

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974 г.)



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

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)

Редакционная коллегия:

БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ГУРЕВИЧ Г. Л.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ДУБУСКИ Л. (США)
ЕВСТИГНЕЕВ В. В.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КРАСНЫЙ С. А.

КУБАРКО А. И.
МАЛАШКО В. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
МОХОРТ Т. В.
МРОЧЕК А. Г.
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
СЛОБОЖАНИНА Е. И.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

БАРАНОВ И. В.
БОЯРСКАЯ Н. И.
ГЕРАСИМЕНКО М. А.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
ЖИЛИН А. Д.
ЖУКОВА Н. П.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.
МАЛЫШКО С. С.
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П.

НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина)
ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШИЛО В. Д.
ЩАСТНЫЙ А. Т.

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

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

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



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

Editorial board:

BELETSKY A. V.
BUHLER M. V. (Germany)
VASILEVSKIY I. V.
VEKSNER S. (USA)
VOLOTOVSKIY I. D.
VARABEI A. V.
GERASIMOVICH G. I.
GUREVICH G. L.
DEDOV I. I. (Russia)
DUBUSKE L. (USA)
EVSTIGNEEV V. V.
ZATEVAKHIN I. I. (Russia)
KARPOV I. A.
KEVRA M. K.
KOVALENKO V. N. (Ukraine)
KRASNY S. A.

KUBARKO A. I.
MALASHKO V. A.
MIKHAYLOV M. I. (Russia)
MOKHORT T. V.
MROCHEK A. G.
NASONOV E. L. (Russia)
POKROVSKIY V. I. (Russia)
PFEIFER J. (Austria)
SLOBOZHANINA E. I.
SMYCHOK V. B.
SOROKA N. F.
TERNOV V. I.
TITOV L. P.
CHERSTVY E. D.
CHUCHALIN A. G. (Russia)
SHOTT A. V.

Editor-in-Chief
ABAYEV YU. K.

Executive Secretary
FEDOTOVA L. A.

Editorial council:

BARANOV I. V.
BOYARSKAYA N. I.
GERASIMENKO M. A.
DERKACH J. N.
ZHILIN A. D.
ZHUKOVA N. P.
LOSITSKIY I. G.
LYZIKOV A. N.
MALYSHKO S. S.
MIKHAYLOVSKIY V. P.

NICHITAYLO M. E. (Ukraine)
PINEVICH D. L.
SIKORSKIY A. V.
SNEZHITSKIY V. A.
STRIZHAK A. A.
SUKALO A. V.
SUKONKO O. G.
CHASNOYT R. A.
SHILO V. D.
SHCHASTNY A. T.

Дорогие коллеги!

Всем знакома сентенция М. Я. Мудрова «врачевание не состоит в лечении болезни. Врачевание состоит в лечении самого больного». Она воспринимается как аксиома, но как перейти от конкретного понимания болезни к ее этиологии, патогенезом, особенностями течения к категории «больной человек»? Где тот объект, на который врач должен направить свои усилия, и в чем они должны выражаться? Ведь болезней много, лечатся они по-разному, а человек один, и лечить его надо как единое целое.

Современной медицине свойственна глубокая дифференциация, и это необходимо — без понимания сущности каждой отдельной болезни медицина не могла бы развиваться. Данное условие полностью соответствует законам познания и отражает первый этап этого процесса — анализ. Однако в растущем многообразии деталей постепенно утрачивается представление о целом. «Ничто так не способствовало изучению природы, как специализация наук, и ни что так не препятствовало пониманию природы, как разделение целостного представления о ней, основанное на принципах специализации (В. М. Дильман).

Кризис медицины, о котором начали говорить уже в первой половине XX века, в немалой степени обусловлен специализацией. Этот естественный процесс формирования научного знания неизбежно оборачивается слабостью в практическом плане. Попытки изолированного вмешательства в организм человека без учета сложных взаимосвязей, саморегуляции и саногенеза нередко приводят к побочным реакциям и снижают эффективность лечения. Причем упор делается на лекарственную терапию, мишенью которой является локальный объект, а отнюдь не весь организм. Именно поэтому медицина почти бессильна перед хроническими болезнями, при которых вовлечение в патологический процесс всего организма наиболее выражено.

Несмотря на очевидные успехи — значительное углубление знаний в различных областях биологии и медицины, внедрение в клиническую практику высокотехнологических методов диагностики и лечения — мы не стали более здоровыми. Крупные эпидемиологические и профилактические программы, создание кардиологической и онкологической служб дали ощутимые результаты — улучшилась диагностика и результаты лечения, однако и сегодня эти заболевания занимают передовые позиции в структуре общей заболеваемости и смертности населения. Суть кризиса, который переживает медицина, заключается не столько в недостаточном финансировании, нехватке оборудования и медикаментов, сколько в самом подходе к болезням. «Трагедия современной медицины — узкая специализация. Нам надо научить врача смотреть на проблемы своей науки сквозь широкоугольные линзы обширной теоретической концепции. И тогда проблемы частные, специальные станут нам понятнее, а лечение — более эффективным» (Г. Селье).

Назрела необходимость развития следующего этапа медицины — синтеза накопленных знаний и воздействия на организм человека как на единое целое. Призыв Гиппократов «*Primum non nocere!*» следует рассматривать именно с этой позиции, помня о том, что организм автономно выстраивает защиту против патогенных факторов и ее можно ослабить (или разрушить) направив усилия на борьбу только с локальным объектом (орган, система), а не на весь организм.

В конце XX века в научный обиход вошел термин «интегральная медицина». Это направление науки и практической деятельности сочетает передовые достижения классической и неофициальной (комплементарной) медицины с ее тысячелетней мудростью древних целителей. Почва для сближения теоретических основ западной и восточной моделей медицины подготовлена фундаментальными исследованиями Р. Вирхова (целлюлярная патология), И. М. Сеченова — И. П. Павлова (концепция нервизма), И. И. Мечникова (фагоцитарная теория иммунитета), У. Кеннона (учение о гомеостазе), А. А. Ухтомского (нейрофизиологическая теория), Г. Селье (адаптационный синдром), П. К. Анохина (теория функциональных систем), Н. Винера (информационная теория), Э. Бауэра (термодинамическая теория), Л. Берталанфи (метаболическая теория) и др. Главный инструмент интегральной медицины — системный подход, позволяющий лечить человека строго в соответствии с его проблемами, а не по стандартным схемам. Можно надеяться, что интегральная медицина выведет из кризиса академическую медицину и откроет новую эру, призванную решить проблемы, связанные с пониманием единства материального и духовного в человеке.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Давидович Г. М., Гончаров А. Е., Карпов И. А., Романова И. В., Дуж Е. В. Состояние Т-клеточного иммунитета у пациентов с инфекционным мононуклеозом 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Смычек В. Б., Васильченко Н. И. Инвалидность вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь 11

