы, гипоксия-ишемия, полиморфизм генов, проапоптотические факторы, антиапоптотические факторы.

The article presents current data on the etiopathogenetic factors of perinatal central nervous system (CNS) pathology; the connections between neonatal hypoxia-ischemia and apoptosis of brain neurons in children is reviewed. Apoptosis is crucial for normal brain development and determines the further development of the central nervous system. The article describes the main pathways of apoptosis in cells of the nervous system, pathogenesis and molecular mechanisms of programmed cell death. Gene families with both pro-apoptotic and anti-apoptotic properties are considered. The polymorphism of apoptosis genes, the time of exposure to damaging factors and the activity of repair processes determine the clinical outcome after birth asphyxia. They are the basis for therapeutic interventions. The article presents the most effective treatment options for brain damage after cerebral hypoxia-ischemia. Results of the study of the role of proapoptotic, neurotrophic and growth factors in children with central nervous system dysfunction in the perinatal period are shown in this article.

Key words: perinatal pathology of the central nervous system, hypoxia-ischemia, gene polymorphism, proapoptotic factors, anti-apoptotic factors.

HEALTHCARE. 2023; 1: 28—37.

MECHANISM OF APOPTOSIS IN BRAIN DAMAGE IN CHILDREN

D. Y. Nikitchanka, M. G. Devyaltovskaya

За последние несколько десятилетий в ряде стран достигнут существенный прогресс в сокращении детской смертности. Вместе с тем на неонатальную смертность по-прежнему приходится 47 % от всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет. Основными причинами неонатальной смертности во всем мире являются недоношенность, инфекции и асфиксия при рождении. Для детей, родившихся в асфиксии, характерны гипоксия при рождении, гиперкарбия, а также комбинированный респираторный и метаболический ацидоз. Несмотря на значительные достижения современного акушерства и неонатологии, количество случаев асфиксии при рождении остается постоянным и составляет около 2—9 на 1000 живорождений в западном мире, увеличиваясь до 40 на 1000 живорождений в странах с низким уровнем дохода. На осложнения церебральной ишемии, связанной с асфиксией при рождении, приходится

23 % младенческих смертей во всем мире, от 0,7—1,2 млн новорожденных ежегодно, из которых основное бремя (96 %) падает на страны с низким уровнем дохода. У новорожденных с очень низкой массой тела церебральная ишемия, связанная с асфиксией при рождении, наблюдается в 60 % случаев [1, 2].

Внутриутробная гипоксия плода, интранатальная асфиксия являются универсальными факторами перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). Среди причин развития детской инвалидности частота поражения ЦНС составляет 50 %, из них 40 % — это дети-инвалиды на фоне перинатальных поражений ЦНС (ПП ЦНС).

Сочетанное влияние факторов в различные периоды эмбрио- и фетогенеза определяет степень повреждения структур нервной системы, начиная от формирования врожденных пороков развития головного мозга и заканчивая

повышенной чувствительностью к неблагоприятным факторам во все периоды жизни ребенка. Важен индивидуальный подход к лечению, медицинской абилитации и реабилитации детей с ПП ЦНС.

В первые дни жизни осуществить дифференциальную диагностику гипоксических и травматических поражений нервной системы затруднительно в связи с ее незрелостью у новорожденного и сходством клинических симптомов и синдромов [3, 4].

Структура этиопатогенетических факторов включает инфекционные (в том числе вирусные), токсико-метаболические, механические повреждения в процессе родов, наследственные варианты поражения нервной системы. Такое сочетание различных механизмов повреждения и неопределенных сроков, на которых оно может произойти, является ключевой проблемой при разработке нейропротекторных вмешательств [2, 5—8].

Одним из этиопатогенетических факторов перинатальной патологии ЦНС являются преждевременные роды — важнейшая проблема глобального общественного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире происходит около 15 млн преждевременных родов с общей частотой 4 %.

Нарушения развития нервной системы тесно связаны с нарушением мозгового созревания, уменьшением объемов серого и белого вещества, задержкой клеточного созревания, уменьшением дендритного разветвления и нарушением синаптогенеза. Повреждение глубоких серых ядер может привести к дискинетическому церебральному параличу, нарушению когнитивных функций и эпилепсии [8—11].

Биохимические и морфологические аспекты апоптоза

Существует тесная связь между гипоксией и апоптозом. Нейроны обладают выраженной чувствительностью к проапоптотическим факторам. Апоптоз имеет решающее значение для нормального развития мозга и определяет дальнейшее развитие ЦНС. Мозг новорожденного более восприимчив к этому пути гибели клеток, чем мозг взрослого человека. Значительная часть нейронов гибнет вследствие апоптоза, связанного с неонатальной гипоксической ишемией [12—14].

Гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, развитие которых в

течение определенного промежутка времени приводит к гибели нервных клеток. Некоторые из этих процессов становятся причинами быстрого некроза клетки (нарушение ионных соотношений, внутриклеточный отек с последующим лизисом), другие — ведут к усилению апоптоза [10].

Асфиксия при рождении приводит к снижению церебрального кровотока и доставки кислорода, к переключению на анаэробный метаболизм с истощением высокоэнергетического фосфата, накоплением молочной кислоты и неспособностью поддерживать клеточный гомеостаз. На клеточном уровне энергетический сбой и снижение количества аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) нарушают проницаемость клеточной мембраны и, следовательно, приводят к нарушению работы трансмембранных ионных насосов и накоплению внутриклеточных Na^+ и Ca^{2+} . В результате из-за переизбытка воды возникает цитотоксический отек, который может привести к набуханию и лизису клеток. Результирующая деполяризация мембраны активирует и открывает управляемые напряжением каналы Ca^{2+} , а внутриклеточное повышение Ca^{2+} , кроме того, запускает высвобождение глутамата из пресинаптических нейронов. Как следствие, еще больше внеклеточного Ca^{2+} проникает в пораженные клетки мозга (например, в астроциты, микроглиальные клетки и нейроны), что приводит к увеличению производства активных форм кислорода (АФК), падению меж- и внутриклеточного pH, высвобождению прорадикалов (например, свободного железа). Далее происходит накопление гипоксантина и избыточный синтез оксида азота (NO^-) нейрональной синтазой оксида азота (nNOS), которая связывается и регулируется каналом ионотропного рецептора глутамата через белок постсинаптической плотности-95. Свободное железо усиливает цитотоксичность, способствуя генерации АФК. Образуются дополнительные АФК во время латентной фазы, которая длится до 6 ч. Повышенная выработка АФК быстро повреждает клеточные мембраны, белки, липиды, дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и вызывает каскадный воспалительный ответ. Железо, не связанное с белками, — мощный прорадикал, который способствует образованию токсичного гидроксильного (ОН) радикала. Ca^{2+} индуцирует продукцию свободных радикалов и фосфолипаз А2 и С, которые

участвуют в разрушении фосфолипидов мембран нейронов, высвобождая свободные жирные кислоты и особенно арахидоновую кислоту. Арахидоновая кислота стимулирует фермент циклооксигеназу и катализирует образование простагландинового интермедиата PGG₂, который, в свою очередь, генерирует анионный свободный радикал [1, 2, 7].

Уровни нейрональных и индуцибельных изоформ синтазы оксида азота (NOS) значительно увеличиваются, инициируя образование NO. NO⁻ может реагировать с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), который разлагается с образованием большего количества сильнодействующего OH. NO⁻, как и ONOO⁻, подавляет процесс окисления в митохондриях и увеличивает проницаемость данных органелл, что приводит к необратимой каспазной и некаспазозависимой гибели нейрональных клеток.

Апоптоз с точки зрения морфологических изменений включает в себя конденсацию хроматина, разрушение ядерной мембраны, сморщивание клеток и образование небольших везикулярных (апоптотических) телец вблизи клеточной поверхности [14].

Внутренний и внешний пути апоптоза нейронов

Индукция апоптоза осуществляется двумя основными путями: внутренним и внешним. Внутренний путь представляет собой митохондриально-опосредованный апоптоз. Происходит высвобождение цитохрома *c* и активация каспазы-9, стимулирующей эффекторные каспазы. Каспазы — внутриклеточные протеазы, которые действуют как инициаторы и эффекторы апоптоза, активируя расщепление других каспаз [14—16].

Внешний путь апоптоза опосредован рецептором смерти (DR), активирующим Fas-ассоциированный домен смерти (FADD) и формирующий сигнальный комплекс. Данный комплекс процессирует нижестоящие каспазы, включая каспазы-8, -7, -6 и -3 [14, 16].

Рецепторы смерти включают в себя Fas-рецептор (также известный как апоптотический антиген 1), рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNFR1), рецепторы лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL), и рецептор смерти 3. Данные белки содержат внеклеточную часть (лиганд-связывающий домен) и внутриклеточную часть (домен смерти). Лиганды связываются с соот-

ветствующими рецепторами смерти: Fas-лиганд — с Fas, лиганд TNF- α — с TNFR1, лиганд TRAIL — с рецепторами TRAIL-R1 и TRAIL-R2, DR3 — с лигандом TL1A.

Таким образом, после связывания лиганда рецепторы смерти тримеризуются и агрегируют внутри клеточной мембраны (явление, известное как экпирование). Затем следует рекрутирование адапторных белков, таких как FADD (Fas или другой белок домена смерти, связанный с рецептором смерти), и белков-инициаторов каспаз, таких как каспаза 8 или 10, с образованием сигнального комплекса, индуцирующего процесс апоптоза.

Существует два класса каспаз: инициаторные и эффекторные. Активация каспаз 8 и 10 может приводить к активации эффекторных каспаз 3, 6 и 7, а также к расщеплению гена-агониста смерти, взаимодействующего домена Bcl-2 (*BID*). Ген *BID* — член семейства белков Bcl-2 (В-клеточная лимфома). Bcl-2 получил свое название как вторая группа белков, первоначально описанных при хромосомных транслокациях с участием хромосом 14 и 18 при фолликулярных лимфомах. *BID* регулируется p53. Расщепление и миристоилирование *BID* приводит к его транслокации в митохондрии, что может способствовать высвобождению цитохрома *c*. *BID* — связующее звено между внешним путем гибели клеток и митохондриальным. Активированная через рецепторы клеточной гибели иницирующая каспаза 8 способна активировать белок BID. Далее BID участвует в активации белков Bax и Bak (соответственно белки X и K, ассоциированные с Bcl-2), которые запускают митохондриальный путь апоптоза [14, 16—19].

Внутренний путь апоптоза запускается нарушением регуляции или дисбалансом внутриклеточного гомеостаза токсическими агентами или повреждением ДНК. Он характеризуется повышением проницаемости наружной мембраны митохондрий, что приводит к высвобождению цитохрома *c* в цитозоль. Повышение проницаемости мембраны митохондрий и высвобождение цитохрома *c* запускают образование апоптосом и активацию каспазы 3. Данные процессы считаются точкой невозврата в апоптотической гибели клеток. Высвобождению цитохрома *c* в цитозоль способствуют проапоптотические белки семейства Bcl-2, такие как Bax, Bak и PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis).

Семейство генов апоптоза Bcl-2

Семейство Bcl-2 включает более 18 генов, которые подразделяются на три группы в зависимости от их функции в апоптозе и количества доменов гомологии Bcl-2 (BH). В первую группу входят белки Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl1, A1 и др., которые подавляют апоптоз путем связывания и ингибирования проапоптотических белков Bcl-2. Вторая группа включает проапоптотические эффекторные белки Bax и Bak, которые непосредственно способствуют повышению проницаемости мембраны митохондрий. Третья группа содержит только BH3-домены и инициируют Bax/Bak-зависимый апоптоз [1, 29].

Взаимодействие генов семейства Bcl-2 определяет чувствительность или устойчивость клетки к апоптозу [15, 18, 20—23].

Индукторы и ингибиторы апоптоза

Повышение проницаемости мембраны митохондрий также индуцирует образование апоптосомы, массивного комплекса, включающего цитохром c, фактор активатора протеазы апоптоза 1 (Araf-1) и прокаспазу 9. Собранная апоптосома активирует каспазу 9, инициирующую апоптоз. Каспаза 9, в свою очередь, расщепляет проформы протеаз каспаз 3 и 7 (X-сцепленный ингибитор белка апоптоза (XIAP)), также может ингибировать активацию каспазы 3. Цитохром c во время повышения проницаемости мембраны митохондрий действует как ингибитор XIAP, способствуя апоптозу. Сама каспаза 3 может дополнительно способствовать апоптозу, превращая каспазу 9 в фрагмент p10, лишенный стыковочного домена XIAP, и таким образом избегая ингибирования прокаспазы (то есть каспаз 2, 6, 8 и 10) в их активные формы, создавая каскад усиления апоптоза [18].

К индукторам апоптоза клеток относятся микроРНК, которые представляют собой разновидность некодирующих РНК длиной 20—23 нуклеотида, которые могут регулировать экспрессию генов. Пониженная экспрессия микроРНК индуцирует апоптоз клеток. МикроРНК могут влиять на важные процессы клеточного метаболизма, такие как апоптоз, пролиферация и ангиогенез [24—26].

МикроРНК miR-210 признана одним из важнейших регуляторов неонатальной гипоксии/ишемии. Эта микроРНК обнаружена в крови матерей новорожденных с внутриутробной гипотрофией. Сообщалось, что miR-210 проявля-

ет широкий спектр биологической активности, распространяющийся на митохондриальный обмен и дифференцировку клеток. В норме сверхэкспрессия miR-210 способствует ангиогенезу и нейрогенезу. При этом острая гипоксия/ишемия приводит к усилению экспрессии miR-210, что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет подавления экспрессии окклюдина и β -катенина. Ингибирование miR-210 оказывает обратное, нейропротекторное, антиапоптотическое, а также противовоспалительное влияние в головном мозге новорожденных и взрослых, наблюдаемое в ответ на гипоксию/реоксигенацию; более того, повышает жизнеспособность клеток, поврежденных действием гипоксии/реоксигенации [27, 28].

Поврежденные вследствие апоптоза нейроны и активированные эндотелий продуцируют различные цитокины, включая интерлейкины (IL-1, -6, -8, -10) и α -фактор некроза опухоли (TNF- α), которые активируют воспалительную реакцию и запускают биохимические пути, приводящие к вторичной энергетической недостаточности и задержке гибели нервных клеток. Важную роль в механизмах апоптоза играют активированные в микроглии молекулы межклеточной адгезии, протеазы и некоторые цитокины. Через активацию молекул адгезии эндотелия полиморфно-ядерные клетки, а также мононуклеарные клетки рекрутируются в мозг. Они дополнительно усиливают воспаление за счет выведения свободных радикалов и цитокинов. Последние усугубляют преапоптотические пути и замедляют повреждение головного мозга за счет индукции индуцибельной NOS и дополнительной продукции NO. Вторичный энергетический сбой обычно наступает через 6—48 ч после первоначального повреждения и задерживает некротические и апоптотические процессы, которые могут продолжаться в течение нескольких дней или недель после рождения. Кроме того, ингибирование процессов апоптоза связано со снижением выработки нейротрофических факторов роста, включая эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), нейротрофический фактор, полученный из глиальных клеток (GDNF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые ингибируют апоптоз

и вызывают пролиферацию и дифференцировку клеток в развивающемся головном мозге. Развитие повреждения продолжается и переходит в третичную фазу за счет прогрессирования воспаления, изменения нейрогенеза и нарушения синаптогенеза и роста аксонов [1, 2].

Терапевтические стратегии ингибирования апоптоза

Задержка апоптотических и некротических явлений может продолжаться в течение нескольких дней или недель после рождения и связана со значительным снижением соотношения фосфокреатин/неорганический ортофосфат. Латентный период между гипоксией/ишемией и вторичной энергетической недостаточностью создает временное терапевтическое окно, в течение которого могут применяться фармакологические вмешательства и терапевтическая гипотермия для уменьшения повреждения мозга.

Скорость и интенсивность апоптоза зависят от глубины и продолжительности гипоксически-ишемического инсульта. Кроме того, полиморфизм генов апоптоза, время воздействия повреждающих факторов и активность процессов восстановления определяют клинический исход после асфиксии при рождении и являются основой терапевтических вмешательств. Терапевтическое окно между триггером, представленным гипоксией/ишемией, и формированием кистозно-атрофической трансформации составляет от нескольких дней до нескольких недель, длительность определяется про/антиапоптотическими факторами [1, 29].

В настоящее время разрабатываются методы лечения гипоксии/ишемии, направленные на уменьшение эксайтотоксичности, скорости апоптоза, снижение воспаления и выработки свободных радикалов, а также на кровоток, метаболизм и целостность гематоэнцефалического барьера. К одним из самых эффективных вмешательств с целью ингибирования процессов апоптоза относятся терапевтическая гипотермия и введение стволовых клеток. Из фармакологических методов рассматривается применение аллопуринола, фактора, индуцирующего апоптоз, адипокинов, антиоксидантов, иммуномодуляторов и др.

Одним из наиболее результативных вариантов лечения повреждения головного мозга после гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) является терапевтическая гипотермия

(ТГ). Несколько клинических исследований показали, что такие осложнения, как потеря слуха, церебральный паралич и другие нейромоторные расстройства, уменьшаются с 60 % до 45 % при использовании ТГ. Во время ТГ мозг охлаждается либо путем избирательного охлаждения головы, либо путем охлаждения всего тела в течение 72 ч до температуры 33,5 °С, затем ребенка постепенно согревают. Конкретные механизмы гипотермической нейрозащиты остаются неясными отчасти потому, что ТГ подавляет широкий спектр потенциальных повреждающих факторов. По сути, все деструктивные механизмы зависят от температуры и, следовательно, замедляются при понижении температуры тела. Особенно выражено влияние ТГ на пути, ведущие к апоптозу, воспалению, а также на целостность гематоэнцефалического барьера. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что ТГ снижает ферментативные реакции, которые приводят к повреждению или гибели клеток, включая активацию каспазы 3. Более того, экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-18 ослабляется ТГ, в то время как высвобождение противовоспалительного IL-10 увеличивается. Кроме того, ТГ ингибирует активацию рецепторов NMDA, ограничивая внутриклеточные уровни Ca²⁺. Другими механизмами, с помощью которых ТГ может снижать нейротоксичность, опосредованную ишемией/реперфузией, являются подавление образования свободных радикалов, уменьшение внутриклеточного ацидоза, а также ингибирование биосинтеза и высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, вызывающих при высоких концентрациях апоптоз нейронов.

Однако существуют ограничения применения ТГ, поскольку она оказывает лишь частичный эффект и имеет узкое терапевтическое временное окно — 6 ч после рождения [1, 30, 31].

Экзогенные стволовые клетки могут способствовать ангиогенезу, нейрогенезу, синаптогенезу и разрастанию аксонов и поэтому имеют потенциал для улучшения исходов при повреждении головного мозга. В частности, человеческие эпителиальные клетки амниона, собранные из внутренней выстилки амниотической мембраны, обладают плюрипотентным потенциалом, потому что они образуются из эмбриональной эктодермы до гаструляции. Введение эпителиальных клеток амниона имеет низкий онкогенный риск и иммунную привилегию. Это позволяет

проводить аллогенную трансплантацию без необходимости иммуносупрессии [1].

Существует методика предварительного кондиционирования тромбином человеческих мезенхимальных стромальных клеток (МСК), полученных из вартонова студня. В результате применения данной методики значительно усиливается нейропротекторный эффект МСК *in vitro* за счет усиления их антиоксидантного, антиапоптотического и антицитотоксического эффектов. За счет данных свойств МСК значительно уменьшается влияние тяжелой гипоксической ишемии мозга, инфаркта, улучшаются результаты функциональных тестов *in vivo*.

Сочетание трансплантации МСК и ТГ улучшает прогноз тяжелой гипоксической ишемии. Трансплантация аутологичных клеток пуповинной крови новорожденным с гипоксической ишемией в дополнение к лечению гипотермией является безопасной и эффективной процедурой.

Недавние исследования убедительно показали, что трансплантированные МСК обладают противовоспалительными, антифиброзными, антиоксидантными, антиапоптотическими, антимикробными эффектами. МСК оказывают преимущественно паракринное действие через секрецию различных биологических факторов, а не через прямое регенеративное действие. Появляется все больше доказательств того, что предварительное кондиционирование МСК *in vitro*, включая воздействие гипоксии, липополисахаридов, факторов роста, гормонов, фармакологических или химических агентов, может оптимизировать их паракринную активность и терапевтический потенциал [9].

Во время гипоксии плода уровни гипоксантина и ксантиноксидазы повышаются из-за недостаточности первичной энергии и деградации АТФ. Во время реперфузии гипоксантин в сочетании с кислородом превращается ксантиноксидазой в ксантин, мочевую кислоту и токсический супероксид. Аллопуринол и оксипуринол ингибируют превращение гипоксантина в ксантин и ксантина — в мочевую кислоту, тем самым препятствуя превращению кислорода в супероксид. Выработка супероксида, которая снижается аллопуринолом, достигает своего пика в течение 30 мин после рождения, поэтому раннее введение лекарства важно для уменьшения реперфузионного повреждения. Кроме того, аллопуринол в высоких концентрациях

действует как хелатор железа и связывает свободные радикалы. Аллопуринол также предотвращает деградацию аденозина, который является противовозбуждающим нейромодулятором. Таким образом, аллопуринол может уменьшить реперфузионное повреждение и улучшить исход у новорожденных с ГИЭ. После внутривенного или орального введения аллопуринола у детей раннего возраста не наблюдается серьезных побочных эффектов [8, 32—35].

Фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), представляет собой флавопротеин, расположенный в межмембранном пространстве митохондрий, играет важную роль во внутреннем (митохондриальном) пути апоптоза. AIF синтезируется в цитозоле и впоследствии импортируется в межмембранное пространство митохондрий, где он необходим для поддержания морфологии митохондрий и структуры крист. В ответ на проапоптотические сигналы AIF перемещается из митохондрий в ядро клетки, где он взаимодействует с ДНК и стимулирует конденсацию хроматина и фрагментацию высокомолекулярной ДНК. При ишемическом инсульте или нейродегенеративных заболеваниях AIF активирует каспазно-независимую гибель клеток [12, 36].

Процесс ангиогенеза необходим для длительной адаптации тканей в условиях повреждения при гипоксии. Ростовые факторы относятся к наиболее значимым физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Они снижают концентрацию эффекторов апоптоза или их активность до безопасного уровня, активируют антиапоптотические факторы. Васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF) — основной индуктор ангиогенеза. Повышение уровня VEGF в сыворотке крови — индикатор воспалительного процесса, неспецифичный маркер повреждения тканей [10].

На сегодняшний день учеными пристально изучается нейропротекторное действие адипокинов при ишемическом инсульте. Введение экзогенных адипокинов снизило апоптоз нейронов и уменьшило размер инфаркта у крыс с церебральным ишемическим повреждением, что указывает на то, что адипокины могут быть многообещающей стратегией лечения апоптоза нейронов, индуцированного гипоксической ишемией [37].

Зарубежные ученые показали антиапоптотический и противовоспалительный эффект эритропоэтина (ЭПО) — гликопротеина,

известного своей ролью в эритропоэзе. ЭПО также влияет на нейрогенез, олигодендрогенез и ангиогенез [1].

Мелатонин участвует в регулировании суточных ритмов тела и, как было показано на различных животных моделях, обладает нейропротективным действием. Он уменьшает объем инфаркта, сводит к минимуму перекисное окисление липидов и белков, блокирует пути апоптоза, подавляет выработку свободных радикалов и уменьшает воспаление.

Мелатонин и эритропоэтин являются сильнейшими антиоксидантами. Антиоксиданты безопасно взаимодействуют со свободными радикалами кислорода и прерывают цепную реакцию окислительного повреждения [7, 10].

Nrf2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор) обладает антиапоптотическим, противовоспалительным, антиатеросклеротическим и противоопухолевым действием. Данный фактор регулирует синтез глутатиона и цереброваскулярную реактивность, обеспечивая нейрозащиту от окислительного поражения. В норме Nrf2 находится в связанном состоянии в цитоплазме, но перемещается в ядро в ответ на окислительный стресс. Затем он может активировать ряд антиоксидантных генов, таких как гемоксигеназа-1 (HO-1), хинон оксидоредуктаза-1 (NQO1) и супероксиддисмутаза 2 (SOD2), чтобы улавливать активные формы кислорода и предотвращать повреждение при окислительном стрессе [1, 7, 23, 36, 38].

Противовоспалительным действием обладают белки-ингибиторы интер-альфа. Основными формами, обнаруженными в плазме человека, являются ингибитор интер-альфа ($I\alpha I$), состоящий из двух тяжелых цепей и одной легкой цепи, и ингибитор пре-альфа ($P\alpha I$), состоящий из одной тяжелой и одной легкой цепей. Легкая цепь также известна как бикунин и содержит два домена ингибитора протеазы, благодаря чему она действует как ингибитор сериновой протеазы. Тяжелые цепи играют важную роль в стабилизации и построении тканей внеклеточного матрикса. Белки $I\alpha I$ подавляют деструктивные сериновые протеазы, блокируют провоспалительные цитокины, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, ингибируют активацию комплемента во время системного воспаления и улучшают выживаемость после сепсиса у новорожденных и взрослых.

Лечение бикунинном уменьшает объем поражения головного мозга у взрослых крыс и молодых свиней. Применение бикунина снижает скорость апоптоза нейронов в гиппокампе взрослых песчанок после окклюзии сонной артерии. Бикунин защищает олигодендроциты от апоптоза и увеличивает повторную миелинизацию при экспериментальном аутоиммунном энцефалите у взрослых крыс [12, 31].

В настоящее время ученым известно и о других веществах, обладающих нейропротекторным эффектом.

Силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, известный своим усилением передачи сигналов NO к гуанозинмонофосфату (сGMP), показал нейропротекторное действие в исследованиях ГИЭ новорожденных животных.

Исследуется действие дексметомидина, агониста α_2 -адренорецепторов, при введении новорожденным, перенесшим асфиксию, на фоне терапевтической гипотермии.

Нейропротективным действием обладает 2-иминобиотин, который представляет собой аналог биотина (витамин B₇), содержит гуанидин и свободные карбоксильные группы, позволяющие 2-иминобиотину снижать выработку NO⁻ [1].

Таким образом, к одним из важнейших триггеров процессов апоптоза нейронов относится гипоксия. Ключевыми регуляторами каждой фазы апоптоза являются белки, функционирование которых определяется в первую очередь экспрессией их генов. Взаимодействие про- и антиапоптотических генов друг с другом создают сложную сеть регуляции процессов апоптоза. Про/антиапоптотические факторы определяют длительность терапевтического окна между воздействием повреждающих факторов и формированием повреждений тканей головного мозга. Исследование механизмов апоптоза — ключ для разработки нейропротекторных вмешательств. К основным факторам нейропротекторной терапии относятся введение стволовых клеток, терапевтическая гипотермия, применение аллопуринола, адипокинов, антиоксидантов, иммуномодуляторов. Разрабатываемые терапевтические вмешательства направлены на ингибирование процессов апоптоза, снижение воспаления и выработки свободных радикалов, сохранение целостности гематоэнцефалического барьера.

Контактная информация:

Никитченко Дарья Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории проблем здоровья детей и подростков.

РНПЦ «Мать и дитя».

Ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 396-81-76.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Ю. Н., М. Г. Д.

Сбор информации и обработка материала: Д. Ю. Н.

Статистическая обработка данных: Д. Ю. Н.

Написание текста: Д. Ю. Н., М. Г. Д.

Редактирование текста: М. Г. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Albrecht M., Zitta K., Groenendaal F. et al. Neuroprotective strategies following perinatal hypoxia-ischemia: Taking aim at NOS. *Free Radic. Bio.l Med.* 2019; 142: 123—31.
- Mohsenpour H., Mirko Pesce M., Patrino A. et al. Review of Plant Extracts and Plant-Derived Natural Compounds in the Prevention/Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Int. J. Mo.l Sci.* 2021; 22(22): 833—70.
- Кривоногова Т. С., Гергет О. М., Желев В. А. и др. Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста. *Лечащий врач.* 2021; 24(9): 32—6.
- Панова М. С., Панченко А. С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы. *Педиатр.* 2020; 11(3): 93—9.
- Клиточенко Г. В., Малюжинская Н. В. Этиология, патогенез и диагностика перинатального поражения нервной системы у детей. *Лекарственный вестник.* 2019; 13(1): 38—41.
- Kim Y., Sung S., Chang Y. et al. Thrombin Preconditioning Enhances Therapeutic Efficacy of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in Severe Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2477.
- Zhang J., Tucker L., Yan D. et al. Tert-butylhydroquinone Post-treatment Attenuates Neonatal Hypoxic-ischemic Brain Damage in Rats. *Neurochem. Int.* 2018; 116: 1—12.
- Maiwald C., Annink K., Rudiger M. et al. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 210.
- Zhang C., Guan Q., Shi H. et al. A novel RIP1/RIP3 dual inhibitor promoted OPC survival and myelination in a rat neonatal white matter injury model with hOPC graft. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2021; 12(1): 462.
- Трепилец В. М., Голосная Г. С., Трепилец С. В. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения. *Педиатрия.* 2018; 97(1): 31—7.
- Annink K. V., de Vries L. S., Groenendaal F. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hy-poxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2020; 87(1): 59—66.
- Chen X., Nakada S., Donahue J. et al. Neuroprotective effects of Inter-alpha Inhibitor Proteins after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp. Neurol.* 2019; 317: 244—59.
- Guo Y., Tan J., Miao Y. et al. Effects of Microvesicles on Cell Apoptosis under Hypoxia. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 5972152.
- Fricker M., Tolkovsky A., Borutaite V. Neuronal Cell Death. *Physiol. Rev.* 2018; 98(2): 813—80.
- Warren C., Wong-Brown M., Bowden N. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis.* 2019; 10(3): 177—89.
- Kim C., Kim B. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. *Nutrients.* 2018; 10(8): 1021.
- Carneiro B., El-Deiry W. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020; 17(7): 395—417.
- Bertheloot D., Latz E., Franklin B. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell. Mol. Immunol.* 2021; 18(5): 1106—21.
- Давыдова А. А. Анализ дифференцировки минорных популяций тимоцитов: магистр. СПб.; 2018.
- Pena-Blanco A., Garcia-Saez A. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416—31.
- Wei A., Roberts A., Aaron A. et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rationale and progress. *Blood Rev.* 2020; 44: 100672.
- Moujalled D., Strasser A., Liddel J. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ.* 2021; 28(7): 2029—44.
- Elliott M., Chekeni F., Lazarowski E. et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature.* 2009; 461(7261): 282—6.
- Cheong j., Tang Y., Zhou L. et al. Advances in quantifying circulatory microRNA for early disease detection. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2022; 74: 256—62.
- Jing R., Zhong T., Long Y. et al. Downregulated miRNA-26a-5p induces the apoptosis of endothelial cells in coronary heart disease by inhibiting PI3K/AKT pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(11): 4940—7.
- Sen C., Gordillo G., Khanna S. Micromanaging Vascular Biology: Tiny MicroRNAs Play Big Band. *J. Vasc. Res.* 2009; 46(6): 527—40.
- Соколов П. Л., Чебаненко Н. В., Романов П. А. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей. *Доктор.Ру.* 2021; 20(10): 68—72.
- Zhai Y., Liu B-G., Mo X-n. et al. Gingerol ameliorates neuronal damage induced by hypoxia-reoxygenation via the miR-210/brain-derived neurotrophic factor axis. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2022; 38(4): 367—77.
- Наумов М. Д., Булатецкий С. В. Апоптоз: физиология или патология, роль в современной медицине: материалы сател. дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск; 2021: 475—8.
- Favie L., de Haan T., Bijleveld Y. et al. Prediction of drug exposure in critically ill encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia based on a pooled population pharmacokinetic analysis of seven drugs and five metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 108: 1098—106.
- Heuij L., Fraser M., Miller S. Delayed intranasal infusion of human amnion epithelial cells improves white matter maturation after asphyxia in preterm fetal sheep. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2019; 39(2): 223—39.

32. Annink K., Franz A., Derks J. et al. Allopurinol: Old Drug, New Indication in Neonates? *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23(38): 5935—42.
33. Kim H., Koo Y., Shin M. et al. Combination of constraint-induced movement therapy with electroacupuncture improves functional recovery following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *Biomed. Res. Int.* 2018; 7: 8638294.
34. Chu W. Y., Annink K. V., Nijstad A. L. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of allopurinol, its Active metabolite oxypurinol, and biomarkers hypoxanthine, xanthine and uric acid in hypoxic-ischemic encephalopathy Neonates. *Clin. Pharmacokinet.* 2022; 61(2): 321—33.
35. Borkovic-Mitic S., Stojavljevic A., Vujotic L. et al. Differences between antioxidant defense parameters and specific trace element concentrations in healthy, benign, and malignant brain tissues. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 14766.
36. Liu S., Zhou M., Ruan Z. et al. AIF3 splicing switch triggers neurodegeneration. *Mol. Neurodegener.* 2021; 16(1): 25.
37. Zhang Y., Xu N., Ding Y. et al. Chemerin reverses neurological impairments and ameliorates neuronal apoptosis through ChemR23/CAMKK2/AMPK pathway in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cell Death. Dis.* 2019; 10(2): 97.
38. Осиков М. В., Ахматов В. Ю., Телешева Л. Ф. и др. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности. *Фундаментальные исследования.* 2013; 7(1): 218—24.
9. Zhang C., Guan Q., Shi H. et al. A novel RIP1/RIP3 dual inhibitor promoted OPC survival and myelination in a rat neonatal white matter injury model with hOPC graft. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2021; 12(1): 462.
10. Trepilets V. M., Golosnaya G. S., Trepilets S. V. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnesis follow-up results. *Pediatriya.* 2018; 97(1): 31—7. [(in Russian)]
11. Annink K. V., de Vries L. S., Groenendaal F. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2020; 87(1): 59—66.
12. Chen X., Nakada S., Donahue J. et al. Neuroprotective effects of Inter-alpha Inhibitor Proteins after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp. Neurol.* 2019; 317: 244—59.
13. Guo Y., Tan J., Miao Y. et al. Effects of Microvesicles on Cell Apoptosis under Hypoxia. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 5972152.
14. Fricker M., Tolkovsky A., Borutaite V. Neuronal Cell Death. *Physiol. Rev.* 2018; 98(2): 813—80.
15. Warren C., Wong-Brown M., Bowden N. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis.* 2019; 10(3): 177—89.
16. Kim C., Kim B. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. *Nutrients.* 2018; 10(8): 1021.
17. Carneiro B., El-Deiry W. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020; 17(7): 395—417.
18. Bertheloot D., Latz E., Franklin B. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell. Mol. Immunol.* 2021; 18(5): 1106—21.
19. Davydova A. A. Analysis of differentiation of minor thymocyte populations: magistr. SPb.; 2018. [(in Russian)]
20. Pena-Blanco A., Garcia-Saez A. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416—31.
21. Wei A., Roberts A., Aaron A. et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rationale and progress. *Blood Rev.* 2020; 44: 100672.
22. Moujalled D., Strasser A., Liddel J. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ.* 2021; 28(7): 2029—44.
23. Elliott M., Chekeni F., Lazarowski E. et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature.* 2009; 461(7261): 282—6.
24. Cheong j., Tang Y., Zhou L. et al. Advances in quantifying circulatory microRNA for early disease detection. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2022; 74: 256—62.
25. Jing R., Zhong T., Long Y. et al. Downregulated miRNA-26a-5p induces the apoptosis of endothelial cells in coronary heart disease by inhibiting PI3K/AKT pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(11): 4940—7.
26. Sen C., Gordillo G., Khanna S. Micromanaging Vascular Biology: Tiny MicroRNAs Play Big Band. *J. Vasc. Res.* 2009; 46(6): 527—40.
27. Sokolov P. L., Chebanenko N. V., Romanov P. A. Epigenetic factors in the formation of hypoxic-ischemic brain lesions in children. *Doktor.Ru.* 2021; 20(10): 68—72. [(in Russian)]
28. Zhai Y., Liu B-G., Mo X-n. et al. Gingerol ameliorates neuronal damage induced by hypoxia-reoxygenation via the

REFERENCES

miR-210/brain-derived neurotrophic factor axis. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2022; 38(4): 367—77.

29. Naumov M. D., Bulatetskiy S. V. *The role of apoptosis: physiology or pathology in modern medicine: Satellite materials. remote. scientific-practical. conf. students and young scientists. Minsk; 2021: 475—8. [(in Russian)]*

30. Favie L., de Haan T., Bijleveld Y. et al. *Prediction of drug exposure in critically ill encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia based on a pooled population pharmacokinetic analysis of seven drugs and five metabolites. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 108: 1098—106.

31. Heuij L., Fraser M., Miller S. *Delayed intranasal infusion of human amnion epithelial cells improves white matter maturation after asphyxia in preterm fetal sheep. J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2019; 39(2): 223—39.

32. Annink K., Franz A., Derks J. et al. *Allopurinol: Old Drug, New Indication in Neonates? Curr. Pharm. Des.* 2017; 23(38): 5935—42.

33. Kim H., Koo Y., Shin M. et al. *Combination of constraint-induced movement therapy with electroacupuncture improves functional recovery following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. Biomed. Res. Int.* 2018; 7: 8638294.

34. Chu W. Y., Annink K. V., Nijstad A. L. et al. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of allopurinol, its Active metabolite oxypurinol, and biomarkers hypoxanthine, xanthine and uric acid in hypoxic-ischemic encephalopathy Neonates. Clin. Pharmacokinet.* 2022; 61(2): 321—33.

35. Borkovic-Mitic S., Stojsavljevic A., Vujotic L. et al. *Differences between antioxidant defense parameters and specific trace element concentrations in healthy, benign, and malignant brain tissues. Sci. Rep.* 2021; 11(1): 14766.

36. Liu S., Zhou M., Ruan Z. et al. *AIF3 splicing switch triggers neurodegeneration. Mol. Neurodegener.* 2021; 16(1): 25.

37. Zhang Y., Xu N., Ding Y. et al. *Chemerin reverses neurological impairments and ameliorates neuronal apoptosis through ChemR23/CAMKK2/AMPK pathway in neonatal hypoxic—ischemic encephalopathy. Cell Death. Dis.* 2019; 10(2): 97.

38. Osikov M. V., Akhmatov V. Yu., Telesheva L. F. i dr. *Pleiotropic effects of erythropoietin in chronic renal failure. Fundamental'nye issledovaniya.* 2013; 7(1): 218—24. [(in Russian)]

Поступила 01.09.2022.

Принята к печати 25.11.2022.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Чиж К. А. и соавт. Волчаночный нефрит: клиника и морфология

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Ходжаев А. В. и соавт. Современное состояние психиатрической службы в Республике Беларусь

Лекции и обзоры

- ✓ Казаков С. А. Кардиологическое консультирование пациента с эректильной дисфункцией

Обмен опытом

- ✓ Гончаров В. В. и соавт. Особенности нутритивной поддержки пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

Медицина Беларуси в лицах

- ✓ Абаев Ю. К. В поисках истины (к 80-летию со дня рождения академика В. С. Улащика)

Школа молодого ученого

- ✓ Селье Г. Как говорить?



¹В. В. ПОНОМАРЕВ, ²Н. В. МАЗГО, ²В. Ю. КОНОНЕНКО, ³А. Г. БЕЛЯКОВ

КОНЦЕНТРИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ БАЛО

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь,

³Поликлиника открытого акционерного общества «Нафтан», Новополоцк, Беларусь

Представлено клиническое наблюдение пациентки 53 лет с остро развившимся левосторонним гемипарезом, центральным прозопарезом и легкой дизартрией. Результаты МРТ головного мозга в правом полушарии выявили два очага пониженной плотности с концентрическим разрушением миелина, что характерно для концентрического склероза Бало. Своевременная терапия метилпреднизолоном и последующая реабилитация привели к полному регрессу очаговой неврологической симптоматики и уменьшению размеров очагов демиелинизации.

Ключевые слова: концентрический склероз Бало, иммуносупрессивная терапия, благоприятный исход.

Clinical case of a 53-year-old patient with acute developed left-sided hemiparesis, central prosoparesis and mild dysarthria is presented. The results of MRI of the brain in the right hemisphere revealed two areas of reduced density with concentric destruction of myelin, which is characteristic of Balo concentric sclerosis. Timely therapy with methylprednisolone and subsequent rehabilitation led to a complete regression of focal neurological symptoms and a decrease in the size of foci of demyelination.

Key words: Balo concentric sclerosis, immunosuppressive therapy, favorable outcome.

HEALTHCARE. 2023; 1: 38—42.

CONCENTRIC SCLEROSIS BALO

V. V. Ponomarev, N. V. Mazgo, V. Yu Kononenko, A. G. Belyakov

Концентрический склероз Бало (КСБ; G37.5 по МКБ-10) — редкое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, которое характеризуется появлением в качестве специфического патоморфологического субстрата концентрических очагов демиелинизации по типу колец на спиле дерева, с чередующимися слоями ремиелинизации и демиелинизации [1—4,6—12]. Впервые концентрические элементы в очагах демиелинизации были упомянуты О. Марбургом в 1906 г. В 1927 г. венгерский патоморфолог J. Balo описал клинический случай и результаты патологоанатомического исследования, в ходе которого в головном мозге умершей молодой женщины были выявлены концентрические очаги с чередованием миелинизированных и демиелинизированных волокон. Он же впервые предположил, что описанная им патология является редким вариантом рассеянного склероза. Первоначально это заболевание называли периаксиальным лейкоэнцефалитом, однако в последующем оно получило настоящий эпонимический термин. Истинная частота КСБ неизвестна, однако считается, что эта патология относится к редким заболева-

ням нервной системы, с несколько большей распространенностью в странах Азии. Женщины и мужчины заболевают одинаково часто, при этом большинство случаев заболевания приходится на возраст 20—50 лет [1].

От рассеянного склероза патоморфологически КСБ отличается образованием преимущественно в белом веществе лобных долей обширных очагов демиелинизации, отдельные из которых окружены характерными кольцами, состоящими из зон полного или частичного повреждения миелина. Данные чередующиеся кольца сохранного миелина (ремиелинизация) и утраты миелина (демиелинизация) могут локализоваться в полушариях головного мозга, мозжечке, стволе, спинном мозге, перекресте зрительных волокон. Микроскопически выявляются выраженная дегенерация олигодендроцитов, которая сопровождается их апоптозом, и мелкоочаговые васкулиты [3, 6, 7].

О причине и патогенезе формирования этих патогномоничных для КСБ колец строения миелина врачи и ученые дискутировали с момента их описания. За вековой период изучения этой патологии в литературе изложены

различные теории ее патогенеза: теории концентрической ремиелинизации, дистальной олигодендроцитопатии, коллоидная, астроцитопатии, предварительного кондиционирования тканей [10], однако пока ни одна из них не может претендовать на роль всеобъемлющей.

Клинические проявления КСБ весьма полиморфны: от бессимптомного течения со спонтанно регрессирующими очагами до фульминантного, резистентного к иммуносупрессивной терапии. Заболевание может быть как монофазным, так и иметь ремиттирующее течение. При обоих вариантах симптоматика развивается остро в течение нескольких дней или недель. Неврологические симптомы КСБ обычно представлены выраженной очаговой симптоматикой (пирамидные, мозжечковые, оптические симптомы) в сочетании с общемозговой (головная боль, нарушение сознания, эпилептический синдром), часто с когнитивным дефицитом [3, 8, 11]. Описаны случаи КСБ, начинающиеся с гемипареза и изолированной амнестической афазии, а также единичные наблюдения бессимптомного течения концентрического склероза Бало, обнаруженные только при аутопсии [2].

Результаты лабораторных исследований крови и мочи при КСБ лишены специфичности. У части пациентов с КСБ при иммуноферментных исследованиях в крови могут выявляться различные антитела, чаще это антитела к нейроспецифической энolahе, но их уровень не коррелирует с тяжестью заболевания, а отражает только наличие при этой патологии аутоиммунных механизмов и повреждение аксонов [8]. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при КСБ могут выявляться незначительный лимфоцитарный плеоцитоз и нормальный уровень белка. Обязательные для рассеянного склероза олигоклональные антитела определяются только у 10 % больных [12].

Ранее диагноз КСБ устанавливали только по результатам аутопсии. В настоящее время КСБ диагностируют по специфической картине при проведении МРТ головного мозга, однако, к сожалению, его четких критериев до сих пор не разработано. К наиболее типичным нейровизуализационным изменениям при КСБ относят в очагах концентрические кольца, напоминающие завитки или спил дерева на T2- и T1-взвешенных изображениях с чередованием струк-

тур измененного и неизмененного в соответствующем режиме МР-сигнала. Важными диагностическими признаками КСБ является отсутствие или незначительная выраженность масс-эффекта при достаточно большом объеме поражения вещества головного мозга, а также особенности локализации очагов (чаще в белом веществе лобных долей). В настоящее время диагноз КСБ обсуждается при выявлении на МРТ головного мозга 2 и более концентрических очагов демиелинизации диаметром 2 см или более, накапливающих контрастное вещество по одному и более кольцу либо его части [4]. Исключить поражения головного мозга другой этиологии также позволяют комплексные данные МР-спектроскопии и КТ-перфузионного исследования. Также необходимо отметить важную диагностическую роль позитронно-эмиссионной томографии, позволяющей достоверно судить о неопухоловой природе выявляемых на МРТ изменений.

В лечении КСБ имеются данные лишь III класса доказательности. Основными методами выбора терапии этой патологии в настоящее время считаются: пульс-терапия глюкокортикостероидами, высокообъемный плазмаферез, внутривенные иммуноглобулины, цитостатики (циклофосфамид, митоксантрон). Нет четких предпочтений к применению какого-то одного из указанных методов, однако обычно придерживаются эскалации терапии в следующем порядке: пульс-терапия, плазмаферез и лишь затем цитостатики. Описан позитивный эффект назначения анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб) для изменения течения КСБ [11]. Описание благоприятных исходов объединяет постановка диагноза и начало «агрессивной» терапии уже на самых ранних стадиях заболевания, что сопровождается уменьшением размеров очагов поражения мозга [5].

Первоначально считалось, что в отличие от классического рассеянного склероза КСБ неуклонно прогрессирует и всегда заканчивается летально через несколько месяцев или лет [1, 2, 7, 12]. Однако в последние годы появились описания наблюдений КСБ с большой продолжительностью жизни пациентов и даже спонтанной ремиссией [5, 9]. Тем не менее, по мнению большинства исследователей, такие случаи ставят первоначально выставленный диагноз КСБ под сомнение.

Мы располагаем опытом диагностики 8 случаев КСБ, только в 1 из них этот прижизненно установленный диагноз подтвержден в последующем на секции [3]. В остальных случаях состояние пациентов улучшалось, однако все они имели резидуальный неврологический дефицит различной степени выраженности. В настоящей публикации хотим поделиться опытом диагностики и успешного лечения пациентки с диагнозом КСБ, которые подтверждены типичными МРТ-данными в динамике и благоприятным исходом.

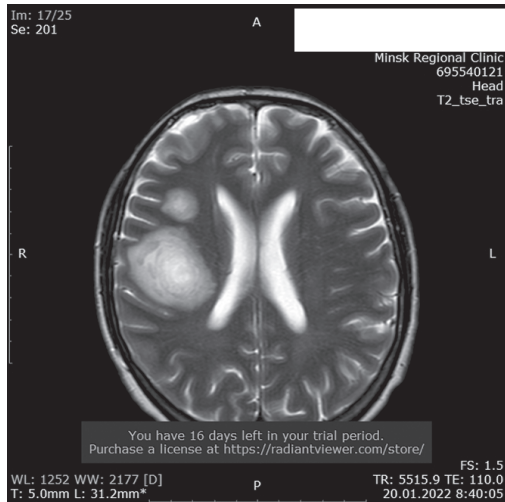
Пациентка Л., 53 года, вахтер, 16.01.2022 доставлена в приемное отделение УЗ «Минская областная клиническая больница» с жалобами на головную боль, асимметрию лица, нарушение речи. Заболела остро накануне, без явной причины, коллеги по работе заметили асимметрию лица, спустя 2 сут присоединились нарушение речи и головная боль. Вызвана скорая медицинская помощь, которая зарегистрировала повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., женщина госпитализирована по экстренным показаниям с подозрением на инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий. Из ранее перенесенных заболеваний она отмечает артериальную гипертензию (гипотензивные препараты регулярно не принимает), редко простудные. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

При поступлении общее состояние средней тяжести, умеренного питания, АД 140/90 мм рт. ст., соматической патологии не выявлено. Неврологически: в сознании, ориентирована в месте и времени, собственной личности. Черепные нервы: зрачки равновелики $D=S$, прямая и содружественная реакции зрачков на свет сохранены. Сходящееся косоглазие OS (врожденное). Глазодвигательных нарушений нет. Грубо опущен левый угол рта, язык по средней линии. Речь дизартрична, намечен хоботковый рефлекс, глоточный рефлекс не изменен. Сила в левой руке снижена до 3 баллов, в левой ноге — до 4 баллов, мышечный тонус в них снижен. Сила в правых конечностях достаточная, мышечный тонус справа не изменен. Глубокие рефлексы высокие, зоны расширены, $S>D$, патологические стопные знаки группы Бабинского слева. Чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков нет. Координаторные пробы хуже выполняет левыми конечностями

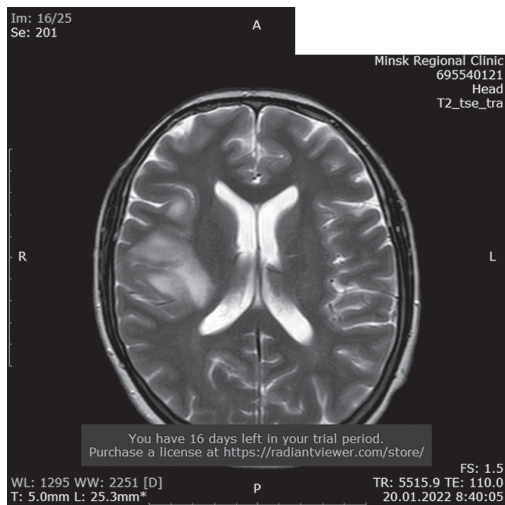
(из-за гемипареза). Функции тазовых органов контролирует.

Результаты исследований: рутинные общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови — без отклонений от нормы. Анализ ЦСЖ (25.01.2022): белок 0,49 г/л, цитоз $84 \cdot 10^6$ кл./л (нейтрофилы 83 %, лимфоциты 13 %); глюкоза 5,12 ммоль/л, хлориды 122 ммоль/л. Повторный анализ ЦСЖ (03.02.2022): белок 0,16 г/л, цитоз $4,3 \cdot 10^6$ кл./л. ПЦР ЦСЖ: ДНК вируса простого герпеса I—II типа, энтеровируса, вируса Эпштейна — Барр, токсоплазма не выявлено. КТ головного мозга (16.01.2022): в правой лобно-височной области определяется зона пониженной плотности $30 \times 43 \times 47$ мм, срединные структуры мозга не смещены. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимых изменений кровотока не выявлено. МРТ головного мозга с контрастированием (20.01.2022): в белом веществе правой лобной и теменной долей визуализируются две округлые зоны изменения интенсивности МР-сигнала размерами $12 \times 12 \times 15$ мм и $40 \times 33 \times 32$ мм без признаков масс-эффекта. На постконтрастных сканах определяется неравномерное кольцевидное накопление контрастного вещества в вышеописанных очагах (рис. 1). Кроме того, выявлены 3 миллиарных очага накопления контраста в левом полушарии головного мозга (юкстакортикально, в белом веществе лобной и затылочной долей). При проведении МР-ангиографии гемодинамически значимых стенозов, аневризм не выявлено.

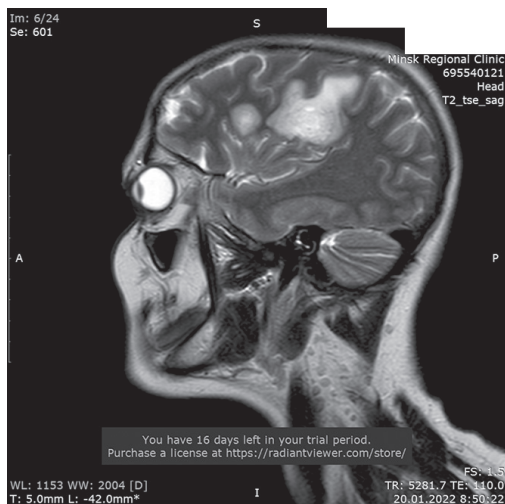
На основании клинической картины типичных результатов МРТ головного мозга диагностирован КСБ. Проведено лечение метилпреднизолоном по схеме пульс-терапии, омега-3, биспрололом, холина альфосцератом, ЛФК. За время пребывания в стационаре состояние пациентки улучшилось: уменьшились головная боль и асимметрия лица, восстановилась речь, увеличилась сила в левых конечностях (в руке до 4 баллов, в ноге до 4,5 балла), глубокие рефлексы высокие ($S>D$), патологических стопных знаков нет. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. В последующем наблюдалась у невролога, однако, несмотря на постепенное улучшение моторных функций (сохранялась только пирамидная недостаточность в левых конечностях), развились тревога и депрессия, которые



а



б



в

Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастированием пациентки Л.: в белом веществе правой лобной и теменной долей визуализируются два округлых очага размерами 12×12×15 мм и 40×33×32 мм без признаков масс-эффекта. На постконтрастных сканах определяется неравномерное кольцевидное накопление контрастного вещества в вышеописанных очагах

потребовали назначения ингибиторов обратного захвата серотонина в течение 4 мес. При повторном проведении МРТ головного мозга (апрель 2022 г.) отмечено уменьшение размеров ранее выявленных очагов в правой полушарии головного мозга и исчезновение очагов в левом полушарии (рис. 2).