Стожаров А. Н., Тернов В. И. Научный комитет ООН по действию атомной радиации и участие в его работе представителей Беларуси 18

Лекции и обзоры

Рубан А. П. К вопросу о безопасности иммунизации 21

Сорока Н. Ф., Федорович С. Е., Юдина О. А. Поражения легких у пациентов с ревматоидным артритом 31

Таганович А. Д., Кадушкин А. Г., Таганович Н. Д. Современные фармацевтические подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких 40

Обмен опытом

Колядич Ж. В., Зайкина Н. Л., Гудный Г. В., Корнелюк О. А., Маймур А. В., Чурило И. Ю., Кульчицкий В. А. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне 52

Воробей А. В., Орловский Ю. Н., Вижинис Е. И., Лагодич Н. А., Шулейко А. Ч., Ораздурдыев А. Д. Диагностическая и лечебная тактика при синдроме «слепого мешка» после формирования билиодигестивных анастомозов 59

Синайко В. В., Шанько Ю. Г., Жаврид Э. А., Демешко П. Д., Артемова Н. А., Бычковский П. М., Юркштович Т. Л. Интраоперационная химиотерапия в комбинированном и комплексном лечении пациентов с глиобластомой 67

Дечко М. В. Результаты адъювантной гормоно- и химиогормонотерапии у пациенток с резектабельным люминальным А-подтипом рака молочной железы 73

Книжные новинки

Книги, поступившие в Республиканскую научную медицинскую библиотеку 76

Случаи из практики

Ластовка А. А. Повторное заболевание менингитом, вызванным *Streptococcus Agalactiae* 78

Clinical Medicine

Davidovich G. M., Goncharov A. E., Karpov I. A., Romanova I. V., Duzh E. V. T-cellular immunity in patients with infectious mononucleosis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Smychek V. B., Vasilchenko N. I. Disability caused by stroke in the Republic of Belarus

Stozharov A. N., Ternov V. I. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation and Belarus representatives participation

Lectures and Reviews

Ruban A. P. Towards immunization safety issue

Soroka N. F., Fedorovich S. E., Yudina O. A. Pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis

Tahanovich A. D., Kadushkin A. H., Tahanovich N. D. Modern pharmaceutical approaches to treating chronic obstructive pulmonary disease

Sharing Experience

Kolyadich Zh. V., Zaikina N. L., Gudny G. V., Kornelyuk O. A., Maimur A. V., Churilo I. Yu., Kulchitsky V. A. Analysis of heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Varabei A. V., Arlouski Y. N., Vizhiniz E. I., Lagodich N. A., Shuleika A. Ch., Orazdurdiev A. D. Diagnostic and treatment for sump-syndrome after formation of biliodigestive anastomosis

Sinaika V. V., Shanko Yu. G., Zhavrid E. A., Demeshko P. D., Artemova N. A., Bychkovsky P. M., Yurkshovich T. L. Combined and multimodal treatment for glioblastoma patients using intraoperative chemotherapy

Dechko M. V. Results of adjuvant hormono- and chemohormonotherapy in patients with resectable luminal A subtype breast cancer

New Publications

Books entered the Republican Scientific Medical Library

Case Reports

Lastovka A. A. Recurring meningitis caused by *Streptococcus agalactiae*



²Г. М. ДАВИДОВИЧ, ¹А. Е. ГОНЧАРОВ, ²И. А. КАРПОВ, ¹И. В. РОМАНОВА, ¹Е. В. ДУЖ

СОСТОЯНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить состояние Т-клеточного иммунитета у пациентов с инфекционным мононуклеозом в острый период и период реконвалесценции.

Материал и методы. Проведено исследование 65 образцов крови пациентов с инфекционным мононуклеозом (ИМ) в острый период болезни и в период реконвалесценции, находившихся на лечении в Городской клинической инфекционной больнице Минска. Иммунологическое обследование пациентов проводили дважды: на момент поступления в стационар (группа П1) и спустя 2—3 мес после выписки (группа П2). Контролем служили данные здоровых добровольцев. Субпопуляцию клеток определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. В острый период ИМ установлено повышение относительного и абсолютного содержания Т-клеток CD3+, значительное повышение абсолютного содержания клеток CD3+CD8+. Показано значительное увеличение доли активированных Т-клеток, экспрессирующих молекулу CD3+HLA-DR (до 75% от числа всех лимфоцитов). Обнаружено достоверное уменьшение абсолютного и относительного содержания Т-регуляторных клеток, значительное увеличение абсолютного и относительного числа TCM-клеток ($p \leq 0,05$) и уменьшение относительного содержания наивных Т-клеток ($p \leq 0,0001$). Абсолютное содержание наивных Т-клеток и TEMRA-субпопуляции не отличалось от показателей у здоровых добровольцев ($p \leq 0,05$). Выявили увеличение абсолютного и относительного содержания истощенных Т-клеток с фенотипом CD3+PD-1+ и CD3+Lag-3+ ($p \leq 0,005$) и абсолютного содержания с фенотипом CD3+Tim-3+ ($p = 0,03$) в периферической крови, что может указывать на роль истощенных Т-клеток в иммунопатогенезе ИМ.

Заключение. Проведенное исследование выявило комплекс разноплановых изменений в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с ИМ. С одной стороны, уменьшение числа регуляторных клеток приводит к усилению противоинфекционного иммунитета, с другой — не позволяет полноценно контролировать избыточную пролиферацию CD3+CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов. Увеличение количества истощенных Т-клеток, вероятно, является компенсаторным механизмом, позволяющим сбалансировать иммунный ответ.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна — Барр, Т-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы, активированные Т-клетки, Т-регуляторные клетки, Т-клетки памяти, истощенные Т-клетки, коингибиторные молекулы.

Objective. To study the T-cellular immunity in patients with infectious mononucleosis (IM) in the acute period and during the recovery.

Materials and methods. Sixty five blood samples taken from patients with infectious mononucleosis treated at the Minsk Municipal Clinical Infectious Hospital in the acute period and during the recovery. The patients were tested immunologically twice: before the hospital admittance (Group P1) and in 2—3 months after their discharge (Group P2). Healthy volunteers' tests served the control. The cell subpopulation was identified by the flow cytometry.