Контрольный осмотр в августе 2022 г.: состояние удовлетворительное, жалоб нет, пациентка приступила к труду. Объективно: в сознании, речь свободная, эмоционально-волевая сфера без особенностей. В неврологическом статусе признаков органического поражения нервной системы нет.

Таким образом, у пациентки 53 лет остро, впервые в жизни, без явной причины развился левосторонний гемипарез (умеренный в руке, легкий в ноге), центральный парез левого лицевого нерва и легкая дизартрия. Первоначально был диагностирован инфаркт в правом каротидном бассейне артерий. Однако небольшой плеоцитоз в ЦСЖ и типичные результаты при проведении МРТ головного мозга с контрастированием в виде двух кольцевидных очагов демиелинизации позволили диагностировать КСБ. Раннее начало иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами привело к регрессу очаговой неврологической симптоматики в течение 3 мес, что сопровождалось уменьшением размеров очагов демиелинизации. Данный клинический пример демонстрирует возможность выздоровления пациентов при условии своевременной диагностики и назначения адекватной терапии.

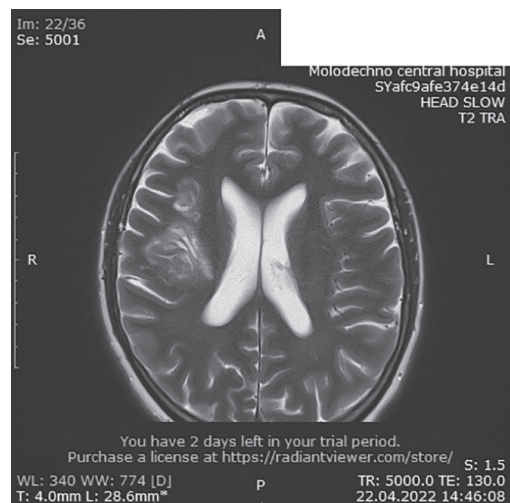


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Л. спустя 3 мес: отмечается уменьшение размеров ранее выявленных очагов

Контактная информация:

Пономарев Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел.+375 17 295-43-48.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. П.

Сбор и обработка материала: Н. В. М., В. Ю. К., А. Г. Б.

Написание текста: В. В. П., Н. В. М.

Редактирование: В. В. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Под ред. И. А. Завалишина, М. А. Пирадова, А. Н. Бойко и др. Москва: Здоровье человека; 2014. 400 с.
2. Воробьева А. А., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. и др. Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение. *Анналы неврологии*. 2015; 1: 37—40.
3. Концентрический склероз Бало: научный обзор и личное наблюдение. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017; 5: 23—8.
4. Китаев В. М., Китаев С. В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 136 с.
5. Лорина Л. В., Буршанов А. О. Концентрический склероз Бало: клинический случай ремиссии. *Клиницист*. 2017; 1(10—11): 71—5.
6. Barz H., Barz U., Schreiber A. Morphogenesis of the demyelinating lesions in Balo's concentric sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2016; 91: 56—61.
7. Barun B., Adamec I., Habek M. Balo's Concentric Sclerosis in Multiple Sclerosis. *Intern Med*. 2012; 51: 2065—6.
8. *Clinical Neuroimmunology. Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Ed. S. Rizvi. Humana Pres; 2012: 219—32.
9. Harandi A., Esfandani A., Pakdaman H. et al. Balo's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. *Rev. Neurodci*. 2018; 29(8): 873—82.
10. Stadelmann C., Ludwin S., Tabira T. et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005; 128(5): 979—87.
11. Tzanetakos D., Vakrakou A. G., Tzartos J. et al. Heterogeneity of Balo's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. *BMC Neurology*. 2020; 20: 400.
12. Wang C., Zhang K. N., Wu X. M. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis — like lesions in Chinese. *Mult. Scler*. 2008; 14(3): 418—24.

REFERENCES

1. *Autoimmune diseases in neurology. Clinical guidance*. Pod red. I. A. Zavalishina. M. A. Piradova. A. N. Boyko i dr. Moscow: Zdorovye cheloveka; 2014. 400 s. [(in Russian)]
2. Vorobyova A. A., Konovalov R. N., Krotenkova M. V. i dr. Balo Sclerosis and Balo-like Syndromes: Diagnosis and Treatment. *Annaly nevrologii*. 2015; 1: 37—40. [(in Russian)]
3. Garshova S. V., Ponomarev V. V. Concentric sclerosis Balo: a scientific review and personal observation. *Mizhnarodniy nevrologichniy zhurnal*. 2017; 5: 23—8. [(in Russian)]
4. Kitaev V. M., Kitaev S. V. Radiation diagnosis of brain diseases. Moscow: MEDpress-inform. 2015: 136 s. [(in Russian)]
5. Lorina L.V., Burshanov A.O. Concentric sclerosis Balo: a clinical case of remission. *Clinician*. 2017; 1(10—11): 71—5. [(in Russian)]
6. Barz H., Barz U., Schreiber A. Morphogenesis of the demyelinating lesions in Baly's concentric sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2016; 91: 56—61.
7. Barun B., Adamec I., Habek M. Balo's Concentric Sclerosis in Multiple Sclerosis. *Intern Med*. 2012; 51: 2065—6.
8. *Clinical Neuroimmunology. Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Ed. S. Rizvi. Humana Pres; 2012: 219—32.
9. Harandi A., Esfandani A., Pakdaman H. et al. Balo's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. *Rev. Neurodci*. 2018; 29(8): 873—82.
10. Stadelmann C., Ludwin S., Tabira T. et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005; 128(5): 979—87.
11. Tzanetakos D., Vakrakou A. G., Tzartos J. et al. Heterogeneity of Balo's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. *BMC Neurology*. 2020; 20: 400.
12. Wang C., Zhang K. N., Wu X. M. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis — like lesions in Chinese. *Mult. Scler*. 2008; 14(3): 418—24.

Поступила 19.08.2022.

Принята к печати 25.11.2022.

¹И. М. КРАСТЕЛЕВА, ¹Л. Л. МИРОНОВ, ²Т. А. ДЬЯКОВА, ²А. В. АНИСИМОВА,
²А. Н. ЖУКОВСКАЯ, ²Н. Н. ТКАЧ, ³Д. В. КРИВЕНОК, ³Т. Н. НАГОРНАЯ, ³В. З. МИЗУЛО

ГАЛАКТОЗЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
²1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь,
³РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Изложены современные представления о галактоземии, ее клинических формах и вариантах течения, эпидемиологии, особенностях диагностики, клинического течения и лечения. Представлен клинический случай галактоземии у новорожденного.

Ключевые слова: галактоземия, гипокоагуляция, гипербилирубинемия, новорожденные.

Modern concepts of galactosemia, its clinical forms and course variants, epidemiology, diagnostic features, clinical course and treatment are outlined. A clinical case of galactosemia in a newborn is presented.

Key words: galactosemia, hypocoagulation, hyperbilirubinemia, newborns.

HEALTHCARE. 2023; 1: 43—49.

GALACTOSEMIA IN NEWBORN: DIAGNOSIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

I. M. Krastsialiova, L. L. Mironau, T. A. Dzyakava, A. V. Anisimava, A. N. Zhukouskaya, N. N. Tkach, D. V. Krivionak, T. N. Nahornaia, V. Z. Mizula

Галактоземия — редкое генетическое нарушение обмена веществ, при котором изменяется нормальный процесс метаболизма галактозы. Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает из-за дефицита активности ферментов, отвечающих за усвоение организмом галактозы.

Основные источники галактозы в рационе человека — молоко и молочные продукты. Первичные сахара у новорожденных и младенцев образуются в результате распада дисахарида лактозы в молоке. Лактоза — углевод из группы дисахаридов, состоящий из остатков молекул галактозы и глюкозы, обеспечивает около 40 % от общего прироста энергии у младенцев и только около 2 % у взрослых. Лактоза расщепляется на глюкозу и галактозу, и, когда галактоза достигает гепатоцитов, она превращается в глюкозу в результате ряда ферментативных реакций. Галактоза является важным углеводом для младенцев, потому что служит основным источником энергии в первые месяцы жизни, и быстрее, чем глюкоза, включается в синтез гликогена [1, 2], а также используется для синтеза глюкоконъюгатов, таких как галактопротеины, галактолипиды и мукополисахариды. Галактоза превращается в глюкозу под действием трех ферментов. Этот процесс известен под названием «метаболический путь Лелуара» (рисунок). Путь Лелуара состоит из 4 стадий,

каждая из которых катализируется специфическим ферментом.

GALT является вторым ферментом в пути Лелуара (первой действует GALK, затем GALT и только после этого — GALE).

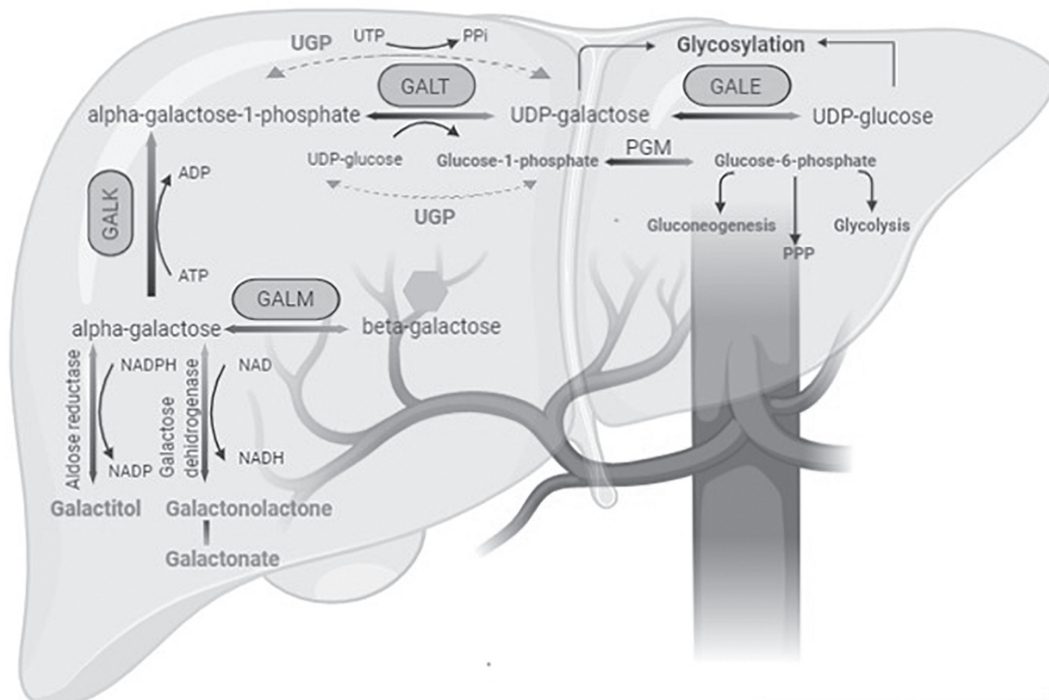
Первое описание галактоземии с проявлениями системной токсичности было представлено в 1908 г. В 1935 г. Н. Н. Mason и М. Е. Turner описали случай галактоземии с галактозурией у 10-месячного младенца, который хорошо отреагировал на диету с ограничением лактозы [4].

В основу современной классификации галактоземии положен этиологический принцип. Существует несколько типов галактоземии в зависимости от имеющегося у пациента дефекта одного из основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы.

1. Классическая — галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента GALT.

2. Недостаточность галактокиназы — галактоземия II типа. Дефицит GALK приводит к образованию метаболитов, образующихся по альтернативным путям, с накоплением галактитола и галактоната. Галактитол поражает глаза и мозг ребенка, приводя к образованию катаракты и, реже, к отеку мозга.

3. Дефицит галактозо-4-эпимеразы — галактоземия III типа. Клинические проявления дефицита GALE варьируют от легкой до тяжелой степени в зависимости как от активности



Метаболизм галактозы. Основной метаболический путь галактозы, или путь Лелуара, включает следующие ферменты: галактозомутаротазу (GALM), галактокиназу (GALK), галактозо-1-фосфатуридилтрансферазу (GALT), галактозо-4-эпимеразу (GALE). Продукт реакции GALT, глюкозо-1-фосфат, требует действия фосфоглюкомутазы (PGM) для участия в других метаболических путях. В случае дефицита GALT активируются альтернативные пути с участием различных ферментов: альдозоредуктазы, галактозодегидрогеназы и уридиндифосфат-глюкозо-гексозопирозофосфорилазы (UGP) [3]

фермента, так и от того, изолирована ли эта недостаточность только дефицитом фермента в эритроцитах или носит более генерализованный характер, поражая органы и ткани. Тяжелый дефицит GALE имитирует классическую галактоземию, проявляясь схожими симптомами в периоде новорожденности. Следует отметить, что у этих пациентов сохраняется нормальная активность GALT, и, следовательно, они не будут выявляться большинством программ скрининга новорожденных.

4. Недавно японскими исследователями были описаны 8 случаев у детей, не являющихся родственниками, с галактоземией IV типа, характеризующейся мутацией в гене *GALM*, кодирующей фермент галактозомутаротазу. Y. Wada и соавт. выявили 5 различных мутаций в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GALM* (137030.0001—137030.0005) [5]. Ни у одного из этих детей не было симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта или тяжелого нарушения функции печени. У 2 наблюдалась двусторонняя катаракта. Все имели нормальный рост и развитие.

Классическая галактоземия (ОМИМ № 230400) — редкое врожденное нарушение угле-

водного обмена, обусловленное тяжелым дефицитом фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. GALT участвует в метаболизме галактозы, в результате чего нарушается превращение галактозы в глюкозу, и в организме больного накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактозо-1-фосфат и галактитол) [6].

Пары, у которых в семье есть один больной галактоземией ребенок, имеют шанс (25 %) родить ребенка с галактоземией при каждой последующей беременности. Если известны патогенные варианты в гене *GALT* в семье, то рекомендуется молекулярно-генетическое тестирование на носительство для сибсов из группы риска и пренатальное тестирование для беременных с повышенным риском. Если патогенные варианты *GALT* в семье неизвестны, пренатальное тестирование может основываться на анализе активности фермента GALT в культивируемых клетках амниотической жидкости [7].

Распространенность классической галактоземии составляет 1 : 16 000—1 : 60 000 живорождений [8, 9]. Самая высокая зарегистрированная частота галактоземии отмечена в Ирландии (1 : 20 000), самая низкая — в Японии (1 : 1 000 000).

В настоящее время идентифицировано более 300 вариаций гена *GALT*. Наиболее распространенная вариация гена среди европейцев — *c.563A>G (p.Gln188Arg)* [10].

Диагностика классической галактоземии и ее клинических вариантов основана на выявлении в эритроцитах повышенного содержания галактозо-1-фосфата, сниженной активности фермента *GALT* и/или дуаллельных патогенных вариантов *GALT* [8].

При классической галактоземии галактозо-1-фосфат является основным токсичным метаболитом, служащим маркером заболевания и критерием эффективности проводимого лечения. К сожалению, корреляция между концентрацией галактозо-1-фосфата и отдаленными результатами лечения низкая. Хотя ограничение потребления галактозы приводит к быстрому снижению галактозо-1-фосфата, уровень его остается повышенным, поскольку эндогенная продукция галактозы выше у младенцев и детей по сравнению со взрослыми.

В зависимости от уровня активности фермента дефицит *GALT* может быть стратифицирован на 3 категории.

Наиболее тяжелая форма — классическая галактоземия, характеризующаяся отсутствием или едва определяемой ($\leq 1\%$) активностью фермента в эритроцитах и ткани печени.

Второй вариант — клинический вариант галактоземии, обычно проявляющийся активностью *GALT* от 1 до 10 %. Отличается от классической галактоземии наличием повышенного уровня ферментов в других органах, а именно в мозге, печени и кишечнике.

Биохимический вариант — галактоземия Дуарте. Отличается сохранением от 15 до 35 % ферментативной активности *GALT*. Поражает приблизительно 1 из 4000 новорожденных младенцев, что делает ее гораздо более распространенной, чем классический и клинический варианты галактоземии. Галактоземия Дуарте возникает в случае, если один из родителей гетерозиготный по аллели Дуарте, а другой является гетерозиготным по классической галактоземии.

Референтная концентрация *GALT* в крови новорожденных составляет примерно 150—500 мкмоль/л. Значение *GALT* ≤ 32 мкмоль/л типично для *GALT*-дефицитной галактоземии, тогда как уровень активности *GALT* 41—120 мкмоль/л часто встречается при клинически доброкачественной мутации [11].

Дефицит *GALT* приводит к накоплению галактозы и ее производных, таких как галактитол, галактонат и галактозо-1-фосфат (*Gal-1-P*), в крови и/или тканях организма и их экскреции с мочой. Помимо накопления в эритроцитах уровень *Gal-1-P* может быть повышен в печени, почках, головном мозге, надпочечниках, сердце, хрусталике глаза и культивированных фибробластах кожи.

Предполагается, что при дефиците *GALT* потребности организма новорожденного в энергии могут повышаться и для ее восполнения могут использоваться альтернативные источники, включая глюкозу, сахарозу, фруктозу. Следовательно, отсутствие или ограничение потребления других углеводов в раннем младенческом возрасте может еще в большей степени нарушать энергетический обмен при галактоземии, особенно при катаболическом стрессе.

Предложены две гипотезы, объясняющие патофизиологические изменения при галактоземии.

Первая гипотеза предполагает, что повышенный уровень *Gal-1-P* может привести к бесполезным реакциям фосфорилирования, в результате чего АТФ захватывается *Gal-1-P*, который затем может дефосфорилироваться до метаболитов, не имеющих энергогенерирующих способностей [11].

Согласно второй гипотезе, продукция энергии скомпрометирована вследствие ингибирования галактозо-1-фосфатом ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы (глюкозо-6-фосфатаза, фосфоглюкомутаза, уридиндифосфат-гликоген-фосфорилаза и др.) [11, 12]. Исследования *in vivo* подтвердили вторую гипотезу [13].

Установлено также, что накопление галактитола приводит к возникновению гиперосмотического эффекта, способствующего развитию катаракты, и окислительному стрессу на фоне истощения НАДФ и образования свободных радикалов [11]. Кроме того, продукция токсичных метаболитов при галактоземии понижает устойчивость к окислительному повреждению [14, 15].

Практически 100 % новорожденных детей с классическим или клиническим вариантом галактоземии могут быть выявлены с применением программы скрининга, которая включает в свою панель тестирования на галактоземию. Однако клинический вариант может быть не диагностирован, если программа измеряет

только общий уровень галактозы в крови, а не ферментативную активность GALT эритроцитов (таблица).

Признаки классической галактоземии обычно возникают в первую неделю жизни ребенка и не являются специфическими. У новорожденного отмечаются нарушение питания, рвота, суетливость и раздражительность, в дальнейшем нарастают желтуха, увеличение печени, развивается катаракта. Часто наблюдаются инфекции кровотока (сепсис), вызванные, как правило, кишечной палочкой. При отсутствии лечения у ребенка возникают проблемы с ростом и набором веса.

В биохимическом анализе крови могут быть выявлены гипогликемия, повышение уровня биохимических маркеров холестаза (увеличение прямой фракции билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-липопротеинов и жирных кислот), повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ). Может быть нарушена белково-синтетическая функция печени со снижением факторов свертывания крови (протромбиновый индекс, фибриноген), уровня альбумина, холинэстера-

зы в сыворотке крови. Возможно развитие метаболического ацидоза и гемолитической анемии. Прогноз заболевания напрямую зависит от сроков установления диагноза.

Наиболее частыми неврологическими проявлениями галактоземии являются тремор, атаксия, дистония, нарушения речи разной степени выраженности. Сообщается о взаимосвязи между выраженностью тремора и низким содержанием миелина в сером и белом веществе головного мозга, что может быть обусловлено нехваткой гликолипидов вследствие дефицита УДФ-гексоз. Предполагается также, что дефицит УДФ-гексоз может привести к нарушению синтеза фолликулостимулирующего гормона и коллагена [16—18].

Тяжесть симптомов зависит от того, какой фермент поражен, от мутации белка и характера диеты. Некоторые последствия этого состояния можно предотвратить путем исключения из рациона продуктов, содержащих галактозу. Безгалактозную диету следует начинать как можно раньше после рождения [19]. К сожалению, несмотря на диету, у большинства пациентов развиваются осложнения, главным

Характеристики галактоземии

Дефицит фермента	GALK	GALT	GALE
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Частота	1 : 100 000—1 : 1 000 000	1 : 40 000—1 : 60 000	Умеренно-тяжелая: от 1 : 6200 (афроамериканцы) до 1 : 64 000 Тяжелая: 1 : 23 000
Хромосомный локус	17q24	9p13	1p36
Результаты неонатального скрининга	↑ галактоза плазмы GALT— норма	↑ галактоза плазмы ↓ GALT	↑ галактоза плазмы GALT — норма
Лабораторные тесты	↑↑ галактоза плазмы ↑↑ галактитол плазмы ↑↑ галактонат плазмы ↑↑ галактитол, галактоза, галактонат в моче Нормальный уровень Gal-1-P в эритроцитах	↑↑ галактоза плазмы ↑ галактитол плазмы ↑↑ Gal-1-P в эритроцитах ↑ галактитол, галактоза, галактонат в моче	↑ галактоза плазмы ↑ галактитол плазмы ↑ Gal-1-P в эритроцитах ↑ галактитол, галактоза, галактонат в моче
Дополнительные диагностические тесты	↓ активности GALK в эритроцитах Выявление мутаций GALK	↓ активности GALT в эритроцитах Выявление мутаций GALT	↓ активности GALE в эритроцитах Выявление мутаций GALE*
Частые мутации	P28T	Классическая: Q188R, K285N, L195P Клиническая: S135L Биохимическая (Дуарте): N314D/Q188R	Тяжелая форма: V94M, K257R, R335H, L183P Умеренно тяжелая форма: L313M, D103G

*Некоторые случаи выявляются ретроспективно при задержке развития нервной системы пациента.

образом со стороны центральной нервной системы и женских половых желез. Кроме отказа от продуктов, содержащих галактозу, никакие другие специфические методы лечения в клинической практике широко не используются. Полная элиминация галактозы невозможна, так как часть ее вырабатывается *in vivo* [20]. Таким образом, при использовании только диеты долгосрочные побочные эффекты галактоземии неизбежны.

В настоящее время исследуются методы лечения, включающие ингибиторы GALK-1, антиоксиданты, ингибиторы альдозоредуктазы, генную терапию, мРНК-терапию, ингибиторы сигнального пути стресса и заместительную ферментную терапию [21—25].

Фундаментальной биохимической причиной галактоземии часто являются недостаточная способность пораженного белка правильно сворачиваться и/или его нестабильность. Это было продемонстрировано при всех четырех типах болезни. Исследования показывают, что конформационная нестабильность белков может быть общим проявлением для большинства вариантов галактоземии. В связи с этим предполагается, что перспективным направлением в лечении галактоземии может быть использование фармакологических шаперонов. Шапероны (англ. Chaperones) — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов. Шапероны состоят из небольших молекул, которые связываются с белками-мишенями, предотвращая дестабилизацию целевого белка [26, 27]. Разработка эффективных шаперонов для лечения галактоземии была бы значительным вкладом в улучшение результатов лечения по сравнению с применением только безгалактозной диеты.

Проводятся интенсивные исследования эффективности экзогенного применения матричной РНК при лечении галактоземии [25]. Однако на сегодняшний день наиболее распространенным и доступным методом лечения галактоземии является раннее начало диеты с ограничением содержания лактозы.

Приводим клинический случай галактоземии у новорожденного ребенка.

Ребенок Максим М., родился 08.01.2022 от второй беременности, первых родов, масса тела — 3210 г, рост — 52 см, окружность голо-

вы — 35 см, грудной клетки — 34 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Роды в сроке 284 дня через естественные родовые пути. Первая беременность у матери в 2020 г. — неразвивающаяся. В 25 нед беременности мать перенесла кольпит (санация влагалища), в 29—30 нед — ОРВИ. У матери диагностированы субклинический гипотиреоз, истмико-цервикальная недостаточность. На 28-й неделе беременности у ребенка выявлен врожденный порок развития: агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия.

На 3-и сутки жизни отмечено нарастание гипербилирубинемии (до 279 мкмоль/л, прямой 20,2 мкмоль/л), в связи с чем начата фототерапия. На 5-е сутки жизни у новорожденного резко ухудшились показатели гемостазиограммы: АЧТВ увеличилось до 61 с, протромбиновое время (ПВ) — до 34,6 с, МНО — 2,82, фибриноген снизился до 1,7 г/л, появилась кровоточивость из мест инъекций. В связи с этим 17.01.2022 ребенок переведен для коррекции гемостаза в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Получал трансфузии криопреципитата (3 дозы), октаплас (дважды), октаплекс, конакион, дицинон в возрастных дозах. В последующие дни на фоне проводимого лечения АЧТВ возросло до 80,8 с, несколько снизились показатели ПВ (24,2 с) и МНО (1,84), уровень фибриногена повысился до 3,03 г/л. Однако в динамике отмечено значительное повышение уровня D-димеров (1633→2501→74310 нг/мл). Анализ факторов свертывания от 18.01.2022: фактор V— 38,3 %, фактор VII— 25 %, фактор VIII— 129 %, фактор IX— 49,1 %, фактор XI— 27 %, фактор XII— 23 %.

В связи с прогрессированием анемии (Hb 159 → 103 г/л) потребовалась ее коррекция эритроцитами, обедненными лейкоцитами (45 мл). В общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз ($35,9 \cdot 10^9$) с незначительным сдвигом формулы влево.

В биохимическом анализе крови отмечено нарастание уровня трансаминаз (АЛТ 5,0 → 92,0 → 72,04 ЕД/л; АСТ 27,0 → 180,0 → 116,55 ЕД/л) и щелочной фосфатазы (73,0 → 387,0 → 1115,7 ЕД/л). Электролитных нарушений не выявлено.

В общем анализе мочи на 6-е сутки жизни обнаружены лейкоциты и неизмененные эритроциты. Исследование кислотно-основного состояния не выявило существенных отклонений,

за исключением умеренного повышения уровня лактата (2,7—1,7 ммоль/л).

Мазки из зева, уха, пупочной области, ануса дали рост *E. coli* в невысоких титрах с чувствительностью к широкому спектру антибиотиков. Посев крови роста не дал. ИФА от 13.01.2022 выявил наличие антител (IgG) к токсоплазмозу, герпесу и ЦМВ. Исследование крови и мочи методом ПЦР не подтвердило наличие ЦМВ-инфекции у ребенка. Результаты исследования на ВИЧ и гепатиты отрицательные.

При проведении нейросонографии 09.01.2022 подтверждены наличие агенезии мозолистого тела и вентрикуломегалия. При Эхо-КГ от 19.01.2022 обнаружены открытое овальное окно и дополнительная хорда левого желудочка. Артериальный проток закрыт.

Отклонений со стороны других органов по данным УЗИ брюшной полости, R-графии органов грудной клетки, ЭКГ не выявлено.

Кроме гемостатической терапии ребенок получал антибактериальные препараты (амоксиклав, гентамицин) в возрастных дозах, внутривенно растворы глюкозы и электролитов в дозе физиологической потребности, энтеральное питание молочными смесями. Показаний для кардиотонической поддержки и искусственной вентиляции легких не было.

Ребенок неоднократно консультирован сотрудниками кафедры неонатологии БелМАПО, детскими гематологами. Ввиду неясности диагноза с целью его уточнения и дальнейшего лечения 19.01.2022 пациент переведен в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Клинический диагноз при переводе. Основной: «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная. Гепатит неясного генеза. Врожденная коагулопатия?»

Осложнения: вторичная гемостазиопатия с гипокоагуляцией, тромбоцитопения, геморрагический синдром (купирован), гипербилирубинемия. Анемический синдром (купирован). ДН I степени.

Сопутствующий: ВПР: агенезия мозолистого тела. Вентрикуломегалия. ООО. ДХЛЖ.

В результате инструментальных и лабораторных методов исследования в РНПЦ «Мать и дитя» у ребенка дополнительно выявлены дисплазия обоих тазобедренных суставов, остеоартрит левого коленного сустава (R-графия и УЗИ от 21.01.2022), увеличение линейных размеров печени и почек, наличие свободной жидкости

в брюшной полости (УЗИ от 02.02.2022 и 09.02.2022), дисфункция аортального клапана с регургитацией 0-I степени, открытое овальное окно с двумя шунтами общим потоком 4 мм (Эхо-КГ от 22.02.2022), расширение задних рогов боковых желудочков головного мозга, субэпендимальная киста справа, повышение резистентности в артериях головного мозга (НСГ от 09.02.2022), признаки перивентрикулярного глиоза белого вещества больших полушарий (МРТ головного мозга от 11.02.2022). Ребенка осматривали офтальмолог (дакриоцистит справа), оториноларинголог, хирург (патологии не выявлено), невролог.

Проведено генетическое обследование. По результатам исследования уровня галактозо-1-фосфата установлено его повышение до 3339 мкмоль/мл (при +норме до 250 мкмоль/мл).

Предварительный диагноз: «Галактоземия». Рекомендована безлактозная диета. 02.02.2022 получен результат оценки ферментативной активности GALT в эритроцитах, которая составила 3,2 Е/гHb при норме более 3,5 Е/гHb. Рекомендовано повторить исследование и продолжить прием безлактозной смеси. В результате повторной генетической оценки 23.02.2022 диагноз галактоземии подтвержден.

На фоне проводимого медикаментозного лечения (антибактериальная терапия, препараты крови, октагам, витамин К, фолиевая кислота, пробиотики, инфузионная терапия) и продолжающейся безлактозной диеты у ребенка отмечены улучшение общего состояния, нормализация показателей гемостазиограммы, лейкоцитарной формулы, числа лейкоцитов и тромбоцитов, уровня трансаминаз. Ребенок хорошо сосет, не срыгивает, набирает массу. Двигательная активность удовлетворительная, мышечный тонус достаточный. Сохраняется анемия. Печень +2 см, селезенка +1 см. Физиологические отправления не нарушены. Выписан под диспансерное наблюдение педиатра, невролога, офтальмолога, гастроэнтеролога. Вес при выписке — 4600 г.

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует, что среди специалистов, занимающихся вопросами выхаживания и лечения новорожденных детей, нет достаточной настороженности в отношении выявления орфанных заболеваний, в том числе галактоземии, а также отсутствует четкое представление о симптомокомплексе галактоземии,

маскирующем ее проявления под клиническую картину гепатита, врожденной коагулопатии, сепсиса. Это порождает множество неуверительных диагнозов и может быть причиной запоздалой диагностики и лечения данной патологии. Необходимо рассматривать вопрос о проведении «целевого» скрининга на галактоземию новорожденных детей с необъяснимыми причинами гепатита, желтухи, коагулопатии или сепсиса, а также более пристально изучать семейный анамнез при планировании и ведении беременности.

Контактная информация:

Крастелева Ирина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры неонатологии, БелМАПО, и. о. зав. лаборатории клинической неонатологии, реабилитации новорожденных и детей первого года жизни РНПЦ «Мать и дитя», главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 17 292-24-74.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. М. К., Л. Л. М.
Сбор и обработка информации: И. М. К., Л. Л. М., Т. А. Д., Д. В. К., Т. Н. Н., А. В. А., А. Н. Ж., Н. Н. Т., В. З. М.
Написание текста: И. М. К., Л. Л. М., Т. Н. Н., Д. В. К.
Редактирование текста: И. М. К., Л. Л. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Bossolan G., Trindade C. E., Barreiros R. C. Blood galactose and glucose levels in mothers, cord blood, and 48-hour-old breast-fed full-term infants. *Neonatology*. 2007; 91(2): 121—6.
- Brown L. D., Cavalli C., Harwood J. E. F. et al. Plasma concentrations of carbohydrates and sugar alcohols in term newborns after milk feeding. *Pediatr. Res*. 2008; 64(2): 189—93.
- Caro A. R., Corneja V., Guevara-Morales J. et al. *Advances and Challenges in Classical Galactosemia. Pathophysiology and Treatment. J. Inborn Errors Metab. Screen*. 2022; 10: e20210026.
- Mason H. H., Turner M. E. Chronic galactemia, report of case with studies on carbohydrates. *Am. J. Dis. Child*. 1935; 50(2): 359—74.
- Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N. et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet. Med*. 2019; 21(6): 1286—94.
- Berry G. T., Elsas L. J. Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2011; 34(2): 249—55.
- Cerone J., Rios A. Galactosemia. *Pediatr. Rev*. 2019; 40(Suppl 1): 24—7.
- Berry G. T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000 Feb 4 [Updated 2021 Mar 11]. In: Adam M. P., Mirzaa G. M., Pagon R. A. et al., eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993—2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>.
- Coss K. P., Doran P. P., Owoeye C. et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2013; 36(1): 21—7.
- Calderon F. R., Phansalkar A. R., Crockett D. K. et al. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. *Hum. Mutat*. 2007; 28(10): 939—43.
- Ribeiro A. C., Silva M. J., Figueira M. E. Galactose: diet and its implication in galactosmia. In: Pomin V., ed. *Galactose: structure and function in biology and medicine*. 1sted. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2014: 47—74.
- Walter J. H., Fridovich-Keil J. L. Galactosemia. In: Valle D. L., Antonarakis S., Ballabio A. et al. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2019. Available at: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225081023>.
- Lai K., Langley S. D., Khwaja F. W. et al. GALT deficiency causes UDP-hexose deficit in human galactosemic cells. *Glycobiology*. 2003; 13(4): 285—94.
- Al-Essa M., Dhaunsi G. S., Al-Qabandi W. et al. Impaired NADPH oxidase activity in peripheral blood lymphocytes of galactosemia patients. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013; 238(7): 779—86.
- Jumbo-Lucioni P. P., Hopson M. L., Hang D. et al. Oxidative stress contributes to outcome severity in a *Drosophila melanogaster* model of classic galactosemia. *Dis. Model. Mech*. 2013; 6(1): 84—94.
- Haskovic M., Coelho A. I., Bierau J. et al. Pathophysiology and targets for treatment in hereditary galactosemia: A systematic review of animal and cellular models. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2020; 43(3): 392—408.
- Ridel K. R., Leslie N. D., Gilbert D. L. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr. Neurol*. 2005; 33(3): 153—61.
- Panis B., Forget P. P., van Kroonenburgh M. J. P. G. et al. Bone metabolism in galactosemia. *Bone*. 2004; 35(4): 982—7.
- Banford S., McCorvie T. J., Pey A. L. et al. Galactosemia: Towards Pharmacological Chaperones. *J. Pers. Med*. 2021; 11(2): 106.
- Schadewaldt P., Kamalanathan L., Hammen H.-W. et al. Endogenous galactose formation in galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Arch. Physiol. Biochem*. 2014; 120(5): 228—39.
- Timson D. J. Repurposing drugs for the treatment of galactosemia. *Expert Opin. Orphan Drugs* 2019; 7(10): 443—51.
- McCorvie T. J., Timson D. J. Galactosemia: Opportunities for novel therapies. In: Pey A. L., ed. *Protein Homeostasis Diseases: Mechanisms and Novel Therapies*. Cambridge: Academic Press; 2020: 221—45.
- Timson D. J. Therapies for galactosemia: a patent landscape. *Pharm. Pat. Anal*. 2020; 9(2): 45—51.
- Lai K., Boxer M. B., Marabotti A. GALK inhibitors for classic galactosemia. *Future Med. Chem*. 2014; 6(9): 1003—15.
- Delnoy B., Coelho A. I., Rubio-Gozalbo M. E. Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *J. Pers. Med*. 2021; 11(2): 75.
- Cohen F. E., Kelly J. W. Therapeutic approaches to protein-misfolding diseases. *Nature*. 2003; 426(6968): 905—9.
- Leidenheimer N. J., Ryder K. G. Pharmacological chaperoning: a primer on mechanism and pharmacology. *Pharmacol. Res*. 2014; 83: 10—9.

Поступила 04.07.2022.

Принята к печати 20.07.2022.



В. П. МОРОЗ

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРИНЦИПА АВТОНОМИИ В ОТНОШЕНИИ ПАЦИЕНТА, НАХОДЯЩЕГОСЯ В СОСТОЯНИИ КОНЦА ЖИЗНИ

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Рассматриваются особенности реализации принципа автономии при оказании медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни. Данный принцип, являющийся фундаментальной основой защиты прав человека, приобретает специфический контекст в силу особенностей состояния, в котором находится пациент, и его повышенной уязвимости из-за испытываемых физических и моральных страданий, вызванных неизлечимым заболеванием. Поэтому врач, оказывающий медицинскую помощь, должен учитывать этот контекст, знать круг своих обязанностей, понимать, что он имеет право делать, а что — нет. Немаловажным является и то, что правила, которые должны применяться в процессе принятия решений об оказании медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни, призваны не только защитить права пациента, но и облегчить работу врача, оградить его благородный труд от упреков и нареканий, нередких в таких ситуациях.

Ключевые слова: автономия пациента, врач, информированное согласие, конец жизни, медицинское вмешательство, неизлечимое заболевание, пациент, уважение личности.

The features of the implementation of the principle of autonomy in the provision of medical care to a patient who is in the end-of-life situation are considered. This principle, which is a fundamental basis for the protection of human rights, acquires a specific context due to the features of the patient's condition and his increased vulnerability due to the physical and moral suffering caused by an incurable disease. Therefore, the physician providing medical care must take this context into account, to know the scope of his duties, to understand what he has the right to do and what not. It is also important that the rules that should be applied in the process of making decisions on the provision of medical care to a patient who is in the end-of-life situation are meant not only to protect the rights of the patient, but also to facilitate the work of the physician, to protect his noble job from reproaches and complaints which are frequent in such cases.

Key words: patient's autonomy, physician, informed consent, end-of-life, medical intervention, incurable disease, patient, respect of person.

HEALTHCARE. 2023; 1: 50—61.

**IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLE OF AUTONOMY WITH RESPECT TO THE PATIENT IN THE END-OF-LIFE SITUATION
V. P. Moroz**

Продление жизни человека и повышение шансов на выживание при заболеваниях, которые раньше неизбежно приводили к смерти, несомненно, является одним из важнейших достижений современной медицины. Совершенствование медицинских технологий, особенно в реаниматологии, позволяет бороться за жизнь в ситуациях, еще вчера считавшихся безнадежными. В то же время борьба со смертью длительное время, особенно при медленно прогрессирующих, не поддающихся лечению заболеваниях, порождает множество экономических, социальных и правовых проблем, связанных с оказанием медицинской помощи и уходом за неизлечимо больными людьми.

Морально-этические правила, хотя и являются одной из основ поведения медицинских

работников при выполнении ими должностных обязанностей, не могут разрешить все вопросы взаимоотношений врача с неизлечимо больными пациентами и их близкими родственниками. Прежде всего, это касается вопросов защиты прав человека, находящегося в состоянии конца жизни, состоянии, закономерным исходом которого является смерть.

С одной стороны, для умирающего человека вопросы защиты права на жизнь, человеческого достоинства приобретают особую актуальность в силу его повышенной уязвимости из-за испытываемых физических и моральных страданий, вызванных неизлечимым заболеванием. С другой стороны, эти вопросы не менее важны и для общества, несущего обязанность облегчить эти страдания. Эта обязанность вытекает из самого

права на жизнь, содержание которого включает в себя право человека жить, не испытывая страдания. Поэтому в медицинском сообществе имеется консенсус относительно того, что в силу специфического контекста состояния конца жизни главная цель медицинской помощи должна являться паллиативной, а принятие любых решений должно фокусироваться на качестве жизни или, по крайней мере, на контроле симптомов, которые вызывают ухудшение качества конечной стадии жизни пациента, и предоставлении умирающему человеку возможности достойно уйти из жизни.

В основе принятия решений об оказании медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни, должен лежать категорический императив защиты его прав. В практическом аспекте это может быть реализовано только при условии закрепления в законодательстве эффективного правового механизма принятия таких решений. Такой механизм должен учитывать как особенности состояния, в котором находится пациент, так и принципы оказания медицинской помощи человеку, находящемуся в состоянии конца жизни, важнейшим из которых является принцип автономии пациента.

Понятие состояния конца жизни

Одной из ключевых проблем при разработке механизма защиты прав человека, находящегося в состоянии конца жизни, является проблема определения такого состояния.

Международные правовые акты, закрепляя право человека на жизнь, в то же время не дают понятия жизни и не определяют, когда жизнь человека начинается и когда заканчивается. Ст. 24 Конституции Республики Беларусь, устанавливая, что государство защищает жизнь человека от любых противоправных посягательств, оставляет открытым вопрос, когда такая защита начинается и когда заканчивается.

Вообще-то, юридическая наука не может стоять перед собой задачей определения понятий, всецело относящихся к области медицины. Очевидно, что моменты начала и конца жизни должны определяться медиками. Только медицинскому сообществу под силу научно обосновать и сделать заключение по этим вопросам. Но при этом очевидно и то, что только законодатель может облечь такое заключение в норму права, которая была бы обязательной для любого лица, в том числе и имеющего собственное мнение на этот счет.

В медицинской науке вопрос о моменте окончания жизни человека, равно как и вопрос о ее начале, остается на сегодняшний день открытым, решения по определению этих моментов являются достаточно подвижными, а на их принятие влияет не только уровень развития медицины, но и морально-этические, духовные принципы, лежащие в основе существования конкретного общества. В силу этого фиксирование данных моментов в качестве общепризнанных международных стандартов является в настоящее время проблематичным. Государства регулируют вопросы начала и окончания жизни самостоятельно применительно к конкретным правовым отношениям.

В то же время, несмотря на неустойчивость существовавших и существующих определений момента окончания жизни и невозможность предложить один универсальный критерий, имеется определенный консенсус относительно двух существенных обстоятельств: во-первых, смерть есть объективный факт, наступающий в конкретный момент времени, ответственность за определение которого лежит исключительно на враче; во-вторых, смерть — это последовательный процесс гибели человеческого организма.

Еще в 1968 г. Всемирная медицинская ассоциация в Декларации о констатации смерти (Декларация ВМА о констатации смерти) обратила внимание на то, что определение времени смерти в большинстве стран является юридической обязанностью врача и должно оставаться таковой. Касательно момента наступления смерти этот момент, согласно Декларации ВМА о констатации смерти, соответствовал «моменту необратимого прекращения всех функций головного мозга, включая ствол мозга». Определение этого момента должно быть основано на клинической оценке, дополняемой при необходимости диагностическими пробами [1].

Развитие медицины в XXI в. обусловило необходимость пересмотра ВМА своей позиции относительно определения момента смерти. В связи с этим в 2006 и 2016 гг. название Декларации о констатации смерти было расширено (Декларация о констатации смерти и извлечении органов), а ее текст был уточнен в том направлении, что смерть может быть констатирована на основании необратимого прекращения всех функций головного мозга, в том

числе ствола мозга, или необратимого прекращения функций кровообращения и дыхания. Такая констатация должна осуществляться врачом на основании клинической оценки и в соответствии с принятыми критериями, дополненными, при необходимости, стандартными диагностическими процедурами [2].

Необходимо заметить, что предлагаемое Декларацией ВМА о констатации смерти определение момента наступления смерти дается для целей трансплантации. Важность определения такого момента для этих целей не вызывает сомнений, поскольку именно после констатации смерти возможно изъятие органов умершего донора. Как отмечается в Декларации, «после констатации смерти все попытки лечения и реанимации могут быть прекращены, а донорские органы могут быть извлечены при условии соблюдения преобладающих требований согласия и других соответствующих этических и юридических требований». Кроме того, «после того как смерть наступила, можно механически поддерживать кровообращение в органах и тканях тела. Это может быть сделано для сохранения органов и тканей для трансплантации».

В законодательстве Республики Беларусь также содержатся нормы об определении момента наступления смерти для целей трансплантации. В ст. 1 Закона Республики Беларусь от 04.03.1997 № 28-3 «О трансплантации органов и тканей человека» [3] (Закон о трансплантации) смерть определяется как необратимое прекращение деятельности головного мозга человека (смерть головного мозга), при котором искусственно с помощью лекарственных средств и медицинской техники могут временно поддерживаться его сердечная деятельность и дыхание. Согласно ст. 11 Закона о трансплантации забор органов у умершего донора разрешается с момента констатации смерти в порядке, определяемом Министерством здравоохранения по согласованию с Государственным комитетом судебных экспертиз.

В Законе Республики Беларусь от 18.06.1993 № 2435-XII «О здравоохранении» [4] (Закон о здравоохранении) вопросу о констатации смерти посвящена ст. 21 «Основание для прекращения реанимационных мероприятий и мероприятий по поддержанию жизни пациента. Констатация смерти». Согласно данной статье, проведение реанимационных мероприятий пациенту,

а также мероприятий по поддержанию жизни пациента прекращается после констатации его смерти. Порядок констатации смерти определяется Министерством здравоохранения.

Несмотря на то что в ст. 21 Закона о здравоохранении не указывается, для каких целей осуществляется констатация смерти, история принятия данной нормы и ее реализация в соответствующих нормативных правовых актах Министерства здравоохранения Республики Беларусь свидетельствуют о том, что она принималась именно для целей определения момента, с которого допускается изъятие органов у умершего донора.

В первоначальной редакции Закона о здравоохранении подобной нормы вообще не было. Она была включена в ст. 37 Закона о здравоохранении (редакция 2002 г.), то есть после принятия Закона о трансплантации. Согласно данной статье, активные меры по поддержанию жизни пациента должны были прекращаться после констатации биологической смерти. Порядок констатации биологической смерти и прекращения применения мер по искусственному поддержанию жизни пациента был регламентирован Инструкцией о порядке констатации биологической смерти и прекращения применения мер по искусственному поддержанию жизни, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2002 № 47 [5].

20 июня 2008 г. была принята новая редакция Закона о здравоохранении, в ст. 21 которого содержание указанной нормы обрело свой нынешний вид. В целях ее реализации постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2008 № 228 была утверждена Инструкция о порядке констатации смерти [6], первоначальная редакция которой гласила: «Инструкция определяет порядок констатации смерти пациента, при которой медицинскими работниками государственной организации здравоохранения прекращается проведение реанимационных или иных мероприятий по поддержанию жизни пациента, однако возможно поддержание деятельности одного или нескольких органов с целью использования их для трансплантации». В 2016 г. в данную Инструкцию были внесены изменения, и упоминание о том, что порядок констатации смерти определяется для целей трансплантации, было исключено.

В то же время необходимо заметить, что с 2008 г. содержание нормы ст. 21 Закона о здравоохранении не изменилось. Следовательно, не утратила своего значения и направленность данной нормы на регламентацию вопросов констатации смерти и прекращения реанимационных мероприятий и мероприятий по поддержанию жизни пациента именно для целей трансплантации. По крайней мере, это вытекает из первоначальной редакции Инструкции о порядке констатации смерти, раскрывающей данную направленность. Очевидно, что практика применения любой нормы права должна соответствовать целям ее принятия. Отсутствие же в действующей редакции Инструкции о порядке констатации смерти указания на то, что констатация смерти производится именно для целей трансплантации, может породить серьезные проблемы в практике в силу следующего.

Ст. 21 содержится в главе 3 Закона о здравоохранении, регламентирующей вопросы оказания медицинской помощи. При этом Законом о здравоохранении не регулируются особенности оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни. На этом фоне возникает опасность распространения правил данной статьи также на случай оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни. Однако подход, предусматривающий прекращение реанимационных мероприятий и мероприятий по поддержанию жизни пациента, находящегося в состоянии конца жизни, только после констатации его смерти, не в полной мере обеспечивает защиту прав такого пациента и не является безупречным с точки зрения других факторов.

Для исправления такой «юридической оплошности» можно было либо указать на целевую направленность нормы ст. 21 Закона о здравоохранении, либо, по примеру российского законодателя, разместить подобную норму не в главе об оказании медицинской помощи, а в специальной главе, посвященной медицинским мероприятиям, осуществляемым в связи со смертью человека. Так, нормы главы 8 «Медицинские мероприятия, осуществляемые в связи со смертью человека» Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Федеральный закон об основах охраны здоровья) регулируют

не только вопросы определения момента смерти человека и прекращения реанимационных мероприятий, но и проведение патологоанатомических вскрытий, использование тела, органов и тканей умершего человека, ведение Федерального реестра медицинских документов о смерти [7].

Но все же более эффективным как в свете защиты прав человека, находящегося в состоянии конца жизни, так и с точки зрения создания экономических и организационных условий доступного для всех граждан медицинского обслуживания, видится закрепление в Законе о здравоохранении специального регулирования вопросов оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни. При этом юридическое понимание состояния конца жизни должно опираться на признанный медицинской наукой подход, что смерть — это не только факт, наступающий в определенный момент времени, но также и последовательный процесс гибели человеческого организма.

В Декларации ВМА о констатации смерти отмечается, что «смерть есть последовательный процесс гибели отдельных клеток и тканей, неодинаково устойчивых к кислородному голоданию. Задача лечащего врача — не забота об отдельных группах клеток, а борьба за сохранение целостности личности. С этой точки зрения важен не момент гибели отдельных клеток, а момент, когда, несмотря на все возможные реанимационные мероприятия, организм необратимо теряет свою целостность».

В связи с этим, если рассматривать процесс как развитие какого-нибудь явления, последовательную смену состояний в развитии чего-нибудь [8], то «последовательный процесс гибели отдельных клеток и тканей» человека неизбежно приводит его организм к некоему состоянию. В ст. 1 Закона о здравоохранении состояние понимается как изменения организма человека, возникающие в связи с воздействием патологических и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи. Следовательно, логично предположить, что в результате развития процесса гибели отдельных клеток и тканей изменения организма человека, возникшие в связи с воздействием патологических и (или) физиологических факторов, могут привести его к такому состоянию, при котором человек будет жив, но закономерным исходом которого в обозримом

будущем будет являться его смерть. Для описания такого состояния в медицинской науке употребляются различные термины.

Так, Всемирная медицинская ассоциация в Декларации о неизлечимом заболевании [9] (Декларация ВМА о неизлечимом заболевании) использует термины «конец жизни» (end-of-life), «неизлечимое (инкурабельное) заболевание» (terminal illness, incurable disease), «фаза умирания» (the dying phase). В частности, под состоянием конца жизни понимается такое состояние пациента, когда его медицинский диагноз исключает надежду на восстановление или сохранение здоровья, а смерть пациента неизбежна. В качестве синонима состояния конца жизни в Декларации употребляется также термин «фаза умирания», что акцентирует внимание на том, что эта фаза должна признаваться и уважаться как важная часть жизни человека.

В Декларации о медицинской помощи в состоянии конца жизни Всемирная медицинская ассоциация обращает внимание на важность как можно раньше выявить пациентов, «приближающихся к концу жизни», с целью детальной оценки их потребностей в паллиативной помощи [10].

Комитет по биоэтике Совета Европы в Руководстве по принятию решений о медицинском лечении в ситуациях конца жизни под ситуациями конца жизни понимает те, в которых серьезное ухудшение здоровья, обусловленное прогрессирующей болезнью или иной причиной, несет необратимую угрозу жизни человека в ближайшем будущем [11].

Как было отмечено выше, Закон о здравоохранении не регулирует особенности оказания медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни. Ст. 20 Закона о здравоохранении, определяющая, что пациентам, находящимся в критическом для жизни состоянии, медицинская помощь оказывается в объеме лечебно-диагностических возможностей организации здравоохранения с проведением необходимых организационных и консультативных мероприятий, проблемы не решает. При этом при определении паллиативной медицинской помощи законодатель использует термин «неизлечимое, ограничивающее продолжительность жизни заболевание» (ст. 16 Закона о здравоохранении). В п. 2 Инструкции о порядке оказания медико-социальной и пал-

лиативной медицинской помощи, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2014 № 107 «О некоторых вопросах организации оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи» [12], под ограничивающим продолжительность жизни заболеванием понимается заболевание, при котором излечение пациента невозможно и которое неизбежно приводит к его преждевременной смерти.

Таким образом, суммируя приведенные понятия и взгляды, описывающие состояние конца жизни человека, можно выделить следующие особенности такого состояния:

- состояние конца жизни наступает в результате воздействия на организм человека неизлечимого заболевания либо иных патологических и (или) физиологических факторов;
- состояние конца жизни является необратимым, исключая восстановление или сохранение здоровья человека;
- закономерным результатом состояния конца жизни является смерть человека;
- состояние конца жизни приведет к наступлению смерти в ближайшем будущем.