Results. During the acute period, the CD3+ cells absolute and relative levels were increased, the CD3+CD8 cells levels were elevated significantly. The ratio of the activated T-cells expressing the CD3+HLA-DR molecule was shown to be increased markedly (up to 75% of the lymphocyte total number). The T-regulatory cells absolute and relative amounts were found to reduced reliably, the TCM cells absolute and relative contents were elevated significantly ($P \leq 0.05$) and the naive T-cells relative number was reduced ($P \leq 0.0001$). The naive T-cells absolute amount and the TEMRA subpopulation did not differ from the healthy volunteers' values ($P \leq 0,05$). The absolute and relative levels of the exhausted T-cells with the CD3+PD-1+ and CD3+Lag-3+ ($P \leq 0.005$) phenotypes and the absolute amount of those with the CD3+Tim-3+ ($P = 0.03$) phenotype were revealed to be elevated in the peripheral blood assays evidencing about the exhausted T-cells role in the IM immune pathogenesis.

Conclusion. The study performed demonstrated a complex of various changes in the T-lymphocyte subpopulations amounts in the IM patients. On the one hand, the reduced number of the regulatory cells leads to the anti-infectious immunity improvement and, on the other hand, it does not allow control the CD3+CD8+ T-cytotoxic lymphocytes excessive proliferation. The exhausted T-cells amount increase may be a compensatory mechanism making possible the immunity response balancing.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein — Barr virus, T-cells, cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers, activated T-cells, regulatory T-cells, exhausted T-cells, co-inhibitory molecules.

HEALTHCARE. 2018; 5: 5—10.

T-CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

G. M. Davidovich, A. E. Goncharov, I. A. Karpov, I. V. Romanova, E. V. Duzh

Известно, что вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) обладает тропностью к Т- и В-лимфоцитам, другим иммунокомпетентным клеткам, вследствие чего способен вызывать значительные нарушения в иммунном статусе человека: изменение количества и свойств отдельных популяций лимфоцитов, нарушение функции моноцитов, дисбаланс продукции цитокинов [1, 2]. В результате развивается вторичная иммунная недостаточность с выраженной депрессией клеточного иммунитета [4, 5]. В то же время сведения о роли антигенпредставляющих клеток в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза (ИМ) довольно противоречивы [5, 7]. Клиническое течение и исходы острой вирусной инфекции Эпштейна — Барр зависят от характера иммунного ответа. Дисбаланс иммунного ответа в острой стадии заболевания приводит к формированию хронической инфекции, развитию ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Инфицирование В-лимфоцитов и нарушение их дифференцировки — главные причины развития злокачественных образований [2, 4, 5].

Целью исследования являлось изучение состояния Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с ИМ в острый период и период реконвалесценции.

Материал и методы

Объектами для исследований *in vitro* служили 65 образцов периферической крови пациентов с ИМ, находившихся на лечении в Городской клинической инфекционной больнице Минска. Диагноз ИМ установлен на основании клинических симптомов (лихорадка, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) и лабораторных показателей (атипичный лимфоцитоз в гемограмме, наличие иммуноглобулинов М к капсидному антигену ВЭБ и ДНК вируса в крови методом ПЦР). Иммунологическое обследование пациентов проводили дважды: на момент поступления в стационар (группа П1) и спустя 2—3 мес после выписки (группа П2). Для получения референсных значений показателей использовали 22 образца донорской крови. Дополнительно в качестве референсных (конт-

рольная группа — К) использовали ранее полученные показатели иммунного статуса 24 доноров и здоровых добровольцев (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), сопоставимых по возрасту и полу с пациентами. Данные обследования представлены в таблице.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 12 («StatSoft», США). Значения показателей представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Ме [25—75]. Для сравнения групп данных и изучения корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы [3]. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показано, что относительное содержание Т-клеток CD3+ увеличивалось до 90,1 [85,8—91,6]% в острый период болезни (у здоровых добровольцев медианное значение составляло 73,5 [69,8—79,1]%, $p < 0,001$) и оставалось повышенным даже в период реконвалесценции (81,6 [79,2—85,1]%, $p = 0,00014$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Абсолютное содержание Т-клеток CD3+ у пациентов с ИМ в остром периоде превышало возрастную норму в 2,9 раза ($p = 3 \cdot 10^{-9}$). Через 3 мес количество CD3+ значительно снизилось, при этом достоверные различия между показателями пациентов и здоровых добровольцев не выявлены. У пациентов с ИМ наблюдалась избыточная пролиферация CD3+CD8+, которые составляют большую часть атипичных мононуклеаров [2, 4, 5]. Показано, что относительное содержание цитотоксических Т-клеток CD3+CD8+ увеличивалось статистически достоверно более чем в 2 раза в острую стадию болезни 58,9 [50,0—71,1]%. Следует отметить, что увеличение содержания CD3+CD8+ больше 37% — верхней границы нормальных значений — установлено у 86,0±4,9% пациентов с ИМ в острый период. К периоду реконвалесценции процентное содержание CD3+CD8+ составляло 30,2 [24,7—33,8]%, что несущественно отличается от такового у доноров — 25,6 [22,2—29,7]%. Абсолютное содержание CD3+CD8+ в острый