С учетом этих особенностей под состоянием конца жизни человека следует понимать необратимые изменения организма человека, возникающие в связи с воздействием таких патологических и (или) физиологических факторов, которые исключают восстановление или сохранение здоровья человека и в ближайшем будущем неизбежно приведут к его смерти.

Уважение личности — парадигма отношений врача и пациента, находящегося в состоянии конца жизни

Несмотря на то что состояние конца жизни не регулируется международными документами, имеющими обязательный характер, к нему применимы как содержащиеся в международных договорах общепризнанные нормы о защите прав человека, так и разработанные медицинским сообществом принципы биомедицинской этики: принцип автономии пациента, принцип принесения пользы и непричинения вреда, принцип справедливости. Данные принципы, изначально предложенные Национальной комиссией по защите прав участников биомедицинских и поведенческих исследований (США) применительно к биомедицинским исследованиям и зафиксированные в ее докладе «Этические принципы и рекомендации по защите

человека при проведении исследований» (18 апреля 1979 г.), известном как Бельмонтский доклад [13], со временем обрели фундаментальный характер и получили всеобщее признание в качестве этической основы не только для биомедицинских исследований, но и для любой медицинской практики.

На международном уровне указанные принципы получили свою реализацию в Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины — Конвенции о правах человека и биомедицине (Овьедо, 4 апреля 1997 г.) [14] (Конвенция Овьедо). Несмотря на то что Республика Беларусь не участвует в данной Конвенции, многие закрепленные в ней подходы к защите прав человека при оказании медицинской помощи соответствуют Конституции Республики Беларусь и согласуются с нормами нашего законодательства.

Человек, хоть и находится в состоянии конца жизни, остается личностью. Поэтому в основе принятия решения об оказании ему медицинской помощи должно быть уважение его как личности, признание присущего ему, как и каждому человеку, достоинства. Как отмечается во Всеобщей декларации прав человека, именно признание достоинства, присущего всем членам человеческой семьи, и равных и неотъемлемых прав их является основой свободы, справедливости и всеобщего мира [15].

Важным элементом индивидуальности и человеческого достоинства является возможность человека свободно и независимо принимать касающиеся его решения, решать, что лучше для него самого. Из этого вытекает важнейший принцип взаимоотношений врача и пациента — принцип автономии пациента, получивший свою реализацию как в международных договорах, так и в национальном законодательстве. По меткому замечанию К. Шнайдера, «в праве и медицинской этике сегодня доминирует одна парадигма — автономия пациента» [16].

В Бельмонтском докладе принцип автономии пациента зафиксирован как принцип уважения личности (*respect of person*), включающий два предписания: признавать автономию личности и защищать того, чья автономия ограничена. Содержание автономии включает в себя способность человека формулировать собственные цели и действовать в соответ-

ствии со своими взглядами. Уважать автономию — означает придавать значение автономным мнениям и сделанным выборам, принятым лично, при этом воздерживаясь от создания препятствий действиям личностей, если только они не наносят явный вред окружающим. Демонстрировать отсутствие уважения к автономному агенту — означает отвергать принятые личностью суждения, отрицать за индивидом свободу действовать в соответствии со своими суждениями или отказывать в информации, необходимой для принятия взвешенного решения, когда нет необходимых оснований в пользу этого.

Декларация ВМА о неизлечимом заболевании также провозглашает в качестве одного из принципов автономию пациента, следующим образом раскрывая его содержание применительно к состоянию конца жизни: «Право пациента на автономию в принятии решений должно уважаться в отношении решений в терминальной фазе жизни. Это включает в себя право отказаться от лечения и потребовать паллиативных мер для облегчения страданий, которые могут иметь дополнительный эффект ускорения процесса умирания. Однако врачам этически запрещено активно помогать пациентам в самоубийстве. Это включает в себя назначение любого лечения, паллиативная польза которого, по мнению врача, не оправдывает дополнительные эффекты».

Как видим, установлением запрета на оказание помощи в самоубийстве Всемирная медицинская ассоциация обозначает свое отрицательное отношение к эвтаназии и самоубийству с помощью врача, которые в законодательстве некоторых стран разрешаются и регулируются на основе специальных правил. При этом важно заметить, что прекращение искусственного поддержания жизненных функций либо смерть пациента как непреднамеренный и побочный результат оказания паллиативной помощи не свидетельствуют о совершенном ассистируемом самоубийстве. Как отмечается в Декларации об эвтаназии и самоубийстве с помощью врача Всемирной медицинской ассоциации, врач, который уважает основное право пациента на отказ от медицинского лечения, не действует неэтично, отказываясь от нежелательной помощи или отказываясь от нее, даже если соблюдение такого желания приводит к смерти пациента. Самоубийство с помощью врача относится к случаям, когда

по добровольной просьбе пациента, способного принимать решения, врач умышленно позволяет пациенту покончить с собой, прописывая или давая медицинские препараты с намерением вызвать смерть [17].

Таким образом, в силу принципа автономии пациента наиболее важная роль в принятии решений относительно оказания медицинской помощи должна отводиться именно пациенту. Очевидно также и то, что пациент, действуя в соответствии со своими убеждениями, может выразить желание не участвовать в принятии решения о его лечении.

Одним из важнейших условий реализации принципа автономии является предоставление пациенту возможности дать свободное (без каких-либо ненадлежащих ограничений или давления) и информированное (предваряемое получением информации, относящейся к предполагаемому действию) согласие на медицинское вмешательство.

Основополагающим международным документом, регламентирующим получение добровольного информированного согласия на медицинское вмешательство, является Конвенция Овьедо. Согласно ст. 5 данной Конвенции медицинское вмешательство может быть осуществлено лишь после того, как соответствующее лицо даст на это свое свободное и информированное согласие. Это лицо заранее получает соответствующую информацию о цели и характере вмешательства, а также о его последствиях и рисках. Это лицо может в любой момент беспрепятственно отозвать свое согласие.

Предваряющая информация — это существенный фактор, позволяющий реализовывать принцип автономии. В силу п. 35 Пояснительного доклада к Конвенции Овьедо [18] согласие пациента считается свободным и информированным, если оно дается на основе объективной информации, полученной от ответственного медицинского работника, о характере и возможных последствиях планируемого вмешательства или о его альтернативах без какого-либо давления со стороны кого бы то ни было. Для того чтобы согласие человека было действительно, он должен быть заранее проинформирован о соответствующих фактах, касающихся предполагаемого вмешательства. При этом ему должны быть сообщены цель, характер и последствия вмешательства, а также связанные с ним риски. Информация о рисках,

связанных с вмешательством или альтернативными действиями, должна касаться не только рисков, свойственных данному типу вмешательств, но и любых рисков, связанных с индивидуальными характеристиками каждого пациента, например возрастом или наличием других патологий. В п. 36 Пояснительного доклада к Конвенции Овьедо акцентируется внимание на способе и форме подачи информации и подчеркивается, что информация должна быть достаточно ясной и сформулирована так, чтобы она была понятна тому, кто должен подвергнуться вмешательству. Терминология должна подбираться так, чтобы пациент мог ее понять и, следовательно, оценить необходимость и полезность целей и методов вмешательства по сравнению с рисками, неудобствами или болями, которые при этом могут возникнуть.

Требование о наличии предварительного информированного добровольного согласия как необходимого условия оказания медицинской помощи содержится также в ст. 44 Закона о здравоохранении. Очевидно, что данное требование применимо и к ситуациям оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни и способным принять осознанное решение относительно проводимого лечения. Более того, как было подтверждено в одном из дел, рассмотренных Европейским судом по правам человека (ЕСПЧ), в этих случаях волеизъявление пациента должно иметь превалирующее значение.

В деле Претти против Соединенного Королевства ЕСПЧ, раскрывая содержание права на уважение личной жизни, гарантируемое п. 1 ст. 8 Конвенции о защите прав человека и основных свобод (Европейская конвенция о правах человека) [19], обратил внимание на то, что понятие автономии личности является важным принципом, лежащим в основе интерпретации гарантий данного права (п. 61 постановления). Далее в п. 63 постановления ЕСПЧ отметил: «...В том, что касается вопросов оказания медицинской помощи, отказ пациента дать свое согласие на тот или иной конкретный план лечения может с неизбежностью привести к летальному исходу. Тем не менее оказание медицинской помощи совершеннолетнему пациенту, находящемуся в ясном рассудке, без его согласия являлось бы настолько серьезным посягательством на физическую целостность личности, что оно могло бы затронуть права, охраняемые

п. 1 ст. 8 Конвенции. Национальное прецедентное право (имеется в виду право Англии — *В. М.*) признает, что человек может реализовать свое решение умереть, отказавшись продолжать лечение, которое могло бы продлить его жизнь». Продолжая далее свою мысль, в п. 65 постановления ЕСПЧ указал: «Уважение достоинства и свободы человека составляет самую суть Конвенции. никоим образом не отрицая принцип священности жизни, охраняемой Конвенцией, суд считает, что понятие качества жизни обретает значимость именно в контексте ст. 8 Конвенции. В эпоху бурного развития медицины и возросшей продолжительности жизни многие люди опасаются, как бы их не заставили доживать до глубокой старости или до состояния крайней физической или умственной дряхлости. Это находится в противоречии с глубоко укоренившимися идеями самооценки личности и ее самоидентификации» [20].

Таким образом, ЕСПЧ подтвердил, что принцип автономии личности является важнейшим элементом содержания права человека на уважение его личной жизни, закрепленного в ст. 8 Европейской конвенции о правах человека. Данное право, в свою очередь, гарантирует человеку уважительное отношение к его личности и физическую неприкосновенность.

Право на защиту от незаконного вмешательства в личную жизнь гарантируется обязательным для Республики Беларусь Международным пактом о гражданских и политических правах (ст. 17) [21]. Ст. 28 Конституции Республики Беларусь также закрепляет право каждого на защиту от незаконного вмешательства в его частную жизнь. Следовательно, в силу совпадения содержания указанных норм со ст. 8 Европейской конвенции о правах человека разумный подход ЕСПЧ к пониманию права на уважение личной жизни представляет несомненную ценность для нас. Руководствуясь таким подходом, следует признать, что оказание медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни и способному дать согласие на оказание медицинской помощи, без его согласия является посягательством на физическую целостность личности, затрагивающим его право на защиту от незаконного вмешательства в его личную жизнь. Поэтому человек, находящийся в состоянии конца жизни, может реализовать свое решение уйти из жизни, от-

казавшись от лечения, которое могло бы отсрочить наступление смерти.

В то же время необходимо учитывать, что особенностью состояния конца жизни является то, что функциональные возможности пациента могут быть пониженными до такой степени, что его способность участвовать в принятии решения о лечении может оказаться весьма ограниченной. Более того, в таком состоянии возможны ситуации, когда при принятии решения пациент вообще не способен выразить свое желание. В связи с этим оценка степени автономии пациента и его действительной способности участвовать в принятии решения является одной из главных задач при оказании медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни.

Законодательство Республики Беларусь и Российской Федерации лишь косвенно касается ситуаций, когда пациент по состоянию здоровья не способен принять осознанное решение о его лечении. Так, в соответствии с п. 6 ч. 9 ст. 20 Федерального закона об основах охраны здоровья медицинское вмешательство без согласия гражданина, одного из родителей или иного законного представителя допускается при оказании паллиативной медицинской помощи, если состояние гражданина не позволяет выразить ему свою волю и отсутствует законный представитель. В этом случае решение о медицинском вмешательстве принимается врачебной комиссией либо, если собрать врачебную комиссию невозможно, консилиумом врачей или непосредственно лечащим (дежурным) врачом с внесением такого решения в медицинскую документацию пациента и последующим уведомлением должностных лиц медицинской организации (руководителя медицинской организации или руководителя отделения медицинской организации), гражданина, в отношении которого проведено медицинское вмешательство, одного из родителей или иного законного представителя лица, в отношении которого проведено медицинское вмешательство (п. 3 ч. 10 ст. 20 Федерального закона об основах охраны здоровья).

В силу ст. 44 и ч. 2 ст. 18 Закона о здравоохранении медицинская помощь пациенту, не способному по состоянию здоровья к принятию осознанного решения, оказывается с письменного согласия супруга (супруги) или одного из близких родственников. Применяя данную

норму, необходимо считаться с тем, что даже среди родственников в одной и той же семье подходы к вопросам конца жизни могут сильно различаться, что может являться источником неизбежных конфликтов.

Представляется, что в случаях, когда пациент, находящийся в состоянии конца жизни, не хочет или не может участвовать в процессе принятия решения о его лечении, процесс принятия решения должен быть коллективным, а обязанность по принятию окончательного клинического решения должен нести врач, руководствуясь лучшими интересами пациента. При этом нельзя не учитывать, что, даже если пациент не может участвовать в процессе принятия решения, он продолжает оставаться центральным субъектом данного процесса. Поэтому в прямой связи с такими случаями находится право человека заранее выразить свои пожелания в отношении лечения на тот случай, если в момент необходимости принятия решения он окажется не в состоянии сделать это.

Право человека заранее выразить свои пожелания о его лечении в состоянии конца жизни признается как в законодательстве, так и в практике зарубежных стран. Это право вытекает также из ст. 9 Конвенции Овьедо, устанавливающей, что в случаях, когда в момент медицинского вмешательства пациент не в состоянии выразить свою волю, должны учитываться пожелания по этому поводу, выраженные им ранее. Однако указанная норма не раскрывает юридическое значение ранее выраженных пожеланий и не устанавливает, в какой форме такие ранее высказанные пожелания должны быть выражены и насколько обязательными они должны быть для врача.

Рекомендация Комитета министров Совета Европы CM/Rec (2009)11 о принципах, касающихся продления полномочий поверенного и предварительных распоряжений для лиц, утративших правоспособность, под предварительными распоряжениями (*advance directives*) понимает любые инструкции, даваемые дееспособным совершеннолетним лицом, относительно вопросов, которые могут возникнуть, в частности, при оказании ему медицинской помощи, социальном обслуживании, назначении опекуна в тех случаях, когда он окажется не в состоянии выразить свою волю. В рекомендации отмечается, что «государства должны решать, до какой степени предварительные

распоряжения должны иметь обязательную силу». При этом подчеркивается, что «предварительные распоряжения, не имеющие обязательной силы, следует рассматривать как выражение пожеланий, к которым надлежит относиться с должным уважением». Согласно рекомендации к компетенции государства относится выбор формы предварительного распоряжения и других средств, гарантирующих его действительность и эффективность [22].

В Декларации ВМА о неизлечимом заболевании указывается, что врачи должны признавать право пациентов на составление письменных предварительных распоряжений (*advance directives*), в которых описываются их пожелания относительно лечения в случае, если они не смогут общаться, и назначается замещающее лицо для принятия решений, которые не указаны в предварительных распоряжениях.

Непосредственно предварительному распоряжению посвящено заявление Всемирной медицинской ассоциации о предварительных распоряжениях. Согласно данному заявлению «предварительное распоряжение представляет собой письменный и подписанный документ или засвидетельствованное устное заявление, в котором лица указывают свои пожелания относительно медицинской помощи, которую они хотят получать или не получать, если они теряют сознание или иным образом не могут выразить свою волю». В заявлении отмечается, что «должным образом оформленное предварительное распоряжение пациента должно быть соблюдено, если только нет разумных оснований полагать, что оно недействительно, либо больше не отражает пожелания пациента или что понимание пациента было неполным на момент подготовки распоряжения» [23].

В зарубежной практике имеются различные подходы к формализации такого рода предварительных распоряжений. Например, Закон Англии об умственных способностях (*Mental Capacity Act*) специально регулирует предварительные решения об отказе от лечения (*advance decisions to refuse treatment*). Под предварительным решением об отказе от лечения понимается решение, принятое достигшим 18-летия дееспособным лицом, о том, что если впоследствии и при обстоятельствах, которые он может указать, будет необходимо провести или продолжить лечение лицом, оказывающим ему медицинскую помощь, и при этом он не будет

способен дать согласие на проведение или продолжение такого лечения, указанное лечение не должно проводиться или продолжаться.

Если предварительное решение содержит отказ от поддерживающего жизнь лечения, оно должно быть совершено в письменной форме, подписано и засвидетельствовано свидетелем [24].

В ст. L-1111-11 Кодекса общественного здравоохранения Франции специально урегулированы предварительные распоряжения, которые может написать любой взрослый на случай, если однажды он не сможет высказать свои пожелания. Эти предварительные распоряжения выражают волю лица, относящуюся к концу его жизни, в отношении условий продолжения, ограничения, прекращения или отказа от лечения или медицинского действия. Такие предварительные распоряжения могут быть отозваны в любое время и любым способом.

Предварительные распоряжения являются обязательными для врача при любом обследовании, вмешательстве или принятии решения о лечении, за исключением случаев угрожающей жизни чрезвычайной ситуации на время, необходимое для полной оценки ситуации, и когда предварительные распоряжения представляются явно неуместными или не соответствующими медицинской ситуации.

Решение об отказе в следовании предварительному распоряжению, признанному врачом заведомо нецелесообразным или не соответствующим состоянию здоровья пациента, принимается в коллегиальном порядке и фиксируется в медицинской карте. Оно доводится до сведения доверенного лица, назначенного пациентом, или же семьи, или родственников пациента.

Лечащий врач информирует своих пациентов о возможности и условиях составления предварительных распоряжений [25].

Законодательство Республики Беларусь не предусматривает возможности составления человеком предварительных распоряжений с изложением его пожеланий относительно его лечения при обстоятельствах, при которых он больше не сможет выразить свое согласие на оказание медицинской помощи. При этом необходимые законодательные предпосылки для регламентации такого рода предварительных распоряжений имеются как в Гражданском кодексе Республики Беларусь, так и в Законе о здравоохранении.

Если исходить из того, что в законодательстве должны содержаться гарантии, чтобы принятое решение о лечении было как можно более близким к тому, что пожелал бы человек, будь он в состоянии участвовать в процессе принятия решения, эффективным средством реализации таких гарантий и осуществления прав пациента могло бы стать именно предварительное распоряжение о лечении. При этом формальный письменный документ представляется наиболее надежным способом сделать известными заранее выраженные пожелания человека. Для того чтобы письменные предварительные распоряжения являлись документом, прямо выражающим пожелания пациентов, они должны удовлетворять требованиям, гарантирующим их достоверность. В числе этих требований — аутентификация автора, его способность к составлению документа, соответствующее содержание документа с подробным изложением пожеланий относительно лечения, срок действия документа, возможность его отмены и т. п. В законодательстве также должны быть предусмотрены условия доступности таких документов и обеспечения их своевременного попадания к лечащему врачу.

Немаловажным является и то, чтобы и граждане, пользующиеся услугами системы здравоохранения, и медицинские работники были осведомлены о существовании такой возможности защиты прав пациента и о том, как составляются предварительные распоряжения и какова их юридическая область применения.

Таким образом, современное развитие медицины выдвигает перед юридической наукой множество вопросов, связанных с правовым регулированием возникающих правовых отношений между пациентом, врачом, другими лицами. Среди этих вопросов свою специфику и особую сложность имеют проблемы, связанные с защитой прав человека, находящегося в состоянии конца жизни, и механизмом принятия решений о медицинской помощи в этих случаях. Для того чтобы эти проблемы разрешались в лучших интересах пациента, врач — даже самый добросовестный и самой высокой квалификации — должен понимать, что он имеет право делать и где его права заканчиваются, знать круг своих обязанностей и последствия их невыполнения.

В настоящей статье проблемы правового регулирования оказания медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца

жизни, исследованы в свете реализации только одного из принципов взаимоотношений врача и пациента — принципа автономии пациента. Данный принцип, обеспечивающий право человека на уважение личной жизни, хотя и имеет первостепенное значение, не является единственным принципом защиты прав человека при оказании медицинской помощи. Полноценное обеспечение этих прав, в том числе и в отношении пациента, находящегося в состоянии конца жизни, возможно только в случае, если в законодательстве и правоприменительной практике будут реализованы также принципы принесения пользы и непричинения вреда и справедливости. Особенности их реализации и взаимодействия с принципом автономии пациента — задача будущих исследований.

Контактная информация:

Мороз Владимир Петрович — к. ю. н., доцент, зам. директора Института переподготовки и повышения квалификации судей, работников прокуратуры, судов и учреждений юстиции. Белорусский государственный университет. Ул. Советская, 14, 220030, г. Минск. Сл. тел. +375 17 379-61-78.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. WMA Declaration of Sydney on the determination of death, adopted by the 22 World Medical Assembly (Sydney, August 1968) and amended by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983). University of Minnesota, Human Rights Library. Available at: <http://hrlibrary.umn.edu/instreet/sydney.html> (accessed 12 September 2022).
2. WMA Declaration of Sydney on the determination of death and recovery of organs, adopted by the 22 World Medical Assembly (Sydney, August 1968) and amended by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983), by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006) and by the 67 WMA General Assembly (Taipei, October 2016). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-sydney-on-the-determination-of-death-and-the-recovery-of-organs/> (accessed 12 September 2022).
3. О трансплантации органов и тканей человека: Закон Республики Беларусь от 04.03.1997 № 28-З. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
4. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь от 18.06.1993 № 2435-XII. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
5. Об утверждении Инструкции о порядке констатации биологической смерти и прекращения применения мер по искусственному поддержанию жизни пациента: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2002 № 47. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
6. Об утверждении Инструкции о порядке констатации смерти и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2002 № 47: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2008 № 228. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
7. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Консультант Плюс. Россия. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Дата доступа: 12.09.2022.
8. Ожегов С. И. Словарь русского языка. Под общ. ред. проф. Л. И. Скворцова. Москва: ОНИКС 21 век: Мир и Образование; 2004. 896 с.
9. WMA Declaration of Venice on terminal illness, adopted by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983) and revised by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-venice-on-terminal-illness/> (accessed 12 September 2022).
10. WMA Declaration on end-of-life medical care, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2011). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-end-of-life-medical-care/> (accessed 12 September 2022).
11. Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations. Council of Europe. Available at: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-on-the-decision-making-process-regarding-medical-treatment-in-end-of-life-situations> (accessed 12 September 2022).
12. О некоторых вопросах организации оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2014 № 107. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
13. The Belmont Report — Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. U.S. Department of Health & Human Services Available at: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html> (accessed 12 September 2022).
14. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) (Oviedo, 1997). Council of Europe (Official website). Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164> (accessed 12 September 2022).
15. Всеобщая декларация прав человека (Нью-Йорк, 1948). Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
16. Schneider C. E. The Practice of Autonomy: patients, doctors and medical decisions. New York : Oxford University Press; 1998. 307 p.
17. WMA Declaration on euthanasia and physician-assisted suicide, adopted by the 70 WMA General Assembly (Tbilisi, October 2019). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/declaration-on-euthanasia-and-physician-assisted-suicide/> (accessed 12 September 2022).
18. Пояснительный доклад к Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине. Council of Europe (Официальный сайт). Режим доступа: <https://rm.coe.int/168066caa2>. Дата доступа: 12.09.2022.
19. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (ETS No. 005) (Rome, Nov. 4, 1950). Council of Europe (Official website). Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/?module=treaty-detail&treaty-num=005> (accessed 12 September 2022).
20. Case of Pretty v. The United Kingdom (Application no. 2346/02). European Court of Human Rights, Fourth Section. Judgment. Strasbourg. 29 April 2002. European Court of Human Rights. Available at: <https://hudoc.echr.coe.int/eng/?i=001-60448> (accessed 12 September 2022).
21. Международный пакт о гражданских и политических правах (Нью-Йорк, 1966); ратифицирован Указом Президиума Верховного Совета Белорусской ССР от 5 окт. 1973 г. «О ратификации Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах и Международного пакта о гражданских и политических правах». Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск; 2022.
22. Principles concerning continuing powers of attorney and advance directives for incapacity: Recommendation CM/Rec (2009) 11 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe

on 9 December 2009. Available at: <https://rm.coe.int/168070965f> (accessed 12 September 2022).

23. WMA Statement on advance directives («living wills»), adopted by the 54 World Medical General Assembly (Helsinki, September 2003) and reaffirmed by the 194 WMA Council Session (Bali, April 2006). World Medical Association (Официальный сайт). Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-advance-directives-living-wills/> (accessed 12 September 2022).

24. Mental Capacity Act 2005. Available at: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/contents> (accessed 12 September 2022).

25. Code de la sante publique. Available at: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?etatTexte=VIGUEUR&etatTexte=VIGUEUR_DIFF (accessed 12 September 2022).

REFERENCES

1. WMA Declaration of Sydney on the determination of death, adopted by the 22 World Medical Assembly (Sydney, August 1968) and amended by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983). University of Minnesota, Human Rights Library. Available at: <http://hrlibrary.umn.edu/instreet/sydney.html> (accessed 12 September 2022).

2. WMA Declaration of Sydney on the determination of death and recovery of organs, adopted by the 22 World Medical Assembly (Sydney, August 1968) and amended by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983), by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006) and by the 67 WMA General Assembly (Taipei, October 2016). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-sydney-on-the-determination-of-death-and-the-recovery-of-organs/> (accessed 12 September 2022).

3. On transplantation of organs and tissues of human origin: The Law of the Republic of Belarus at 04.03.1997 № 28. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

4. On the healthcare: The Law of the Republic of Belarus at 18.06.1993 № 2435-XII. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

5. On approval of the Regulations on the procedure for ascertaining of the biological death and termination of the application of measures to artificially maintain of a patient's life: The Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus at 02.07.2002 № 47. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

6. On approval of the Regulations on the procedure for ascertaining of the death and termination of the Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus at 02.07.2002 № 47: The Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus at 20.12.2008 № 228. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

7. On the basics of health protection of the citizens in the Russian Federation: The Federal Law of the Russian Federation at 21.11.2011 № 323. Консультант Плюс. Россия. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (accessed 12 September 2022). [(in Russian)]

8. Ozhegov S. I. Russian dictionary. Pod obshch. red. prof. L. I. Skvortsova. Moskva: ONIKS 21 vek: Mir i Obrazovaniye; 2004. 896 s. [(in Russian)]

9. WMA Declaration of Venice on terminal illness, adopted by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983) and revised by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-venice-on-terminal-illness/> (accessed 12 September 2022).

10. WMA Declaration on end-of-life medical care, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2011). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-end-of-life-medical-care/> (accessed 12 September 2022)

11. Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations. Council of Europe. Available at: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-on-the-decision-making->

[process-regarding-medical-treatment-in-end-of-life-situations](https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-on-the-decision-making-process-regarding-medical-treatment-in-end-of-life-situations) (accessed 12 September 2022).

12. On some issues of organizing of medical and social care and palliative care: The Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus at 24.12.2014 № 107. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

13. The Belmont Report — Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. U.S. Department of Health & Human Services Available at: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html> (accessed 12 September 2022).

14. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) (Oviedo, Apr. 4, 1997). Council of Europe (Official website). Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164> (accessed 12 September 2022).

15. Universal Declaration of Human Rights (New-York City, 1948). Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022. [(in Russian)]

16. Schneider C. E. The Practice of Autonomy: patients, doctors and medical decisions. New York : Oxford University Press; 1998. 307 p.

17. WMA Declaration on euthanasia and physician-assisted suicide, adopted by the 70 WMA General Assembly (Tbilisi, October 2019). World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/declaration-on-euthanasia-and-physician-assisted-suicide/> (accessed 12 September 2022).

18. Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Council of Europe (Official website). Available at: <https://rm.coe.int/168066caa2> (accessed 12 September 2022). [(in Russian)]

19. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (ETS No. 005) (Rome, Nov. 4, 1950). Council of Europe (Official website). Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/?module=treaty-detail&treaty-num=005> (accessed 12 September 2022).

20. Case of Pretty v. The United Kingdom (Application no. 2346/02). European Court of Human Rights, Fourth Section. Judgment. Strasbourg. 29 April 2002. European Court of Human Rights. Available at: <https://hudoc.echr.coe.int/eng/?i=001-60448> (accessed 12 September 2022).

21. The International Covenant on Civil and Political Rights (New-York City, 1966); ratified by the Decree of the Presidium of the Supreme Council of the Belarusian Soviet Socialist Republic at Oct. 5, 1973 «On ratification of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights and the International Covenant on Civil and Political Rights». Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2022.

22. Principles concerning continuing powers of attorney and advance directives for incapacity: Recommendation CM/Rec (2009) 11 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 9 December 2009. Available at: <https://rm.coe.int/168070965f> (accessed 12 September 2022).

23. WMA Statement on advance directives («living wills»), adopted by the 54 World Medical General Assembly (Helsinki, September 2003) and reaffirmed by the 194 WMA Council Session (Bali, April 2006). World Medical Association (Официальный сайт). Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-advance-directives-living-wills/> (accessed 12 September 2022).

24. Mental Capacity Act 2005. Available at: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/contents> (accessed 12 September 2022).

25. Code de la sante publique. Available at: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?etatTexte=VIGUEUR&etatTexte=VIGUEUR_DIFF (accessed 12 September 2022).

Поступила 20.09.2022.

Принята к печати 28.10.2022.



Г. СЕЛЬЕ

КАК ПИСАТЬ?

Не пишет вовсе тот, чьи поэмы никто не читает.

Марциал

...ибо очевидно, что мне не удалось произвести впечатление на моих читателей; однако именно тому, кто сумел добиться этого, и должна быть отдана, по моему мнению, вся честь открытия.

Чарльз Дарвин

В этой главе я попытаюсь сформулировать несколько предложений относительно эффективного использования учеными письменного слова и иллюстративных средств. Мои соображения будут основываться преимущественно на личном опыте медицинских исследований, но в такой же мере они применимы и к другим наукам и даже, хотя и в меньшей степени, ко всей литературе, исключая, впрочем, беллетристику.

Общие соображения

Существует много детальных руководств по написанию научных трудов по медицине. Здесь же мне хотелось бы обсудить вопросы, с которыми я и мои ученики сталкивались наиболее часто в нашей сочинительской практике.

Для кого вы пишете? Когда вы решаетесь написать что-либо, будь это просто письмо или целая энциклопедия, прежде всего надо спросить самого себя: «Кто должен и кто будет это читать?» Не существует всесторонне совершенных сочинений, в лучшем случае они совершенны только для определенного круга читателей. Основная ошибка начинающих ученых — когда присланная ими статья не соответствует профилю журнала или когда общий тон статьи противоречит тому, к чему привык читатель этого журнала.

В числе обычных ошибок — обращение к читательской аудитории свысока или излишнее многословие вместо сжатого и делового изложения, и наоборот. Мы поговорим об этом в связи с различными средствами изложения результатов работы ученого.

Выбрав подходящую аудиторию, старайтесь следовать традиционному стилю изложения, избранного вами средства информации, особенно в тезисах устных докладов, статьях для на-

учных журналов и диссертациях на соискание ученой степени. Гораздо меньшая степень конформизма допустима в обзорных статьях и еще меньшая — в монографиях, если они не являются очередным томом серийного издания.

Когда следует писать? Разумеется, писать следует тогда, когда есть о чем писать. Но проблема не так проста. Если только вы не сделали поразительного, совершенно нового и простого наблюдения, которое легко поддается описанию, то перед тем, как приступить к написанию научного текста, необходимы многочисленные и утомительные приготовления. Надо собрать все протоколы экспериментов, обработать результаты и свести их в таблицы, подобрать схемы и фотографии. В процессе этой подготовительной работы обязательно выясняется, что часть данных представлена неполно, а потому необходимо провести дополнительные эксперименты.

Я бы посоветовал описывать основные результаты каждого эксперимента — удачного или нет, — как только он закончен, и надлежащим образом хранить эти описания, чтобы при необходимости ими легко можно было воспользоваться. Даже схемы, графики и фотографии, относящиеся к интересным, но еще не опубликованным данным, следует готовить в процессе работы. Особенно это касается фотографий, которые иллюстрируют какой-либо наиболее «фотогеничный» эксперимент, так что повторить его только ради получения нужных иллюстраций чрезвычайно трудно. Разумеется, если действовать таким образом, то некоторая доля усилий неминуемо будет затрачена впустую, ибо не весь зафиксированный материал войдет в публикацию. Но тем не менее такой систематический подход вполне себя оправдывает.

Хотя поддержание порядка в постоянно обновляющихся рабочих материалах и потребует от вас некоторых усилий, зато та легкость, с которой впоследствии их можно будет преобразовать в рукопись, послужит вам щедрой наградой. И что, быть может, еще важнее, такая «бухгалтерия» помогает планировать исследования, давая исчерпывающую картину ситуации, в которой вы находитесь в каждый данный момент.

Я уже устал от авторов, которые постоянно жалуются на то, что накопили массу материала, но никак не могут выкроить время, чтобы написать соответствующие статьи, при этом они руководствуются, разумеется, только интересами дела, а никак не собственной выгодой. В действительности же в большинстве случаев они просто не могут привести в порядок свои неряшливые записи.

До тех пор, пока свидетельства в пользу какого-либо научного факта недостаточны, публикацию следует отложить. Но в то же время одна из очень распространенных слабостей ученого — искать спасения в бесконечном повторении какого-то одного эксперимента или же в неоправданном уходе от темы (то же касается административного, преподавательского и любого другого вида деятельности); все что угодно, лишь бы отсрочить тот страшный миг, когда нужно сесть и вымучить из себя рукопись!

Все дело в том, что настоящий ученый любит предельную ясность, и им владеет предчувствие, что как только он начнет писать, отсутствие ясности и системы в его записях — и, боже сохрани, даже в экспериментах! — станет мучительно очевидным. Я намеренно излагаю свои мысли столь грубо и откровенно, чтобы вы, читатель, осознали, что они относятся именно к вам.

Надеюсь, что теперь, когда ваши ухищрения обнародованы, вам будет совестно и дальше «тянуть кота за хвост». А когда вы уже преодолели все препоны и решились начать, подготовьте свои заметки, справочный и иллюстративный материал и общий набросок того, что намерены сообщить, за день до начала работы. Первые шаги самого процесса писания (так же, как и первые фразы устного выступления) — самые трудные. После того как этот барьер преодолен, все пойдет по инерции. Не начинайте работу, если вы утомлены предварительными приготовлениями, пусть накануне

у вас будет достаточно времени, чтобы привести все в полную готовность. А потом, рано утром, начинайте на свежую голову.

Все эти приемы могут помочь ускорить процесс написания, но главная опасность в том, чтобы не начинать писать слишком рано, когда автору недостает аргументов, а энтузиазма предостаточно. Я не говорю об этом специально только потому, что это условие очевидно.

Заголовок и подзаголовки

Как ни важно направить статью в наиболее подходящий журнал, еще важнее продумать ее название, ибо на него и будет ориентироваться ваш потенциальный читатель. Даже если журнал не очень широко известен, заглавие вашей статьи будет упомянуто в реферативных журналах и библиографических перечнях других публикаций по сходной тематике. Заглавие научной статьи должно быть кратким, но в то же время полностью отражать ее содержание. Насколько это возможно, оно должно отражать проблему в целом, а не конкретные методики и примеры, использованные при ее решении. Статья «Методика удаления гипофиза у карликовой мыши» должна быть озаглавлена именно так, если основной целью работы была разработка процедуры такой операции для данного конкретного вида животного. В то же время работа «О влиянии формалина, пентаметилентетразола и интенсивной принудительной мышечной работы на надпочечники у белых крыс» озаглавлена неудачно, хотя автор, желая изучить гистологические изменения, происходящие в надпочечниках во время стресса, использовал эти конкретные стрессы и этот конкретный вид животных только потому, что они оказались под рукой. Если даже он и не был уверен, что использование других стрессоров или других видов животных дает те же результаты, то все равно более удачным был бы заголовок «Влияние стресса на гистологическую структуру надпочечников».

Насколько это возможно, заголовок статьи должен быть понятен даже неспециалистам и лицам, слабо владеющим английским — только тогда он будет иметь смысл для широкой международной читательской аудитории. Например, лучше использовать краткие родовые названия препаратов, чем их длинные химические обозначения или запатентованные названия. Лучше писать «церебральный» — благодаря латинскому корню это будет сразу понятно

иностранным читателю, — чем «мозговой». Нет никакой необходимости начинать заглавие всевозможными «К вопросу о некоторых...» или «Об исследовании проблем, относящихся к...». Если работа посвящена «Анафилаксии у крыс», то это и есть самое подходящее заглавие.

В оригинальных статьях среднего объема обычно не нужны подзаголовки, кроме таких традиционных, как «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Выводы» и т.п. Впрочем, если надо описать несколько существенно различных экспериментов, то их можно выделить отдельными подзаголовками, по крайней мере в разделе «Результаты». В длинных же статьях довольно трудно пробираться сквозь все новые и новые страницы текста и иллюстраций, если они не разделены подзаголовками, которые бы подчеркивали общую структуру материала. В ряде случаев полезно выделять ключевые слова жирным шрифтом или курсивом. Это помогает читателю воспринимать в каждый момент один смысловой отрывок. Кроме того, вновь просматривая уже прочитанную статью, читатель с помощью подзаголовка найдет нужный раздел, не читая заново всего текста. Разумеется, правильно расставленные подзаголовки в работах значительного объема, таких, как диссертация, обзор или книга, играют еще большую роль.

Используемый словарь

Здесь девизом должны быть «простота» и «точность». Не надо бояться использования необычного слова, если оно лучше любого другого может выразить вашу мысль. Слово «сребролюбивый» не часто услышишь в обыденной речи, но, если бы мне пришлось писать об ученом, который перешел на работу в фирму по торговле лекарствами только потому, что там хорошо платят, — лучшего слова мне не выдумать, и я бы использовал его без колебаний.

Приемлемы даже разговорные выражения, если они выразительны, но жаргона (в том числе принятого в клиниках и лабораториях) следует избегать, хотя, разумеется, не ценой излишнего многословия и туманности изложения. Выражение «острый живот» — это лингвистический кошмар, но при неоднократном упоминании этого симптома в письменном тексте я не могу придумать ему более подходящей замены, чтобы она не звучала надуманно. Следует избегать различных вошедших в привыч-

ное употребление форм преувеличения, скажем описания каждого значимого изменения как «заметного» или «явно выраженного». Точно так же не стоит говорить о «тщательном обследовании» или «высокоточном взвешивании», если это обследование и взвешивание выполнялось обычным образом.

Руководствуясь похвальной скромностью, некоторые авторы доходят до крайностей в отчаянных попытках избежать употребления местоимения «я». На мой взгляд, все зависит от того, как часто говорят «я» и в какой связи. «Автор данного сообщения был не прав» звучит, конечно, весьма изысканно, но вряд ли более скромно, чем: «Я был не прав».

Неологизмы

Слишком многие ученые, говоря словами Р. У. Эмерсона, «и не любят, и не знают тех цветов, которые собирают, и все их ботанические познания — одни лишь мудреные латинские названия».

Неологизмы являются обычной и неотъемлемой принадлежностью научного языка и потому заслуживают особого внимания. Каждое новое материальное или общественное явление должно получить имя, так как неудобно при каждом его упоминании заново давать исчерпывающее описание всех его характеристик. Невозможно всякий раз, упоминая сонную артерию или явление кальцифилаксии, заново их определять. И хотя это самоочевидно, существует устойчивое неприятие неологизмов. Особенно затруднительно привыкать к новым терминам тем людям, у которых не было возможности изучить иностранные языки. В их глазах такие термины выглядят либо нелепыми (благодаря их непривычности), либо вычурными, так как в медицине большинство терминов имеют греко-латинские корни. Разумеется, изобретение новых названий может вызвать путаницу. Неся ответственность за создание некоторого их количества (как названий, так и случаев путаницы), я очень хорошо это осознаю. В разделе, посвященном заблуждениям, мы имели случай убедиться, что названия классов явлений могут стать источником серьезных недоразумений.

Несомненно, новые термины следует изобретать, только если без них в самом деле нельзя обойтись. Оправданное в целом неприятие неологизмов объясняется в первую очередь творчеством тех авторов, которые ввели

их просто для того, чтобы «расписаться» на чем-либо, что вовсе не заслуживало специального имени. Хорошей иллюстрацией этому явлению служат многочисленные клинические синдромы, представляющие собой незначительные видоизменения известных заболеваний. Синдром, доселе характеризовавшийся тремя основными симптомами и вновь наблюдающийся в сочетании с четвертым, очень редко заслуживает переименования. Если же новые имена все же даются, их необходимо строить в соответствии с определенными и хорошо испытанными лингвистическими принципами. Произвольным буквенным сочетаниям или имени открывателя следует предпочесть термин, заключающий в себе свое собственное объяснение, да еще желательно, чтобы он был понятен ученым других стран, и чтобы его было несложно перевести на другие языки. Вот почему лучше всего начать с поиска знакомых греческих и латинских корней, широко используемых в биологии. Некоторые поборники чистоты языка яростно протестуют против составных терминов, в которых участвуют и латинские, и греческие корни. Если только это оправдано, таких гибридов действительно следует избегать, но не ценой надуманности; я, например, предпочитаю говорить «аппендицит», а не «перитифлит» и «адренотропный», а не «эпинефротропный».

Мне пришлось столкнуться со значительной оппозицией моему использованию слов «стресс» и «стрессор» для обозначения соответственно «суммы всех неспецифических изменений, вызванных функцией или повреждением», и агента, обуславливающего такие изменения. В качестве аргумента приводился тот факт, что термин «стресс» уже используется в физике в несколько ином смысле; кроме того, он постоянно используется в разговорном английском для обозначения круга явлений, связанных с усталостью. Впрочем, этот термин был весьма быстро и повсеместно принят в его новом, строго определенном биологическом смысле, а этот факт позволяет усомниться в том, что какое-то иное обозначение оказалось бы более удовлетворительным. И все же не исключено, что даже в этом случае было бы лучше избрать термин греко-латинского происхождения.

Несколько лет назад я предложил термин «кортикоид» (от латинского «кортекс», т. е.

«кора», и греческого суффикса «оид», означающего подобие чему-либо) в качестве обобщающего названия для «тех гормонов, которые имитируют физиологическую функцию коры надпочечников». За это меня отчитали, ибо вообще «...попытки изобретения новых терминов людьми, для которых язык не является родным, очень опасны...». В свое оправдание я сделал невинное замечание, что прогресс науки сильно застопорился бы, если бы право на придумывание греко-латинских научных терминов признавалось только за теми, кто может считать греческий и латинский своими родными языками [Селье, 19].

Таблицы

Расположение данных в форме таблиц является одним из наиболее эффективных средств их подготовки для сравнения и оценки. При разработке таблиц следует всячески экономить место — не только потому, что стоимость набора таблицы гораздо выше, чем страницы текста, но также и потому, что их главной целью является сжатое представление данных. Принципы конструирования таблиц содержатся в соответствующих руководствах.

Рисунки и фотографии

Таблицы, графики и диаграммы призваны давать точную информацию для подтверждения количественных взаимосвязей между явлениями. В отличие от них большинство рисунков и фотографий предназначены для иллюстрации качественных, а не точных количественных аспектов, и они способны выполнять эти функции достаточно хорошо за счет некоторых преувеличений, подчеркивающих наиболее важные моменты. К примеру, схематический рисунок, иллюстрирующий влияние некоторого гормона на различные органы, не обязательно — да и не нужно — делать в реальном масштабе. Атрофированный орган должен изображаться гораздо меньшим, а гипертрофированный — гораздо большим, нежели это имеет место на самом деле, с тем чтобы сделать различия более очевидными. Рисунок только помогает наглядно изобразить или интерпретировать факты, уже доказанные в тексте и представленные количественно в виде таблиц, графиков или диаграмм. Поэтому редко возникает необходимость давать один и тот же материал и в форме таблиц, и в графическом изображении. Представленные таким образом количественные данные могут быть с успехом обобщены на

рисунке, который, как и карикатура, подчеркивает наиболее характерные черты.

Фотографии

Почти то же самое можно сказать и о фотографиях. Фотография должна показывать не средние измерения, но такие, которые лучше всего иллюстрируют происходящий процесс, если, разумеется, это ясно представлено в тексте. Скажем, иллюстрируя инфаркт миокарда, нам вовсе не обязательно, руководствуясь неверно понимаемой научной честностью, выбирать стандартный тип «заболевания, если к тому же цвет и расположение органов неблагоприятны для фотографирования. Гораздо лучше использовать образец, в котором произошедшие изменения заметны наиболее отчетливо.

Ссылки

Кроме как в обзорных статьях и в библиографической литературе, ссылки должны сводиться к минимуму, необходимому для должного признания более ранних исследований и для того, чтобы была ясна основа, на которой жидется новая работа. Ссылки следует также использовать вместо пространных описаний сложных экспериментальных процедур, которые уже описывались. Только новичков восхищает собственная способность приводить огромный перечень литературы, к которому читатели все равно обращаются весьма редко.

Диссертация

Этиология и профилактика «диссертационного невроза». Если в период написания диссертации экспериментальная работа молодого ученого продолжается, а уровень руководства ею ниже желаемого, то постоянная смена видов работы и неопределенность ее конечного результата неминуемо приводят к серьезно-умственному расстройству, которое в нашей лаборатории обычно именуют «диссертационным неврозом». Диссертант теряет уверенность в себе и в своей работе, становится подавленным, нервным, легко возбудимым и часто раздражается из-за все более лихорадочных и потому безуспешных усилий закончить работу к назначенному сроку. Он теряет объективность в оценке результатов, особенно тех, которые угрожают свести на нет большие разделы и без того с трудом подготовленной рукописи.

Другой важный фактор возникновения «диссертационного невроза» — это неспособность новичка сконцентрироваться на процессе писания, работать, не разгибая спины до тех пор,

пока объемистый текст не будет закончен. Каждый раз, излагая свои мысли на бумаге и натываясь на непредвиденные трудности, он ищет спасения «на стороне» — или в еще одном эксперименте, или в оказании услуги родственнику или другу, острую потребность в которой он внезапно ощущает, да и вообще в чем угодно, лишь бы это позволило приостановить работу и на какое-то время оторваться от письменного стола.

Работа над диссертацией не только учит молодого ученого самодисциплине, но и дает ему первую возможность на собственном опыте познакомиться с организационными аспектами рукописного творчества — контактами с машинистками, картографами, фотографами, различными административными инстанциями и т. п.

В целях обеспечения результативности своей работы и профилактики «диссертационного невроза» диссертанту следует, на мой взгляд:

- 1) научиться самому делать все, что необходимо для исследования, включая выбор темы, планирование экспериментов и организацию лабораторной и кабинетной работы;
- 2) не стремиться перегружать себя монотонной, рутинной работой, доказав свою способность выполнять ее в совершенстве; гораздо важнее научиться руководить работой других;
- 3) подготовить детальный план диссертации и представить его для тщательного критического обсуждения руководителю и коллегам;
- 4) закончить всю экспериментальную работу (и описывать каждый эксперимент в отдельности по мере его завершения) до начала работы над окончательным вариантом текста;
- 5) на несколько месяцев освободиться от всех прочих обязанностей, чтобы иметь возможность ни на что не отвлекаться и целиком посвятить себя написанию диссертации;
- 6) лично отвечать за все организационные и финансовые аспекты, связанные с диссертацией.

Кроме перечисленных пунктов, при написании диссертации возникают те же проблемы, что и при работе над монографией. Мы обсудим их в последующем.

Обзорные статьи

Целью обзорной статьи является критический анализ литературы, доступ к которой по тем или иным причинам затруднен, и изложение основных принципов ее толкования. Поэтому

цель обзора в основном та же, что и у монографии, за исключением того, что последняя обычно посвящена более широкой проблематике. Во всяком случае, технические аспекты подготовки обзоров и монографий — сбор, обобщение и гармоничное расположение материала — практически идентичны.

Книги

Вопросы, связанные с наукой, излагаются в самых разнообразных книгах: монографиях, учебниках, энциклопедиях, технических руководствах, а также художественных и популярных изданиях о науке. С каждым из них связаны особые проблемы, но одно правило применимо ко всем сразу: они должны сообщать что-то новое и быть «читабельными». Стало быть, как только вы почувствуете себя в настроении написать книгу, первое, что вам надо сделать, — это определить, есть ли в ней потребность, то есть будет ли задуманная вами книга достаточно новой, чем она будет отличаться от уже существующих публикаций и чем она сможет привлечь читателя. Затем полезно убедиться в том, что вы обладаете способностью и возможностью собрать, «переварить» и изложить соответствующий материал в манере, пригодной для чтения.

Монография

ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Монография (от греч. «mono», т. е. «один» и «graphein» — «писать») — это ученый труд, тщательно документированный и исчерпывающим образом охватывающий какую-либо одну область знания. С моей точки зрения, это наивысшее средство выражения научной мысли, поскольку оно обеспечивает интеграцию, а зачастую и создание новой области науки. Монография может быть короткой, если о предмете известно немного, или чрезвычайно объемистой, если соответствующая литература обширна. В любом случае она должна охватывать все важные аспекты темы.

Поскольку основной целью монографии является интеграция информации с совершенно новой точки зрения, ее автором почти неизменно является один человек. Ответственность за составление учебника или энциклопедии может разделить между собой группа лиц, но при этом каждый автор пишет отдельный раздел. Такие коллективные усилия никогда не достигают гармоничного единства, свойственного идеальной монографии, в которой один человек строит

новую концепцию на основе всесторонней интеграции множества аспектов исследуемой проблемы.

Единственные рекомендации, которые мне хотелось бы сделать относительно подготовки монографии, сводятся к следующему: 1) автор на собственном опыте должен быть знаком с данной областью науки; 2) должна существовать насущная потребность в обобщении знаний в данной области исследования и их освещении с новой точки зрения; 3) должны соблюдаться общие правила добротного написания научного сочинения, изложенные в начале этой главы.

НЕКОТОРЫЕ ПРИЕМЫ. В процессе написания монографий я овладел рядом «профессиональных хитростей», и некоторые из них заслуживают упоминания, особенно в силу того обстоятельства, что они полезны также и при подготовке книг других типов. При подборе материала для книги не надо заботиться о порядке изложения и фразеологии. Просто накапливайте заметки обо всем, что покажется вам заслуживающим внимания: краткие аннотации нужных вам статей, итоги ваших собственных экспериментов и теоретических работ. Разумеется, структура и стиль книги чрезвычайно важны, но придет время, и они сами собой сложатся должным образом, с тем чтобы вы впоследствии придали получающемуся целому окончательную форму и все отшлифовали. Короткие заметки лучше печатать на полосках бумаги шириной примерно 15 см и затем клейкой лентой наносить на листы, которые у нас получили название «рельсовой бумаги». Они имеют стандартный формат (ширина примерно 21 см) и отверстия, чтобы подшивать в скоросшиватель, а слева и справа на полях каждого листа наклеены во всю его длину вертикальные полоски клейкой ленты двойной ширины, образуя нечто похожее на рельсовый путь. Более узкие полосы с разного рода заметками легко прикрепить к такому листу, а потом приклеить в другом месте. Этот простой способ очень удобен, поскольку позволяет быстро перегруппировывать фрагменты, для того чтобы, вставляя между старыми заметками новые, не прибегать к методу «клея и ножниц».

Когда план книги созрел до такой стадии, что можно составлять ее примерное оглавление, к полям «рельсовой бумаги» в соответствующих местах приклеиваются выступающие за

внешний край полоски с сокращенными названиями глав. Теперь страницы располагаются в соответствии с оглавлением и новый материал может быть легко вставлен в нужное место.

Вкратце мои рекомендации по технологии написания книги сводятся к следующему: приступайте к подготовке заметок задолго до того, как начнете обдумывать структуру книги, запаситесь скоросшивателем, клейкой лентой и диктофоном. Все остальное уже просто.

Учебник

Учебники предназначены прежде всего для студентов. Как правило, они охватывают обширную и хорошо разработанную область знания, составляющую стандартный лекционный курс, который учебник должен дополнить. В учебнике содержится больше информации, чем в лекциях, но не настолько, чтобы сбить с толку.

При написании учебника автору следует иметь в виду примерную степень подготовленности его читателей и то количество времени, которое они смогут уделить изучению данного конкретного предмета. Поэтому стандартные учебники не должны изобилуют изложением нерешенных проблем, так же как и противоречащих друг другу точек зрения, ибо в этом случае предполагается, что читатель, ознакомившись с первоисточником, сделает выбор самостоятельно. Хотя теоретически такой способ воспитания независимости и оригинальности мышления студентов нельзя не приветствовать, однако практически у них нет времени на то, чтобы ознакомиться с упомянутыми в учебнике источниками, и не хватает опыта, чтобы критически оценить прочитанное.

Именно по этой причине при подготовке учебника по эндокринологии я старался как можно больше читать и оценивать материал самостоятельно; затем я обсуждал каждый раздел с одним или несколькими специалистами, но в окончательный текст попало только то, что я в итоге расценил как наиболее широко разделяемую точку зрения. Когда же такой выбор был совершенно невозможен, я упоминал альтернативные возможности интерпретации фактов, кратко перечисляя все «за» и «против», но не ссылаясь в каждом случае на источники. В то же время в расчете на того редкого читателя, который захочет поглубже окунуться в тему, в конце каждой главы я приводил перечень статей, наиболее примечательных либо с точки зрения ясности изложения, либо пред-

ставляющих исторический интерес, либо изобилующих библиографическими сведениями. Каждую из ссылок я снабдил краткой аннотацией, дабы читатель мог решить, желает ли он ознакомиться с соответствующей работой. Чтобы учебник был интересным и легко читался, крайне желательно использовать в изложении интересные рассказы, касающиеся истории некоторых открытий, примеров их практического применения и теоретического значения, а также несложные иллюстрации и диаграммы.