Содержание субпопуляций Т-клеток периферической крови у пациентов с ИМ

Субпопуляция лимфоцитов	К	Пациенты с ИМ		Уровень значимости (p)		
		П1	П2	П1 vs К*	П2 vs К*	П1 vs П2**
CD3+Т-клетки, %	73,5 [69,8—79,1]	90,1 [85,8—91,6]	81,6 [79,2—85,1]	1·10 ⁻⁸	0,00014	3·10 ⁻⁶
CD3+Т-клетки, ·10 ⁶ /мл	1,57 [1,26—2,11]	4,6 [3,1—6,3]	1,95 [1,6—2,3]	3·10 ⁻⁹	0,054	5·10 ⁻⁶
CD3+CD4+ Т-клетки, %	45,1 [40,9—51,7]	20,7 [13,5—29,0]	37,2 [31,4—43,1]	2·10 ⁻⁹	0,002	4·10 ⁻⁶
CD3+CD4+Т- клетки, ·10 ⁶ /мл	0,97 [0,75—1,22]	0,99 [0,73—1,32]	0,9 [0,68—1,2]	0,994	0,407	0,18
CD3+CD4+ Т- клетки, %	25,6 [22,2—29,7]	58,9 [50,0—71,1]	30,2 [24,7—33,8]	4·10 ⁻⁹	0,047	2·10 ⁻⁶
CD3+CD4+ Т- клетки, ·10 ⁶ /мл	0,59 [0,42—0,74]	2,78 [1,89—4,91]	0,68 [0,54—1,09]	2·10 ⁻⁹	0,099	3·10 ⁻⁶
Т-рег. клетки, %	0,7 [0,5—1,2]	2,3 [1,6—3,3]	3,5 [2,5—4,5]	5·10 ⁻¹¹	0,002	4·10 ⁻⁶
Т-рег. клетки, ·10 ⁶ /мл	0,04 [0,02—0,05]	0,06 [0,03—0,08]	0,05 [0,04—0,10]	0,004	0,488	0,005
CD39+ Т-рег. клетки, %	0,3 [0,2—0,5]	0,8 [0,5—1,1]	1,1 [0,8—1,1]	0,0001	0,036	0,0001
CD39+ Т-рег. клетки, ·10 ⁶ /мл	0,01 [0,01—0,02]	0,02 [0,01—0,03]	0,01 [0,01—0,02]	0,281	0,829	0,014
CD3+TCRγδ+, %	5,7 [4,7—7,1]	2,6 [1,8—4,4]	3,4 [1,5—5,4]	0,001	0,014	0,5
CD3+TCRγδ+, ·10 ⁶ /мл	0,14 [0,09—0,18]	0,13 [0,07—0,25]	0,08 [0,04—0,15]	0,796	0,046	0,008
CD3+HLA-DR+, %	5,4 [3,8—6,5]	49,3 [34,1—70,2]	9,4 [4,0—21,0]	1·10 ⁻¹¹	0,027	1·10 ⁻⁵
CD3+HLA-DR+, ·10 ⁶ /мл	0,11 [0,07—0,18]	2,31 [1,35—4,47]	0,22 [0,11—0,39]	6·10 ⁻¹²	0,003	2·10 ⁻⁶
CD3+CD28+, %	59,5 [54,0—61,4]	37,7 [28,2—45,5]	45,3 [24,4—73,6]	0,00004	0,596	0,09
CD3+CD28+, ·10 ⁶ /мл	1,13 [1,13—1,59]	2,11 [1,17—2,86]	1,24 [0,56—1,71]	0,02	0,454	0,004
TCM, %	18,4 [15,8—20,1]	37,1 [6,2—55,7]	9,6 [5,5—13,6]	0,06	0,0001	0,002
TCM, ·10 ⁶ /мл	0,32 [0,27—0,41]	1,46 [0,25—2,83]	0,21 [0,13—0,32]	0,024	0,01	0,0009
Naive, %	20,7 [17,2—24,8]	10,1 [4,0—14,2]	23,2 [13,0—27,2]	0,00004	0,895	0,001
Naive, ·10 ⁶ /мл	0,41 [0,27—0,54]	0,4 [0,18—0,69]	0,53 [0,3—0,59]	0,786	0,276	0,27
TEM, %	17,5 [12,9—22,5]	24,8 [14,6—64,8]	28,2 [19,5—35,2]	0,05	0,0005	0,56
TEM, ·10 ⁶ /мл	0,34 [0,2—0,48]	1,09 [0,64—2,34]	0,63 [0,36—0,77]	0,0001	0,003	0,001
TEMRA, %	10,8 [4,9—19,1]	4,8 [3,2—6,7]	12,9 [9,2—20,5]	0,004	0,259	0,0001
TEMRA, ·10 ⁶ /мл	0,19 [0,11—0,35]	0,23 [0,12—0,28]	0,29 [0,2—0,57]	0,823	0,102	0,01
CD3+Lag-3+, %	0,17 [0,12—0,21]	0,53 [0,24—0,72]	0,38 [0,21—0,70]	0,005	0,007	0,77
CD3+Lag-3+, ·10 ⁶ /мл	0,003 [0,002—0,006]	0,021 [0,01—0,045]	0,01 [0,004—0,017]	0,0002	0,014	0,01
CD3+PD-1+, %	0,6 [0,4—1,0]	3,4 [1,6—3,9]	1,8 [1,1—2,5]	0,0003	0,002	0,29
CD3+PD-1+, ·10 ⁶ /мл	0,02 [0,01—0,02]	0,13 [0,06—0,25]	0,04 [0,02—0,07]	0,0001	0,001	0,005
CD3+Tim-3+, %	0,53 [0,35—0,91]	0,38 [0,22—0,59]	0,31 [0,2—0,44]	0,197	0,01	0,16
CD3+Tim-3+, ·10 ⁶ /мл	0,009 [0,005—0,026]	0,018 [0,008—0,043]	0,007 [0,005—0,013]	0,03	0,357	0,0009

П р и м е ч а н и я: TCM — центральные клетки памяти; TEM — претерминально-дифференцированные клетки памяти; TEMRA — терминально-дифференцированные клетки памяти; Naive — наивные Т-клетки; CD3+PD-1, CD3+Lag-3, CD3+Tim-3 — истощенные Т-клетки; * уровень значимости (тест Манна — Уитни); ** уровень значимости (тест Вилкоксона).

период ИМ увеличилось в 4,7 раза и составило 2,78 [1,89—4,91]·10⁶/мл ($p=2\cdot 10^{-9}$). У 41 из 50 пациентов (82±4,5%) выявлено увеличение содержания CD3+CD8+ больше нормальных значений (1600 кл./мкл), и лишь у 4 из 50 (8±3,8%) содержание цитотоксических клеток было ниже 1000 кл./мкл. В период реконвалесценции наблюдалось снижение содержания CD3+CD8+ до величин, соответствующих показателям у здоровых индивидуумов.

Противоположные по направленности изменения выявлены в содержании Т-клеток CD3+CD4+. Относительное их количество уменьшалось в острую стадию ИМ и среднее значение составляло 20,7 [13,5—29,0]% ($p=2\cdot 10^{-9}$), что значительно ниже показателей в группе контроля — 45,1 [40,9—51,7]%. Абсолютное содержание CD3+CD4+ у пациентов в острую стадию болезни существенно не снижалось, и медианные значения данного показателя у здоровых добровольцев и пациентов с ИМ практически не различались: доноры — 0,97 [0,75—1,22]·10⁶/мл, пациенты с ИМ — 0,99 [0,73—1,32]·10⁶/мл. Максимальное значение CD3+CD4+, выявленное у пациента с ИМ, составило 4839 кл./мкл. Только у 4 из 50 обследованных (8,0±3,8%) было установлено снижение содержания CD3+CD4+ менее 400 кл./мкл, через 3 мес выявлено, что их количество соответствовало возрастной норме.

Субпопуляция Т-лимфоцитов CD3+TCR $\gamma\delta$ + преимущественно локализована в слизистых оболочках и играет важную роль в защите их от патогенов. Клетки CD3+TCR $\gamma\delta$ + характеризуются способностью связывать не пептидные антигены без обязательной презентации молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпредставляющих клеток. Это позволяет TCR $\gamma\delta$ -клеткам быстро реагировать на поступление патогенного микроорганизма. Помимо этого, они экспрессируют молекулу CD8 и обладают выраженной цитотоксической активностью [5, 6]. Увеличение числа клеток CD3+TCR $\gamma\delta$ + в периферической крови позволяет предположить наличие воспалительного процесса в слизистых оболочках, в то же время их снижение показано при ряде хронических инфекций [12].

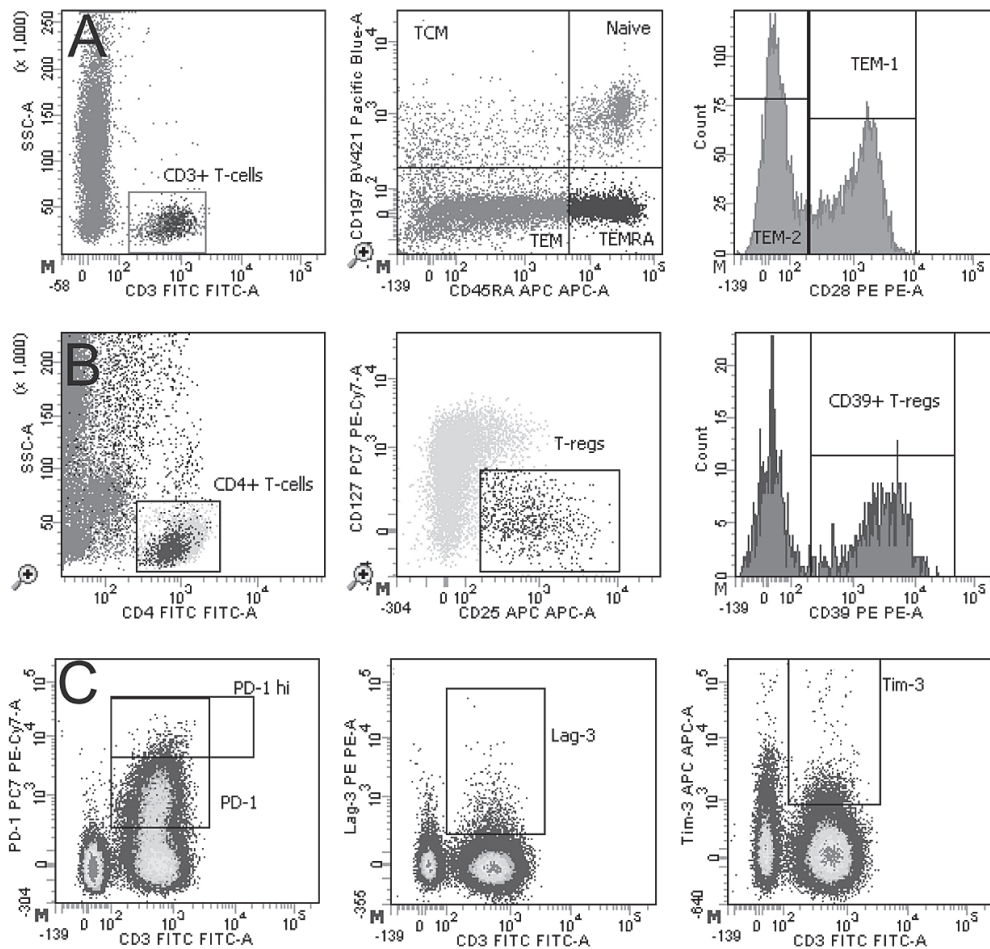
Относительное содержание CD3+TCR $\gamma\delta$ + было снижено у пациентов с ИМ — 2,6 [1,8—4,4]%. Данный показатель в группе контроля составил 5,7 [4,7—7,1]%. Абсолютное количество CD3+TCR $\gamma\delta$ + в остром периоде соответ-

ствовало контрольным значениям. В период реконвалесценции происходило уменьшение относительного их содержания (см. таблицу).

У пациентов с ИМ установлено значительное увеличение доли активированных Т-клеток, экспрессирующих молекулу CD3+HLA-DR (до 75% от числа всех лимфоцитов) (см. таблицу). Содержание активированных лимфоцитов CD3+HLA-DR+ уменьшалось к периоду реконвалесценции, но в 2 раза превышало значения этого показателя в контрольной группе (2,31·10⁶/мл и 0,11·10⁶/мл соответственно, $p=0,003$). Следует отметить, что существенное увеличение содержания CD3+HLA-DR+ является одним из основных признаков ИМ при анализе результатов базового иммунологического обследования.

Т-регуляторные клетки — основные клетки периферической крови, выполняющие регуляторную функцию и опосредующие периферическую иммунологическую толерантность. Эти клетки способны подавлять аутоиммунные и аллергические реакции, отторжение трансплантата, но вместе с тем существенно уменьшают резервы противоопухолевого и противоинфекционного иммунитета [7]. Фенотипически данные клетки характеризуются наличием на мембране молекулы CD25 (α -цепь рецептора к ИЛ-2), экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3. Такие клетки являются достаточно гетерогенной популяцией; в настоящее время идентифицированы многочисленные субпопуляции Т-регуляторных клеток, среди которых наибольшее значение придают CD39+ и CD62L+ Т-регуляторным клеткам [8—9]. При исследовании субпопуляций Т-регуляторных клеток установлено существенное высокодостоверное уменьшение абсолютного и относительного содержания этих клеток у пациентов с ИМ (см. таблицу).

В процессе жизненного цикла Т-клетки памяти проходят путь от наивных Т-клеток к терминально-дифференцированным клеткам памяти. Данный процесс ассоциирован со сменой ряда маркеров дифференцировки на поверхности клеток. Субпопуляции клеток памяти: наивные Т-клетки — CCR7+/CD62L+ CD45RA+CD45R0-; центральные Т-клетки памяти — TCM (CCR7+/CD62L+ CD45RA-CD45R0+); эффекторные Т-клетки памяти — TEM (претерминально-дифференцированные — CCR7-/CD62L- CD45RA-CD45R0+) и TEMRA (терминально-дифференцированные



Гейтирование Т-регуляторных клеток, субпопуляций Т-клеток, истощенных Т-клеток: А — CD3+ Т-клетки — Т-лимфоциты; В — CD4+ Т-клетки — Т-лимфоциты-хелперы; С — CD25 и CD39+reg — Т-регуляторные клетки

Т-клетки CCR7⁻/CD62L⁻ CD45RA⁺CD45R0⁻) [10]. Результаты оценки субпопуляций Т-клеток памяти представлены на рисунке и в таблице.

Показано, что в острый период болезни происходило значительное увеличение абсолютного ($1,46 \cdot 10^6/\text{мл}$ и $0,32 \cdot 10^6/\text{мл}$ — группа контроля, $p \leq 0,05$) и относительного (37,1% и 18,4% — группа контроля) количества ТCM-клеток и уменьшение относительного содержания наивных Т-клеток ($p \leq 0,0001$). Абсолютное содержание наивных Т-клеток и субпопуляции TEMRA не отличалось от показателей у здоровых добровольцев ($p \leq 0,05$). Абсолютные значения ТCM-лимфоцитов в период реконвалесценции были ниже значений показателя у лиц контрольной группы ($0,21 \cdot 10^6/\text{мл}$ и $0,32 \cdot 10^6/\text{мл}$ соответственно, $p \leq 0,05$). Абсолютное содержание TEM-клеток памяти увеличивалось в период разгара болезни и нормализовалось к периоду реконвалесценции ($p \leq 0,05$).