Популярные книги о науке

Большинство ученых настолько увлечены работой, что в своих сочинениях практически не пользуются никаким другим языком, кроме специфического языка их научной дисциплины. На мой взгляд, это весьма прискорбно. Между тем такие выдающиеся ученые, как Бернар, Рише, Пуанкаре, Дарвин, Эйнштейн, Каррель и Кеннон, создали немало увлекательных книг, посвященных общим проблемам науки. Эти книги написаны в форме дневников, биографий или эссе по философии и психологии научной деятельности. Вообще говоря, я не вижу причин, по которым как сама наука, так и личность ученого должны быть представлены перед глазами читателя только в изложении профессиональных литераторов. Даже если ученый не может писать столь же профессионально, он с лихвой компенсирует этот недостаток более глубоким знанием своей работы. Но самая большая ценность этой стороны их творчества состоит в том, что оно играет побудительную и ориентирующую роль для всех, кто готовится заняться научной работой. Интерес молодежи к опыту ученых предшествующих поколений мы просто обязаны удовлетворять. Кроме того, в будущем, по словам Бертрана Рассела, «люди науки должны будут не только преодолевать научные проблемы, касающиеся человека, но и — что гораздо труднее — убедить мир прислушаться к открытиям науки. Если же они не преуспеют в этом трудном начинании, человек станет жертвой своей «полубразованности».

Что и говорить, человек, никогда не писавший ничего, кроме чисто научных работ, впервые обратившись к широкой аудитории, испытывает массу трудностей. Работая в новом для себя жанре, он в еще большей степени обязан постоянно помнить о тех, для кого пишет.

Г. Селье. От мечты к открытию: Как стать ученым. М.: Прогресс, 1987. 368 с.



К. Д. ВАРАНЬКО

28 СНЕЖНЯ — 100 ГАДОЎ З ДНЯ НАРАДЖЭННЯ І. П. АНТОНАВА (1922—2015), ВУЧОНАГА-НЕЎРАПАТОЛАГА, АКАДЭМІКА НАН БЕЛАРУСІ

Нацыянальная бібліятэка Беларусі, Мінск, Беларусь

Адметнае месца ў развіцці неўралагічнай навукі належыць Ігнату Пятровічу Антонаву, аднаму з самых вядомых беларускіх медыкаў ХХ ст.

Нарадзіўся ён у в. Будніца Суражскага (цяпер Віцебскага) раёна Віцебскай вобласці ў сялянскай сям'і. У 1940 г. скончыў Віцебскую фельчарска-акушэрскую школу і паступіў у Віцебскі медыцынскі інстытут. У час Вялікай Айчыннай вайны быў фельчарам танкавага батальёна, прайшоў з баямі ад Сталінграда да Кёнігсберга, прымаў удзел у вызваленні Мінска. У 1950 г. скончыў Мінскі медыцынскі інстытут (цяпер Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт). Пасля атрымання дыплама працаваў у Беларускім навукова-даследчым істытуце неўралогіі, нейрахірургіі і фізіятэрапіі (цяпер Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр неўралогіі і нейрахірургіі). У 1955 г. абараніў кандыдацкую дысертацыю на тэму «Клиника и серодиагностика гриппозных поражений нервной системы», у 1966 г. — доктарскую дысертацыю на тэму «Цистицеркоз головного мозга (клиника, диагностика и лечение)». З 1955 г. — асістэнт, з 1959 г. — дацэнт Беларускага інстытута ўдасканалення ўрачоў. У 1962 г. І. П. Антонаў прызначаны дырэктарам Беларускага навукова-даследчага інстытута неўралогіі, нейрахірургіі і фізіятэрапіі, які ўзначальваў 36 гадоў, у 1998—2008 гг. быў галоўным навуковым кансультантам.

Займаўся вывучэннем шырокага спектра неўралагічных праблем: відаў дыягностыкі і лячэння хвароб перыферычнай нервовай сістэмы, гіперкінезу, гіпаталамічных парушэнняў, сутаргавых станаў у дзяцей, арганізацыі неўралагічных служб. І. П. Антонаў — аўтар больш за 630 навуковых прац, у тым ліку 9 манаграфій. Самымі значымі з іх з'яўляюцца: «Судорожные состояния у детей» (1970), «Ангиографическая диагностика сосудистых поражений и опухолей головного мозга» (1973), «Гиперкинезы у детей:

вопросы этиологии, патогенеза, лечения» (1975), «Вертебрально-базиллярные инсульты» (1977), «Поясничные боли» (1981) (усе ў суаўтарстве) і інш. Прызнанне атрымалі даследаванні, звязаныя з інфекцыйнымі, сасудзістымі і паразітарнымі захворваннямі нервовай сістэмы, патагенетычнымі механізмамі вострых парушэнняў мазгавога кровазвароту і ўнутрычараных анеўрызм, распрацоўкай антыгіпаксічных прэпаратаў. Вучоны сфармуляваў тэорыю ролі аўтаімунных працэсаў і сасудзістага фактару пры ўзнікненні астэахандрозу пазваночніка, распрацаваў класіфікацыю захворванняў перыферычнай нервовай сістэмы. Шырокае прымяненне ў медыцынскай практыцы знайшлі вынікі даследаванняў у галіне курорталогіі і фізіятэрапіі, метадаў фізіятэрапеўтычнага лячэння захворванняў нервовай сістэмы, дзякуючы якім атрымалі развіццё іглатэрапія, мануальная і магнітатэрапія, гіпа- і гіпербарычная аксігенацыя.

Актыўную навуковую дзейнасць І. П. Антонаў сумяшчаў з грамадскай. Ён узначальваў Усеаюзную праблемную камісію «Захворванні перыферычнай нервовай сістэмы», Беларускае навуковае таварыства неўролагаў, Навукова-курортную камісію. З'яўляўся старшынёй Вучонага медыцынскага савета і членам калегіі Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь, быў членам бюро Аддзялення медыцынскіх навук Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, членам праўлення Еўрапейскай навуковай асацыяцыі неўролагаў, членам экспертнага савета Вышэйшай атэстацыйнай камісіі Беларусі, Камітэта па прысуджэнні Дзяржаўных прэмій Рэспублікі Беларусь у галіне навукі і тэхнікі і інш. Уваходзіў у склад рэдкалегій і рэдакцыйных саветаў медыцынскіх часопісаў, якія выдаваліся ў Беларусі і Расіі. У 1972 г. І. П. Антонаву прысуджана званне заслужанага дзеяча навукі БССР. У 1978 г. узнагароджаны

імянай прэміяй Акадэміі медыцынскіх навук СССР імя У. М. Бехцерава. З'яўляўся акадэмікам Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі (1984), членам-карэспандэнтам Акадэміі медыцынскіх навук СССР (1974), Расійскай акадэміі медыцынскіх навук (1991—2014), Расійскай акадэміі навук (2014). У 1992 г. першым у рэспубліцы атрымаў ганаровае званне «Народны ўрач Беларусі». У 1994 г. за цыкл навуковых прац «Патагенез, клініка і дыягностыка неўралагічных праяўленняў астэахандрозу пазваночніка» (у суаўтарстве) узнагароджаны Дзяржаўнай прэміяй Рэспублікі Беларусь. Удастоены звання ганаровага грамадзяніна Мінска (1988) і Віцебска (1997). На будынку аднаго з карпусоў Рэспубліканскага навукова-практычнага цэнтра неўралогіі і нейрахірургіі ў гонар І. П. Антонава ўстаноўлена мемарыяльная дошка. Заслугі вучонага адзначаны не толькі айчыннымі, але і замежнымі міжнароднымі арганізацыямі, ён быў акадэмікам шэрага міжнародных грамадскіх акадэміяў. Амерыканскі біяграфічны інстытут за выдатныя поспехі ў развіцці навукі прысвоіў І. П. Антонаву ганаровае званне «Чалавек года — 97», па рашэнні Міжнароднага біяграфічнага цэнтра (Кембрыдж, Вялікабрытанія) імя акадэміка ўнесена ў выданне «2000 знакамітых людзей XX стагоддзя».

Вучоны ўзнагароджаны ордэнамі Чырвонай Зоркі (1943), Айчынай вайны I (1945, 1985) і II (1944) ступені, Працоўнага Чырвонага Сцяга (1971), Дружбы народаў (1981), Айчыны II (2004) і III (1997) ступені, медалямі, ганаровымі граматамі Вярхоўнага Савета БССР, значкамі «Выдатнік аховы здароўя» і «Выдатнік курортаў прафсаюзаў СССР».

Працы І. П. Антонава

Заболевания нервной системы: избранные труды и библиография: к 70-летию со дня рождения / И. П. Антонов; Академия наук Беларуси, Научно-исследовательский институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии Минздрава Беларуси. — Минск: Наука и техника, 1992. — 414, [1] с.: ил., табл., портр.

Вертебрально-базиллярные инсульты / И. П. Антонов, Л. С. Гиткина. — Минск: Беларусь, 1977. — 239, [1] с.: ил., табл.

Аб жыцці і дзейнасці вучонага

Антонану Ігнат Пятровіч // Беларуская энцыклапедыя: у 18 т. — Мінск, 1996. — Т. 1. — С. 387.

Антонов Игнатий Петрович // Республика Беларусь: энциклопедия: [в 7 т.]. — Минск, 2006. — Т. 2. — С. 121.

Антонов Игнатий Петрович // Регионы Беларуси: энциклопедия. В 7 т. Т. 2. Витебская область: в 2 кн. — Минск, 2010. — Кн. 1. — С. 20.

Антонов Игнатий Петрович // Национальная академия наук Беларуси: персональный состав, 1928—2018/ Национальная академия наук Беларуси; [составители: О. А. Гапоненко, Н. Н. Костюкович; редсовет: В. Г. Гусаков (председатель) и др.]. — Минск, 2018. — С. 28—29.

Антонов Игнатий Петрович // Национальная академия наук Беларуси: энциклопедический справочник / Национальная академия наук Беларуси, Издательский дом «Беларуская навука»; [редколлегия: В. Г. Гусаков (главный редактор) и др.]. — Минск, 2017. — С. 46.

Антонов Игнатий Петрович // Ученые, прославившие Беларусь / Национальная академия наук Беларуси, Комиссия по истории науки, Отделение гуманитарных наук и искусств, Центральная научная библиотека им. Я. Коласа; [составители: М. П. Ахремчик и др.; редколлегия: В. Г. Гусаков (главный редактор) и др.]. — Минск, 2017. — С. 274—276.

Долгатович Б. Д. Антонов Игнатий Петрович / Б. Д. Долгатович // Почетные граждане белорусских городов: биографический справочник / Б. Д. Долгатович. — Минск, 2008. — С. 53.

Антонов Игнатий Петрович: жизненный и творческий путь: к 75-летию со дня рождения / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Национальная академия наук Беларуси, НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии Минздрава Республики Беларусь, Правления Белорусских научных обществ неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и курортологии. — Минск: БелЦНМИ, 1997. — 107 с., [4] л. фот.

Антонов Игнатий Петрович: биобиблиографический указатель / Министерство здравоохранения БССР, Белорусский научно-исследовательский институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, Республиканская научно-медицинская библиотека; [составители: М. А. Гончар, З. М. Чумарина; научный редактор И. А. Склют]. — Минск: РНМБ, 1982. — 70 с.

Кантактная інфармацыя:

Варанько Кацярына Дзмітрыеўна — вядучы бібліяграф.
Нацыянальная бібліятэка Беларусі.
Пр. Незалежнасці, 116, 220114, г. Мінск.
Сл. тэл. +375 17 293-28-09.

Канфлікт інтарэсаў адсутнічае.

Паступіла 22.11.2022.

Прынята да друку 25.11.2022.



Т. А. ЕМЕЛЯНЦЕВА, В. Б. СМЫЧЕК

МЕТОДИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ДЕТЕЙ С ПСИХИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Цель исследования — разработка научно обоснованных критериев оценки ограничений жизнедеятельности у детей с социально значимыми психическими и поведенческими расстройствами. В клинико-экспертном исследовании приняли участие 246 детей (М/Д=182/64): 69 (М/Д=53/16) с аутизмом (F84) в возрасте $8,18 \pm 4,43$ года; 48 (М/Д=33/15) лиц со специфическими расстройствами развития речи (F80) в возрасте $4,17 \pm 0,95$ года; 77 (М/Д=54/23) лиц с умственной отсталостью (F70-73) в возрасте $12,67 \pm 4,49$ года; 52 (М/Д=42/10) — со смешанными специфическими расстройствами развития (F83) в возрасте $8,85 \pm 4,13$ года. У всех детей имелись нарушения жизнедеятельности различной степени. Комплексная оценка их состояния здоровья осуществлялась по кодам Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Анализ взаимосвязей тяжести ограничений жизнедеятельности и степени нарушений психических функций, активности и участия (незначительной, легкой, умеренной, выраженной и резко выраженной) позволил достоверно ($p < 0,01$) установить ведущие нарушения у детей с аутизмом, специфическими расстройствами развития речи, умственной отсталостью, смешанными специфическими расстройствами развития. По результатам регрессионного анализа, разработанные критерии достоверно ($p < 0,001$) с вероятностью 94,0, 98,7, 98,0 и 82,7 % соответственно, позволяют принять правильное экспертное решение (установить степень утраты здоровья) у детей с указанными психическими расстройствами (расстройствами нейропсихического развития).

Ключевые слова: дети, расстройства нейропсихического развития, ограничения жизнедеятельности, МКФ.

The aim of this study was to create evidence-based criteria for assessing disability in children with socially significant mental disorders. The clinical expert study involved 246 children (B/G=182/64): 69 (B/G=53/16) persons with autism (F84) aged 8.18 ± 4.43 years; 48 (B/G=33/15) persons with specific speech development disorders (F80) aged 4.17 ± 0.95 years; 77 (B/G=54/23) persons with mental retardation (F70-73) aged 12.67 ± 4.49 years; 52 (B/G=42/10) persons with mixed specific developmental disorders (F83) aged 8.85 ± 4.13 years. All children had disabilities of varying degrees. A comprehensive assessment of their health status was carried out according to the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). An analysis of the relationship between the severity of disability and the degree of impairment of mental functions, activity and participation (minor, mild, moderate, severe and pronounced) made it possible to reliably ($p < 0.01$) identify the leading disorders in children with autism, specific disorders of speech development, and mental retardation, mixed specific developmental disorders. According to the results of the regression analysis, the developed criteria reliably ($p < 0.001$) with a probability of 94.0 %, 98.7 %, 98.0 %, 82.7 %, respectively, allow making the correct expert decision (to establish the degree of disability) in children with these mental disorders (disorders of neuropsychic development).

Key words: children, neurodevelopmental disorders, disability, ICF

HEALTHCARE. 2023; 1: 71—80.

Methods of medical and social examination of children with mental and behavioral disorders

T. A. Yemelyantsava, V. B. Smychek

За последние 5 лет (с 2017 по 2021 г.) в Республике Беларусь показатели первичной инвалидности вследствие психических и поведенческих расстройств у лиц в возрасте до 18 лет выросли на 74,2 % [1]. В связи с указанным фактом требуют совершенствования методы и методики медико-социальной экспертизы (МСЭ) с использованием комплексного подхода к оценке состояния здоровья конкретного ребенка.

Ведущими причинами инвалидности вследствие психических и поведенческих рас-

стройств при первичном освидетельствовании у лиц в возрасте до 18 лет являются расстройства аутистического спектра и умственная отсталость.

В Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) указанные расстройства относятся к расстройствам нейропсихического развития (англ. — neurodevelopmental disorders), наряду с расстройствами речевого развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ),

расстройствами развития учебных навыков и др. [2]. Расстройства нейropsychического развития являются самыми частыми психическими расстройствами в детском возрасте и наиболее социально значимыми.

Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ) позволяет осуществлять интегративный подход к оценке здоровья детей с расстройствами нейropsychического развития, последовательно определяя состояние психических функций, активность (выполнение определенных задач в соответствии с возрастным периодом развития), участие в жизни общества, влияние факторов окружающей среды, в которой пациент живет и проводит свое время (среды отношений и установок окружающих) [3].

Несформированность психических функций в различной комбинации и различной степени обуславливает наличие пересекающихся клинических феноменов у пациентов с расстройствами нейropsychического развития, индивидуальный профиль ведущих нарушений и различную степень ограничений функционирования и жизнедеятельности в целом с учетом воздействия факторов окружающей среды (барьерных и ресурсных).

Например, у детей с СДВГ трудности в социальном и академическом функционировании прежде всего определяются нарушениями развития функций внимания и психомоторных функций [4]. Кроме того, в формировании ограничений функционирования у детей с СДВГ доказательно участвуют нарушения функций побуждений и энергии, нарушения функций эмоций, снижение исполнительных функций [5]. Указанные нарушения психических функций у детей с СДВГ обуславливают трудности в преодолении стресса и других психологических нагрузок, в контроле за собственным поведением, в сложных межличностных взаимодействиях, в отношениях с педагогами, ровесниками, семьей. При этом корректные установки педагогов и родителей способны повысить возможности ребенка с СДВГ к успешному социальному функционированию и усвоению образовательной программы [6].

Опыт комплексной оценки состояния здоровья детей с СДВГ с применением МКФ может быть перенесен на все другие расстройства нейropsychического развития и использован для

разработки критериев оценки ограничений жизнедеятельности (ОЖ) при проведении МСЭ (рис. 1).

Разработанная нами методика МСЭ с использованием МКФ подразумевает последовательное выполнение нескольких этапов:

I. Осуществление экспертно-реабилитационной диагностики, включая оценку наличия нарушений психических функций и степени их выраженности, а также нарушений функций других органов и систем; оценку ограничений активности участия и степень их выраженности; определение облегчающих и барьерных факторов окружающей среды.

II. Установление клинико-функционального диагноза.

III. Оценку степени выраженности ОЖ.

IV. Принятие экспертного решения (определение степени утраты здоровья (СУЗ)).

V. Формирование индивидуальной программы реабилитации (абилитации) пациента.

Реализация методики МСЭ при вынесении экспертного решения предполагает разработку критериев оценки ОЖ для каждого социально значимого психического (поведенческого) расстройства.

Цель исследования — разработать научно обоснованные критерии комплексной оценки состояния здоровья детей с социально значимыми психическими и поведенческими расстройствами с использованием МКФ.

Материал и методы

В рамках выполнения научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод медицинской экспертизы детей с психическими и поведенческими расстройствами» отраслевой научно-технической программы «Разработать и усовершенствовать технологии и методы медицинской экспертизы, реабилитации и оценки качества медицинской помощи населению» («Экспертиза, реабилитация, качество оказания медицинской помощи») на 2019—2023 гг., № гос. регистрации 20190630 от 16.04.2019 (далее — задания) проведено клинико-экспертное обследование 246 (М/Д=182/64) детей с расстройствами нейropsychического развития. Из них 69 (М/Д=53/16) лиц с аутизмом (F84) в возрасте $8,18 \pm 4,43$ года; 48 (М/Д=33/15) — со специфическими расстройствами развития речи (F80) в возрасте $4,17 \pm 0,95$ года; 77 (М/Д=54/23) — с умственной отсталостью

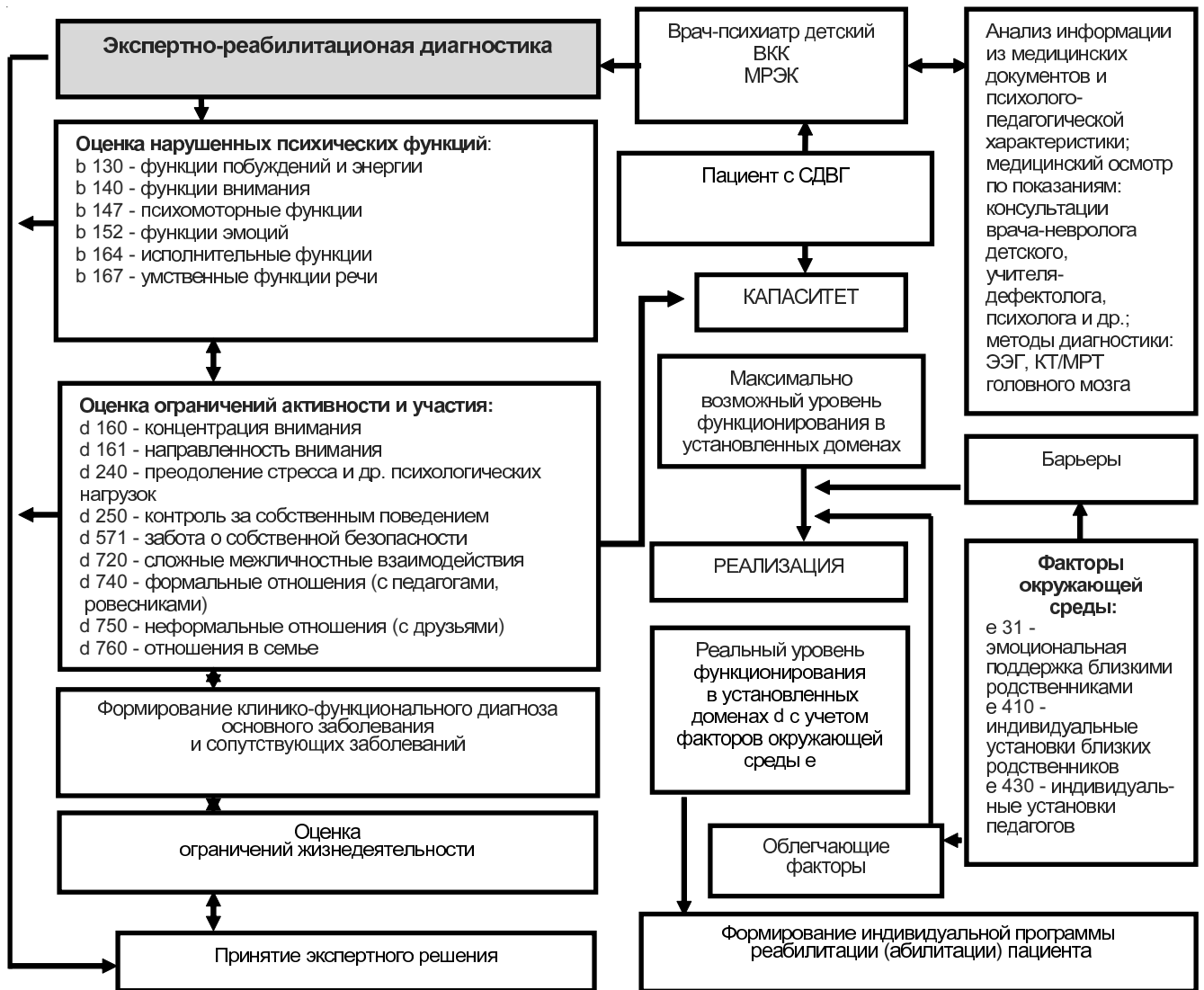


Рис. 1. Алгоритм методики МСЭ у детей с расстройствами нейроразвития на примере СДВГ

(F70—73) в возрасте $12,67 \pm 4,49$ года; 52 (M/D=42/10) — со смешанными специфическими расстройствами развития (F83) в возрасте $8,85 \pm 4,13$ года.

У каждого ребенка с указанными психическими расстройствами проведена комплексная, детальная оценка состояния здоровья с использованием МКФ [7], с уточнением степени нарушений психических функций, степени нарушений индивидуального функционирования (активности) (выполнения определенных задач в соответствии с возрастным периодом развития), степени нарушений в социальном функционировании (участия). Нарушения психических функций и ограничения активности и участия оценивались в соответствии с электронной версией базового

набора кодов МКФ для детей с аутизмом [8], а также разработанных нами в ходе выполнения задания базовых наборов кодов МКФ для детей с умственной отсталостью, специфическими расстройствами развития речи, смешанными специфическими расстройствами развития. Степень выраженности нарушений психических функций и трудностей активности и участия оценивалась в формате: 0 — отсутствие нарушений или незначительные нарушения (0—4 % утраты); 1 — легкие нарушения (5—24 % утраты); 2 — умеренные нарушения (25—49 % утраты); 3 — выраженные нарушения (50—75 % утраты); 4 — резко выраженные нарушения (76—95 % утраты). При оценке степени нарушений психических функций, степени трудностей активности участия

использовались разработанные в ходе выполнения задания параметры.

Все 69 детей с аутизмом имели установленные медико-реабилитационной экспертной комиссией (МРЭК) ОЖ, приводящие к СУЗ: СУЗ 2 имели 28 (40,6 %) (М/Д=22/6) детей; СУЗ 3 — 38 (55,1 %) (М/Д=28/10) детей; СУЗ 4 — 3 (4,3 %) ребенка (все лица мужского пола).

Дети с умственной отсталостью также имели установленные МРЭК ОЖ, приводящие к СУЗ: СУЗ 2 — 48 (62,3 %) детей (М/Д=33/15); СУЗ 3 — 27 (35,1 %) (М/Д=19/8); СУЗ 4 — 2 (2,6 %) ребенка (все лица мужского пола).

Из 48 детей со специфическими расстройствами развития речи 22 ребенка (45,8 %) (М/Д=15/7) имели незначительные нарушения психических функций, им не была установлена СУЗ; СУЗ 1 установлена у 8 детей (16,7 %) (М/Д=6/2); СУЗ 2 — у 18 (37,5 %) (М/Д=12/6). Все дети с со специфическими расстройствами развития речи и установленной СУЗ отставали в речевом развитии на 2 года и более от нормального, имели недостаточную эффективность 2 и более курсов медицинской реабилитации (абилитации) и нуждались в дифференциальной диагностике с аутизмом. По результатам зарубежных исследований, возраст постановки диагноза аутизма составляет 3—5,5 года [9], до указанного возраста дети могут наблюдаться у врачей-специалистов с диагнозом «Специфическое расстройство развития речи, неуточненное».