Явление истощения CD8⁺, впервые описанное в 1998 г. А. Gallimore на модели хронической

инфекции у мышей, вызванной вирусом лимфоцитарного хориоменингита, в настоящее время рассматривается как важная характеристика хронических вирусных инфекций [11]. Истощенные Т-клетки экспрессируют различные коингибиторные рецепторы. К коингибиторным молекулам, экспрессия которых показана на истощенных Т-клетках, относят маркеры CD223 (LAG-3), Tim-3, CD279 (PD-1), CD244, CD160 [11, 12]. Среди всех коингибирующих молекул важная роль отводится белку PD-1 (programmed cell death 1). Он принадлежит к CD28-семейству иммунорецепторов и экспрессируется преимущественно активированными Т- и В-клетками [13]. При взаимодействии PD-1 со своими лигандами происходит ингибирование ответа Т- и В-клеток на антигенную стимуляцию, преимущественно за счет активации тирозинфосфатазы SHP-2 [13]. Установлена роль истощенных Т-клеток в иммунопатогенезе ВЭБ-инфекции (ИМ, синдром хронической усталости) [14].

У пациентов в остром периоде ИМ установлено увеличение абсолютного и относительно содержания истощенных Т-клеток с фенотипом CD3+PD-1+ и CD3+Lag-3+ ($p \leq 0,005$) и абсолютного содержания с фенотипом CD3+Tim-3+ ($p=0,03$) в периферической крови, что может указывать на роль истощенных Т-клеток в иммунопатогенезе ИМ. В период реконвалесценции происходило уменьшение содержания истощенных Т-клеток, которое было сопоставимо или меньше такового у здоровых добровольцев ($p \leq 0,05$) (см. таблицу и рисунок).

Таким образом, проведенное исследование показало наличие у пациентов с ИМ комплекса разноплановых изменений в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов. Установлено, что абсолютное содержание цитотоксических Т-клеток CD3+CD8+ в острый период ИМ было выше верхней границы нормальных значений у 82% пациентов, при этом большая часть CD3+CD8+ экспрессировали молекулу HLA-DR. В период реконвалесценции наблюдалось снижение содержания CD3+CD8+ до величин, соответствующих показателям у здоровых индивидуумов.

Установлено существенное высокодостоверное уменьшение абсолютного и относительного содержания Т-регуляторных клеток у пациентов с ИМ. С одной стороны, уменьшение числа регуляторных клеток приводит к усилению противоинфекционного иммунитета, с другой — не позволяет полноценно контролировать избыточную пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+.

В остром периоде болезни выявлено значительное увеличение абсолютного и относительного числа ТСМ-клеток и ТЕМ-клеток памяти, уменьшение относительного содержания наивных Т-клеток и терминально-дифференцированных Т-клеток. Уровень клеток ТСМ оставался сниженным в период реконвалесценции. Выявленные изменения могут приводить к нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов.

Установлено увеличение содержания истощенных Т-клеток с различным фенотипом (PD-1+, Lag-3+ и Tim-3+) в периферической крови у пациентов с ИМ, которые способны оказывать иммуносупрессивное действие по разным механизмам. Вероятно, увеличение количества истощенных Т-клеток является своего рода компенсаторным механизмом, позволяющим сбалансировать иммунный ответ.

Контактная информация:

Давидович Галина Михайловна — кафедра инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет. 220002, г. Минск, ул. Кропоткина, 76; сл. тел. +375 17 334-14-62.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Е. Г.

Сбор и обработка материала: Г. М. Д., И. В. Р., Е. В. Д.

Статистическая обработка данных: А. Е. Г.

Написание текста: Г. М. Д., А. Е. Г.

Редактирование: И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Ebell M. H. Georgia Epstein-Barr virus infectious mononucleosis *Am. Fam. Physician.* 2004; 70(7): 1279—87.
2. Cohen J. I., Kimura H., Nakamura S., et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 89 September 2008. *Ann. Oncol.* 2009; 20(9): 1472—82.
3. Genser B., Cooper P. J., Yazdanbakhsh H., et al. A guide to modern statistical analysis of immunological data. *BMC Immunol.* 2007; 8(1): 27.
4. Tembhare P., Ramani M., Syed K., Gupta A. D., et al. Immunophenotypic profile in acute infectious mononucleosis mimicking malignant lymphoproliferative disorder: a case report and review of literature. *Indian. J. Hematol. Blood. Transfus.* 2010; 26(3): 118—21.
5. Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by $\gamma\delta$ T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126: 25—31.
6. Titov L., Tarasiuk U. V., Charnashey D. A., et al. TCR and CD28 expression in patients with chronic hepatitis B and C. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(2). Suppl: S. 17. (in Russian)
7. Szymczak-Workman A. L., Collison L. W., et al. The development and function of regulatory T-cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66(16): 2603—22.
8. Fletcher J. M., Lonergan R., Costelloe L., et al. CD39+ Foxp3+ regulatory T-cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis. *J. Immunol.* 2009; 183 (11): 7602—10.
9. Erman J., Hoffman P., Edinger H., et al. Only the CD62L+ subpopulation of CD4+CD25+ regulatory T-cells protects from lethal acute GVHD. *Blood*; 2005. 105(5): 2220—6.
10. Streitz M., Miloud T., Kapinsk M., et al. Standardization of whole blood immune phenotype monitoring for clinical trials: panels and methods from the ONE study. *Transplant. Res.* 2013; 2 (1): 17. Published online 2013 Oct 25 doi: 10.1186/2047-1440-2-17.
11. Gallimore A., Glintero A., Godkin A., et al. Induction and exhaustion of lymphocytic choriomeningitis virus — specific cytotoxic T lymphocytes visualized using soluble tetrameric major histocompatibility complex class I — peptide complexes. *J. Exp. Med.* 1998; 187(9): 1383—93.
12. Okazaki T., Honjo T. Rejuvenating exhausted T-cells during chronic viral infection. *Cell.* 2006; 124(3): 459—61.
13. Freeman G. J., Sharpe A. H. A new therapeutic strategy for malaria: targeting T-cell exhaustion. *Nat. Immunol.* 2012; 13(2): 113—5.
14. Greenough T. C., Campellone S. C., Brody R., et al. Programmed death-1 expression on Epstein-Barr virus specific CD8+ T cells varies by stage of infection, epitope specificity, and T-cell receptor usage [Electronic resource]. *PLoS One.* 2010; 5(9). doi: 10.1371/journal.pone.0012926. Available at: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0012926> (Accessed 22 May 2014).

Поступила 13.11.17.



¹В. Б. СМЫЧЕК, ²Н. И. ВАСИЛЬЧЕНКО

ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Показатели инвалидности являются одной из основных характеристик здоровья населения страны. Проблема инсульта и инвалидизации, связанной с ним, актуальна и в нашей стране и соответствует мировым тенденциям. Проанализированы и описаны особенности формирования первичной инвалидности взрослого населения в Республике Беларусь за период с 2002 по 2016 г. Отмечены особенности ее формирования с учетом возраста, пола, места проживания, региональные тенденции. Полученные данные позволяют оценить важность инсульта как медико-социальной проблемы, ассоциированной со значительным экономическим ущербом вследствие инвалидности.

Ключевые слова: инсульт, инвалидность, статистический анализ, уровень первичной инвалидности, абсолютное число, интенсивные показатели, тяжесть инвалидности.

Disability indicators are one of primary characteristics of the country population health. Problems of stroke and consecutive disability are actual in our country being consistent with the world tendencies. The article describes specific features of the primary disability forming among the Belarus adult population basing on the long-term data for 2002 to 2016. The details of its formation with respect to age, sex, place of residence, and territorial tendencies per region are considered. The data collected allows evaluating the stroke importance as a medical and social problem associated with the considerable economical losses resulting from disability.

Key words: stroke, disability, statistical analysis, level of primary disability, absolute number, indicators of intensiveness, disability severity.

HEALTHCARE. 2018; 5: 11—17.

DISABILITY CAUSED BY STROKE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. B. Smychek, N. I. Vasilchenko

Церебральный инсульт — одно из наиболее частых заболеваний нервной системы, является второй по значимости причиной смерти и одной из частых причин госпитализации и длительной инвалидизации пациентов в большинстве стран мира [1—5].

В Республике Беларусь среди заболеваний, приводящих к инвалидности, цереброваскулярная патология также занимает 2-е место после ишемической болезни сердца среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и 1-е место среди заболеваний нервной системы [4].

Высокая распространенность инсульта, значительный удельный вес инвалидности вследствие данного заболевания среди всей первичной инвалидности свидетельствуют о большой медицинской и социальной значимости данной проблемы [6]. Особый интерес вызывает изучение статистики инвалидности вследствие мозгового инсульта из-за значительного эконо-

мического ущерба, связанного как с потерей трудоспособности у лиц допенсионного возраста, так и с существенными затратами государства на выплату пенсий по инвалидности этим пациентам.

Нами проведен статистический анализ показателей инвалидности у взрослого населения (в возрасте от 18 лет и старше) Республики Беларусь за период с 2002 по 2016 г. с целью оценки динамики показателей тяжести инвалидности, выявления ее региональных особенностей, изучения показателей полной и частичной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, за исследуемый период. Для этого использовали данные, представляемые в виде статистических талонов из всех регионов страны в РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, на базе которого функционирует информационная система «Инвалидность» с централизованной обработкой

талонов и формированием автоматизированного банка данных.

В Республике Беларусь за 2002—2016 г. инвалидами вследствие острого нарушения мозгового кровообращения признано 121 213 человек. Среднегодовой показатель уровня инвалидности вследствие инсульта в течение анализируемого периода составил 8081 человек (табл. 1).

Как видно из табл. 1, минимальный выход на инвалидность вследствие инсульта отмечен в 2002 г. (6375 человек), максимальный — зарегистрирован в 2015 г. (10 279 человек). Несмотря на последующее снижение количества инвалидов вследствие данной патологии до 10 279 человек в 2016 г., или на 2,1% относительно 2015 г., в целом за исследуемый период темп прироста числа инвалидов составил 61,2% ($p < 0,01$).

Анализ интенсивных показателей свидетельствует о том, что при среднегодовом показателе 10,42±0,12 на 10 000 населения наибольший выход на инвалидность зарегистрирован в 2015 г. (13,66±0,13 на 10 000 населения), самый низкий — в 2002 г. (8,27±0,10 на 10 000 населения) (см. табл. 1). В целом за исследуемый период уровень инвалидности вследствие мозгового инсульта вырос на 62,2% ($p < 0,01$).

Сопоставление показателей инвалидности вследствие мозгового инсульта в целом по республике и по регионам выявило определенные особенности (табл. 2). Так, если в целом по республике за 2002—2016 г. средний уровень вы-

хода на инвалидность составил 10,42±0,12 на 10 000 населения, то региональные показатели колеблются от 13,73±0,34 на 10 000 населения в Минской области, при превышении среднереспубликанского значения на 31,8% ($p < 0,01$), до 8,35±0,29 на 10 000 населения в Витебской области, что ниже среднереспубликанского значения на 19,9% ($p < 0,01$). Кроме Минской области, превышение республиканских показателей наблюдалось также в Могилевской области — 11,46±0,36 (на 10,0%).

Отмечается также колебание региональных показателей по годам. В Брестской области при среднегодовом показателе 10,31±0,30 на 10 000 населения наивысший уровень первичного выхода на инвалидность зарегистрирован в 2015 г. (15,27±0,37 на 10 000 населения), самый низкий — в 2007 г. (7,51±0,26 на 10 000 населения). В Витебской области при среднегодовом показателе 8,35±0,29 на 10 000 населения колебания составляют от 6,11±0,24 на 10 000 населения в 2003 г. до 13,28±0,37 на 10 000 населения в 2016 г. В Гомельской области зарегистрированы следующие показатели: среднегодовой — 10,89±0,31 на 10 000 населения, минимальный — 8,47±0,27 на 10 000 населения в 2009 г.; максимальный — 14,32±0,35 на 10 000 населения в 2016 г. Показатели по Гродненской области: среднегодовой — 10,44±0,35 на 10 000 населения; минимальный — 7,79±0,29 на 10 000 в 2002 г., максимальный — 13,59±0,40 на 10 000 в 2015 г. Показатели по Минской области: среднегодовой — 13,73±0,34 на 10 000 населения, минимальный — 9,78±0,29 на