Из 52 детей со смешанными специфическими расстройствами развития 25 (48,1 %) детей (М/Д=18/7) имели незначительные нарушения психических функций, им не была установлена СУЗ; у 1 (1,9 %) ребенка мужского пола была установлена СУЗ 1 ввиду наличия легких нарушений сенсорных функций, наряду с незначительными нарушениями психических функций; СУЗ 1 установлена у 26 (50,0 %) (М/Д=23/3) детей (во всех случаях коморбидным диагнозом являлся СДВГ).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы SPSS Statistics 22. Для выявления достоверно значимых механизмов формирования ограниченного функционирования, определяющих критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей с различными расстройствами нейropsychического развития, использовали метод ранговой корреляции Спирмана. Для уточнения

достоверности взаимосвязей установленных критериев и СУЗ применяли метод полиномиальной регрессии.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмана, ведущими нарушениями психических функций, определяющими СУЗ у детей с аутизмом, установлены нарушения функций перцепции (b 156) ($r=0,53$, $p<0,001$), функций внимания (b 140) ($r=0,40$, $p<0,001$), нарушения функций побуждений и энергии (b 130) ($r=0,36$, $p<0,01$), нарушения функций речи (b 167) ($r=0,33$, $p<0,01$), психомоторных функций (b 147) ($r=0,31$, $p<0,01$), функций эмоций (b 152) ($r=0,31$, $p<0,01$). Нарушения интеллектуальных функций (b 117) не оказывали достоверно значимого влияния на СУЗ у детей с аутизмом ($r=0,21$, $p>0,05$).

При оценке значимости тех или иных трудностей активности и участия в формировании ОЖ у детей с аутизмом получены следующие результаты: на 1-м месте — трудности в контроле за своим поведением, включая трудности в адаптации к новым объектам и нарушение способности адекватно реагировать на требования (d 250) ($r=0,74$, $p<0,001$), на 2-м — трудности в базисных межличностных взаимодействиях, включая способность к инициации и поддержанию социального взаимодействия (d 710) ($r=0,58$, $p<0,001$), на 3-м — трудности в сложных межличностных взаимодействиях, включая способность регулировать эмоции и поведение во время взаимодействия и взаимодействовать в соответствии с социальными нормами (d 720) ($r=0,56$, $p<0,001$). В меньшей степени, но достоверно значимо, на тяжесть СУЗ у детей с аутизмом влияли трудности в подражании (d 130) ($r=0,50$, $p<0,001$), направленности внимания (d 161) ($r=0,50$, $p<0,001$) и намеренной концентрации внимания (d 160) ($r=0,48$, $p<0,001$), трудности в вербальных коммуникациях (d 310) ($r=0,47$, $p<0,001$).

По результатам регрессионного анализа, разработанные критерии достоверно ($p<0,001$) в 94 % случаев позволяют принять правильное экспертное решение (устанавливать СУЗ) у детей с аутизмом.

Разработанные критерии оценки ОЖ у детей с аутизмом с использованием кодов МКФ представлены на рис. 2.

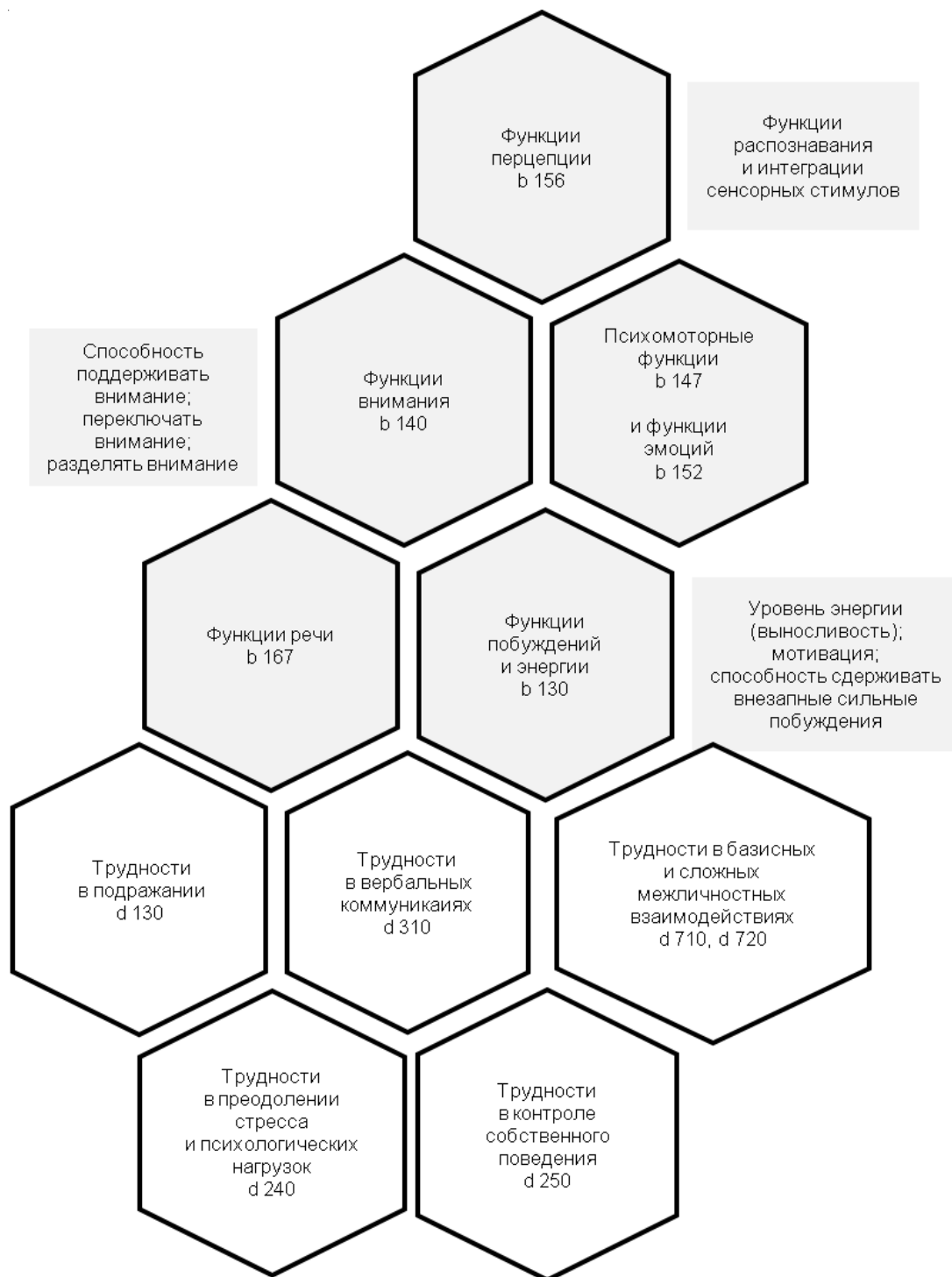


Рис. 2. Критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей с аутизмом

Ведущими нарушениями, определяющими СУЗ у детей с умственной отсталостью, по результатам корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмана, являются нарушения высших психических (исполнительных) функций (b 164) ($r=0,74$, $p<0,001$), функций внимания (b 140) ($r=0,70$, $p<0,001$), функций эмоций (b 152) ($r=0,67$, $p<0,001$), интеллектуаль-

ных функций ($r=0,64$, $p<0,001$), функций памяти ($r=0,64$, $p<0,001$), функций речи (b 167) ($r=0,60$, $p<0,001$), психомоторных функций (b 147) ($r=0,57$, $p<0,001$), функций побуждений и энергии (b 130) ($r=0,54$, $p<0,001$).

Значимость трудностей активности и участия в СУЗ у детей с умственной отсталостью распределилась следующим образом:

трудности в приобретении навыков письма (d 145) ($r=0,71$, $p<0,001$), чтения (d 140) ($r=0,65$, $p<0,001$), счета (d 161) ($r=0,64$, $p<0,001$); трудности в выполнении общих задач и требований, включая трудности в выполнении повседневного распорядка (d 230) ($r=0,68$, $p<0,001$), трудности в выполнении многоплановой задачи (d 220) ($r=0,67$, $p<0,001$); трудности в контроле за собственным поведением (d 250) ($r=0,67$, $p<0,001$), включая управление поведением и эмоциями в соответствии с определенными требованиями и ожиданиями; трудности в самообслуживании, включая заботу о своем здоровье (d 570) ($r=0,65$, $p<0,001$).

Таким образом, формирование ОЖ у детей с умственной отсталостью определяется не только снижением интеллектуальных функций, но и рядом нарушений других психических функций, что следует учитывать при решении экспертных вопросов и осуществлении медицинской реабилитации, медицинской абилитации.

Разработанные критерии оценки ОЖ у детей с умственной отсталостью с использованием кодов МКФ представлены на рис. 3.

Учитывая результаты регрессионного анализа, с вероятностью 98,7 % разработанные критерии оценки ОЖ позволяют объективно оценивать СУЗ у лиц с умственной отсталостью в возрасте до 18 лет ($p<0,001$).

По итогам корреляционного анализа, ведущими нарушениями, которые определяют СУЗ у детей со специфическими расстройствами развития речи, являются не столько нарушения функций речи (b 167) ($r=0,57$, $p<0,001$), сколько нарушения функций эмоций (b 152) ($r=0,66$, $p<0,001$), интраперсональных функций (b 125) ($r=0,63$, $p<0,001$) в виде отстранения от новых объектов, людей и снижения способности адекватно реагировать на требования, а также нарушения функций перцепции (b 156) ($r=0,57$, $p<0,001$), функций побуждений и энергии (b 130) ($r=0,57$, $p<0,001$), функций внимания (b 140) ($r=0,52$, $p<0,001$), психомоторных функций (b 147) ($r=0,38$, $p<0,01$).

Трудности в контроле за своим поведением (d 250) ($r=0,63$, $p<0,001$), трудности в преодолении стресса и психологических нагрузок (d 240) ($r=0,58$, $p<0,001$), в использовании жестов при передаче сообщений (d 335) ($r=0,56$, $p<0,001$), в направленности внимания (d 161)

($r=0,46$, $p<0,01$), трудности в подражании (d 130) ($r=0,45$, $p<0,01$), в сложных межличностных взаимодействиях (d 720) ($r=0,38$, $p<0,01$) и базисных межличностных взаимодействиях (d 710) ($r=0,37$, $p<0,05$), включая способность к инициации и поддержанию социального взаимодействия, определяют СУЗ у детей со специфическими расстройствами развития речи.

Созданные критерии оценки ОЖ у детей со специфическими расстройствами развития речи с использованием кодов МКФ, представленные на рис. 4, достоверно ($p<0,001$) в 98 % случаев позволяют принять правильное экспертное решение (устанавливать СУЗ) у лиц с расстройствами речевого развития в возрасте до 5 лет.

Ведущими нарушениями, определяющими СУЗ у детей со смешанными специфическими расстройствами развития определены нарушения функций внимания (b 140) ($r=0,40$, $p<0,01$), психомоторных функций (b 147) ($r=0,40$, $p<0,01$), функций эмоций (b 152) ($r=0,39$, $p<0,01$), а также побуждения и энергии (b 130) ($r=0,37$, $p<0,01$). Таким образом, на СУЗ у детей со смешанными специфическими расстройствами развития достоверное влияние оказывает наличие СДВГ.

У детей со смешанными специфическими расстройствами развития значимость трудностей активности и участия в СУЗ распределилась следующим образом: трудности в контроле собственного поведения (d 250) ($r=0,61$, $p<0,001$); трудности в сложных межличностных взаимодействиях (d 720) ($r=0,37$, $p<0,01$); трудности в преодолении стресса и других психологических нагрузок (d 240) ($r=0,30$, $p<0,05$).

Трудности в использовании навыков чтения (d 166), письма (d 170), счета (d 172) не имели достоверного влияния на СУЗ у детей со смешанными специфическими расстройствами развития ($p>0,05$). СУЗ не зависела от уровня интеллектуального развития, в том числе общего итогового показателя по тесту Векслера ($p>0,05$).

Разработанные критерии оценки ОЖ у детей со смешанными и расстройствами развития, представленные на рис. 5, достоверно ($p<0,001$), с вероятностью 82,7 %, позволяют установить СУЗ у лиц со смешанными специфическими расстройствами развития.

Таким образом, опыт комплексной оценки состояния здоровья детей с СДВГ с применением МКФ перенесен на другие расстройства

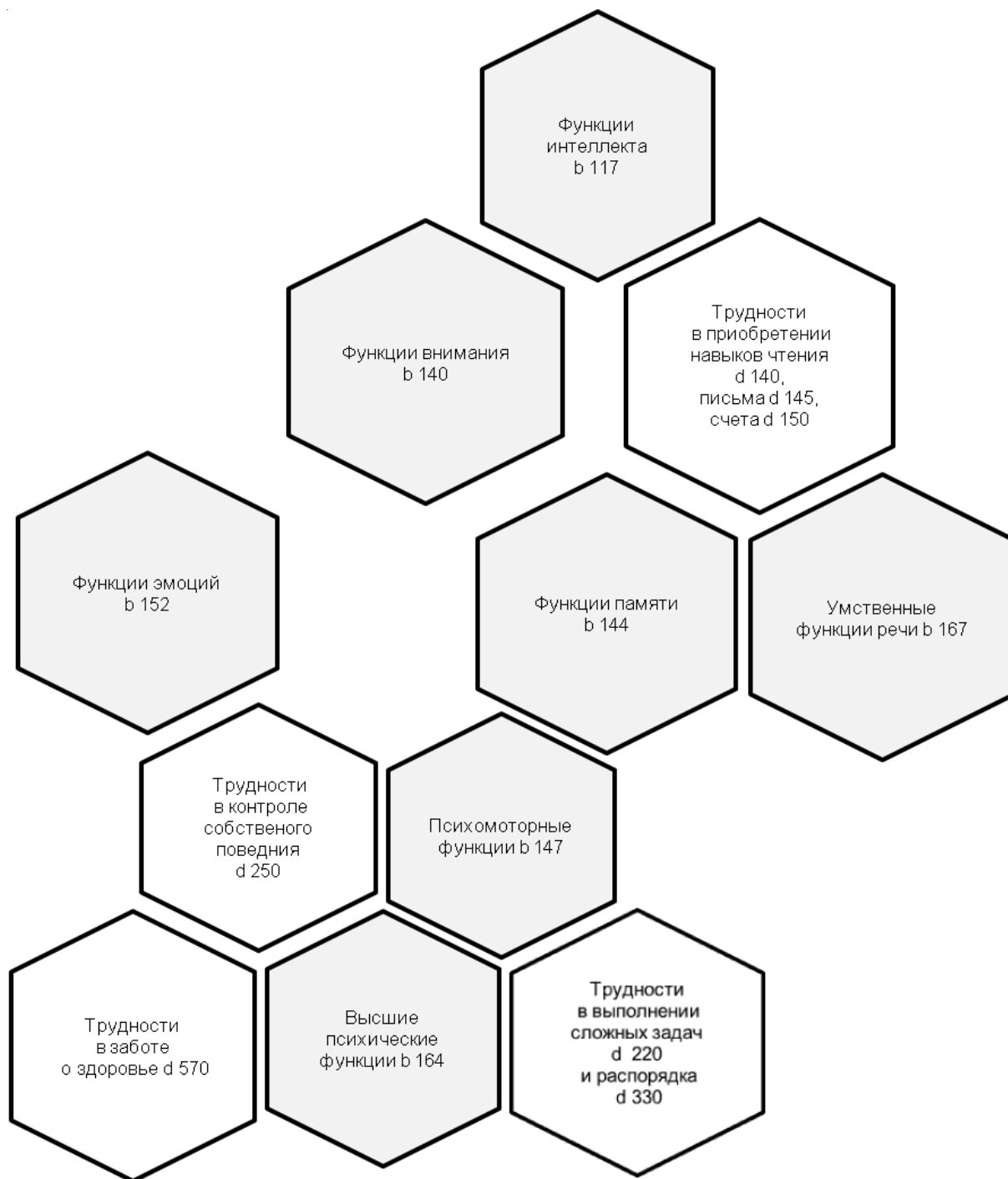


Рис. 3. Критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей с умственной отсталостью

нейропсихического развития, которые являются социально значимыми в силу распространенности и ведущих причин инвалидности при первичном освидетельствовании у лиц в возрасте до 18 лет.

Анализ взаимосвязей СУЗ и степени нарушений психических функций, активности и участия позволил достоверно ($p < 0,01$) установить ведущие нарушения у детей с аутизмом, спе-

цифическими расстройствами развития речи, умственной отсталостью, смешанными специфическими расстройствами развития. По результатам регрессионного анализа, разработанные критерии оценки ОЖ достоверно ($p < 0,001$), с вероятностью 94,0, 98,7, 98,0 и 82,7 % соответственно, позволяют принять правильное экспертное решение (установить СУЗ) у детей с указанными психическими расстройствами.

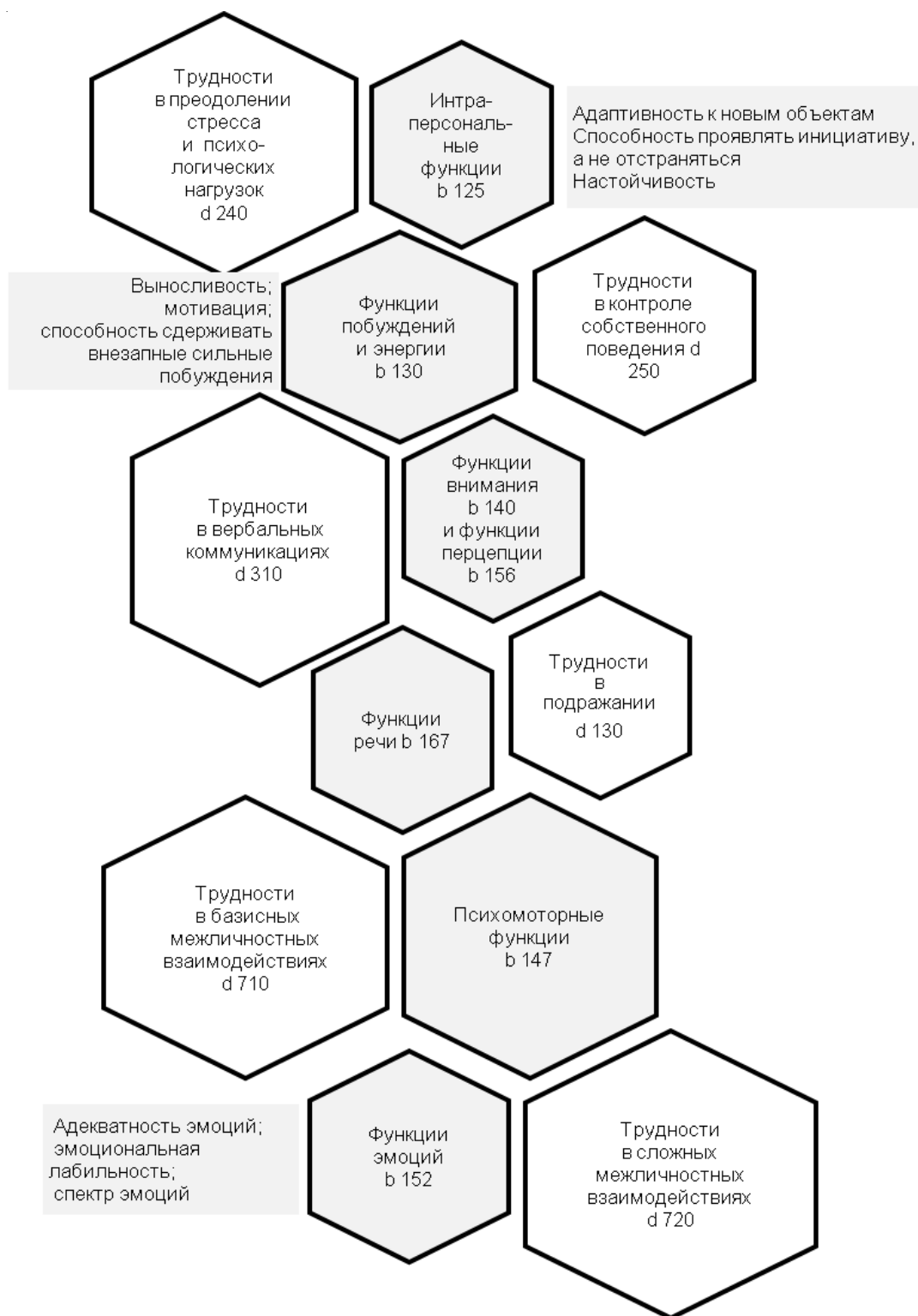


Рис. 4. Критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей со специфическими расстройствами развития речи в возрасте до 5 лет

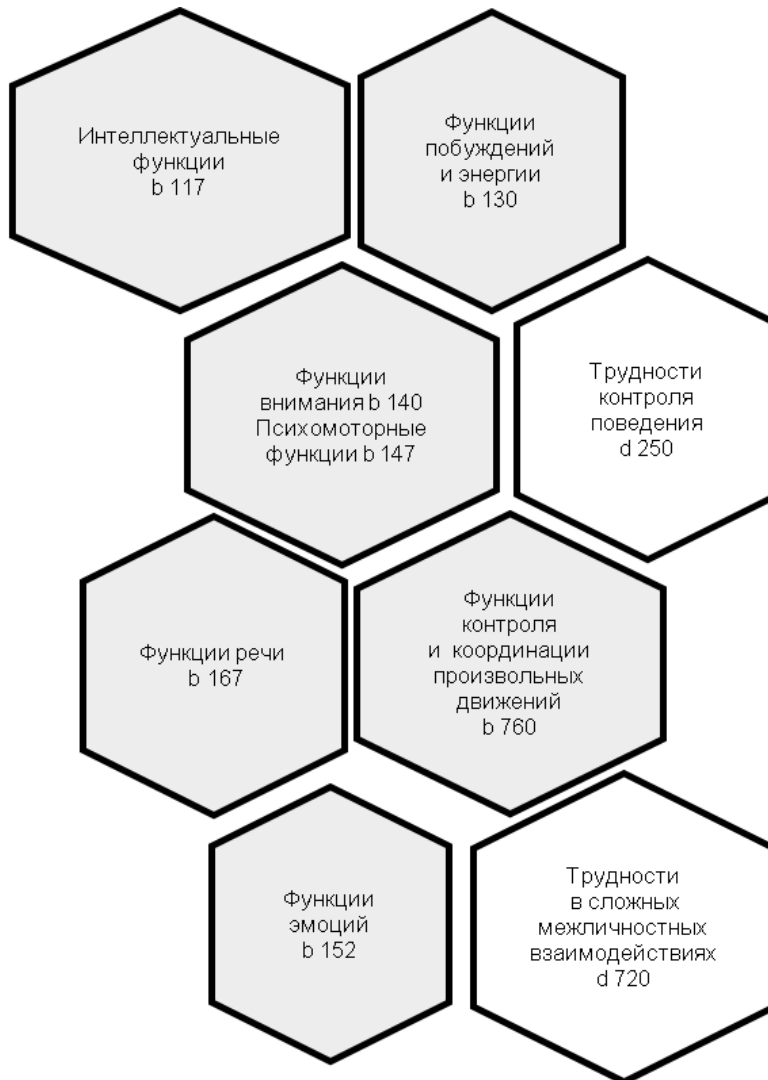


Рис. 5. Критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей со смешанными специфическими расстройствами развития

Разработанная методика МСЭ с использованием МКФ, включающая критерии оценки ОЖ у детей с психическими и поведенческими расстройствами, позволяет не только принять правильное экспертное решение, но и сформировать адекватную индивидуальную программу реабилитации (абилитации) с необходимым объемом реабилитационных (абилитационных) вмешательств для конкретного ребенка.

Контактная информация:

Емельянцева Татьяна Александровна — к. м. н., доцент, зав. лабораторией медицинской экспертизы и реабилитации при психических и поведенческих расстройствах. РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации. Пос. Городище, 223027, Минский р-н. Сл. тел. +375 17 516-69-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Б. С., Т. А. Е.
Сбор и обработка материала: Т. А. Е.

Написание текста: Т. А. Е.

Редактирование: В. Б. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартыненко А. И., Емельянцева Т. А., Романчук А. М. Анализ первичной инвалидности вследствие психических и поведенческих расстройств у лиц в возрасте до 18 лет в Республике Беларусь. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2022; 24: 73—7.
2. Международная классификация болезней 11-го пересмотра. 26 октября 2022. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
3. Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ). ВОЗ: Женева; 2001. 315 р.
4. Емельянцева Т. А. Смычек В. Б. Нарушения психомоторных функций у детей с психическими расстройствами. Медицинские новости. 2022; 4: 60—5.
5. Емельянцева Т. А., Смычек В. Б., Лакутин А. А. Прогнозирование психических и поведенческих

расстройств: роль исполнительных функций. Медицинские новости. 2022; 3: 73—8.

6. Емельянцева Т. А., Смычек В. Б. Реабилитация (абилитация) детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и оценка ее эффективности. Медицинские новости. 2022; 7: 74—8.

7. Емельянцева Т. А., Смычек В. Б. Комплексная оценка состояния здоровья детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: выход за рамки традиционной модели оказания медицинской помощи. Здравоохранение. 2022; 5: 73—80.

8. Базовый набор кодов для лиц с аутизмом ICF Core Sets for Autism. 26 октября 2022 года. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1119-y>.20185.

9. Данные и статистика расстройств аутистического спектра. 15 ноября 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism>.

3. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: World Health Organization; 2001.

4. Emel'yantseva T. A., Smychek V. B. Disorders of psychomotor functions in children with mental disorders. Meditsinskie Novosti. 2022; 4: 60—5. [(in Russian)]

5. Emel'yantseva T. A., Smychek V. B., Lakutin A. A. Predicting mental and behavioral disorders: the role of executive functions. Meditsinskie Novosti. 2022; 3: 73—8. [(in Russian)]

6. Emel'yantseva T. A., Smychek V. B. Rehabilitation (habilitation) of children with attention deficit hyperactivity disorder and evaluation of its effectiveness. Meditsinskie Novosti. 2022; 7: 74—8. [(in Russian)]

7. Emel'yantseva T. A., Smychek V. B. Comprehensive assessment of the health status of children with attention deficit hyperactivity disorder: going beyond the traditional model of medical care. Zdravookhranenie. 2022; 5: 73—80. [(in Russian)]

8. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF Core Sets for Autism. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1119-y>.20185_(accessed 26 October 2022).

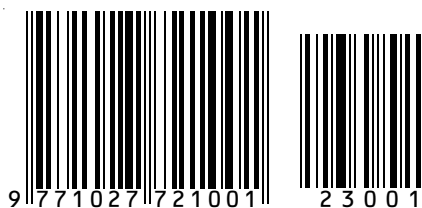
9. Data and Statistics on Autism Spectrum Disorders. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism> (accessed 15 November 2022).

REFERENCES

1. Martynenko A. I., Emel'yantseva T. A., Romanchuk A. M. The analysis of primary disability due to mental disorders in persons under the age of 18 in the Republic of Belarus. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya. 2022; 24: 73—7. [(in Russian)]

2. International Classification of Diseases 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (accessed 26 October 2022).

Поступила 18.11.2022.
Принята к печати 23.12.2022.



9 771027 721001 23001

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.01.2023. Тираж 1004 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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