Таблица 1

Уровень первичной инвалидности взрослого населения вследствие инсульта

Год	Общее число инвалидов	Интенсивные показатели на 10 000 населения	Показатели наглядности, 2002 г. — 100%	Мужчины, $p \pm mp$	Женщины, $p \pm mp$
2002	6375	8,27±0,10	100,0	8,77±0,16	7,84±0,14
2003	6656	8,60±0,11	104,0	9,41±0,16	7,92±0,14
2004	7694	9,90±0,11	121,0	10,72±0,17	9,21±0,15
2005	7766	9,95±0,11	122,0	10,86±0,17	9,19±0,15
2006	7685	9,81±0,11	121,0	10,69±0,17	9,08±0,15
2007	6791	8,64±0,10	107,0	9,51±0,16	7,91±0,14
2008	6831	8,67±0,10	107,0	9,54±0,16	7,94±0,14
2009	7043	8,93±0,11	110,0	9,81±0,17	8,18±0,14
2010	7278	9,22±0,11	114,0	10,32±0,17	8,31±0,14
2011	7425	9,59±0,11	116,5	10,52±0,17	8,83±0,14
2012	9743	12,61±0,13	146,4	12,70±0,19	12,53±0,17
2013	9693	12,56±0,13	126,0	12,53±0,19	12,60±0,17
2014	9459	12,29±0,13	121,8	12,24±0,19	12,32±0,17
2015	10 497	13,66±0,13	165,2	12,84±0,19	14,35±0,18
2016	10 279	13,41±0,13	162,2	12,89±0,19	13,85±0,18
ВСЕГО	121 213	10,42±0,12	—	10,89±0,18	10,00±0,15

Таблица 2

**Региональный уровень инвалидности вследствие мозгового инсульта
(на 10 000 населения в возрасте 18 лет и старше)**

Регион	Год освидетельствования															Средне- годовой показатель
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Брест- ская область	7,83± 0,26	7,53± 0,26	8,36± 0,27	9,45± 0,29	8,68± 0,28	7,51± 0,26	8,25± 0,27	8,56± 0,28	9,07± 0,29	9,75± 0,30	12,79± 0,34	13,41± 0,35	13,64± 0,35	15,27± 0,37	14,60± 0,36	10,31± 0,30
Витеб- ская область	6,58± 0,25	6,11± 0,24	7,63± 0,27	8,10± 0,28	7,24± 0,26	6,36± 0,25	6,19± 0,24	7,07± 0,26	7,41± 0,27	6,79± 0,26	9,53± 0,31	11,13± 0,33	9,96± 0,32	12,21± 0,35	13,28± 0,37	8,35± 0,29
Гомель- ская область	9,45± 0,28	9,53± 0,28	11,59± 0,31	12,07± 0,32	12,15± 0,32	10,26± 0,29	8,65± 0,27	8,47± 0,27	8,69± 0,27	8,80± 0,28	11,15± 0,31	12,41± 0,33	12,51± 0,33	13,17± 0,34	14,32± 0,35	10,89± 0,31
Гроднен- ская область	7,79± 0,29	8,29± 0,30	9,57± 0,33	9,03± 0,32	9,21± 0,32	8,85± 0,32	9,03± 0,32	9,67± 0,33	9,39± 0,33	10,22± 0,34	13,15± 0,39	12,68± 0,38	12,72± 0,39	13,59± 0,40	13,42± 0,40	10,44± 0,35
Мин- ская область	9,78± 0,29	11,47± 0,31	12,42± 0,32	13,24± 0,33	13,81± 0,34	11,48± 0,31	11,07± 0,31	11,58± 0,32	12,46± 0,33	13,19± 0,34	18,73± 0,40	16,08± 0,38	15,80± 0,37	18,20± 0,40	16,69± 0,37	13,73± 0,34
Могилев- ская область	8,36± 0,30	8,93± 0,31	9,66± 0,32	9,44± 0,32	9,79± 0,33	8,62± 0,31	9,25± 0,32	9,75± 0,33	10,49± 0,34	10,66± 0,35	14,94± 0,41	14,59± 0,41	14,53± 0,41	18,19± 0,46	15,35± 0,42	11,46± 0,36
г. Минск	7,85± 0,24	8,10± 0,24	9,67± 0,26	8,18± 0,24	7,82± 0,23	7,46± 0,22	8,27± 0,23	7,85± 0,23	7,66± 0,22	8,30± 0,23	9,48± 0,25	9,28± 0,24	8,68± 0,23	8,19± 0,23	8,70± 0,23	8,38± 0,24
Респуб- лика Беларусь	8,27± 0,10	8,60± 0,11	9,90± 0,11	9,95± 0,11	9,81± 0,11	8,64± 0,10	8,67± 0,10	8,93± 0,11	9,22± 0,11	9,59± 0,11	12,61± 0,13	12,56± 0,13	12,29± 0,13	13,66± 0,13	13,41± 0,13	10,42± 0,12

10 000 населения в 2002 г., максимальный — 18,73±0,40 на 10 000 населения в 2012 г. По Могилевской области среднегодовой показатель составляет 11,46±0,36 на 10 000 населения при колебаниях от 8,36±0,30 в 2002 г. до 18,19±0,46 на 10 000 населения в 2015 г.

В целом отмечена устойчивая тенденция к ежегодному увеличению выхода на инвалидность практически во всех областях республики, особенно в 2015 и 2016 г. Наибольший темп прироста зафиксирован в Витебской (101,8%) и Брестской (86,5%) областях, где уровень инвалидности вырос с 6,58±0,25 до 13,28±0,37 на 10 000 населения и с 7,83±0,26 до 14,60±0,36 на 10 000 населения соответственно. Исключение составляет Минск, где показатели следующие: среднегодовой — 8,38±0,24 на 10 000 населения; минимальный — 7,46±0,22 на 10 000 населения в 2006 г., максимальный — 9,67±0,26 на 10 000 населения в 2004 г., при этом годовые отклонения от среднего значения не превышали 15% и за последние 5 лет наблюдались незначительная тенденция к снижению показателей интенсивности. Вероятно, это связано с различиями в возрастной структуре населения Минска и областей республики. Так, по данным Национального статистического комитета,

средний возраст жителей Минска составляет 38,3 года, тогда как в среднем по республике превышает 40 лет. Проведенный анализ признанных инвалидами (ПИ) по возрастным группам (табл. 3) показал, что в целом за анализируемый период наиболее часто на инвалидность выходили лица старше 60 лет (32,20±0,42 на 10 000 населения; $p < 0,01$).

Второе ранговое место занимала возрастная группа 55—59 лет — 14,37±0,49 на 10 000 населения. На 3-м месте находилась группа 50—54 года — 9,75±0,37 на 10 000 населения. Далее следовали группы 45—49 лет (4,74±0,25 на 10 000 населения) и 40—44 года (2,01±0,17 на 10 000 населения).

Для лиц моложе 40 лет эти показатели значительно ниже, что можно объяснить, сопоставляя с данными о заболеваемости инсультом, которая с увеличением возраста резко повышается, более длительной и ресурсозатратной (неполной, лимитированной) возможностью восстановления нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности в пожилом возрасте, невозможностью проведения активной индивидуальной программы реабилитации при наличии сопутствующей патологии в более старшем возрасте.

Таблица 3

Возрастное распределение лиц, признанных инвалидами вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь (на 10 000 населения)

Возрастная группа, лет	Год освидетельствования															Среднегодовой показатель
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
18—19	0,06± 0,04	0,06± 0,04	0,03± 0,03	0,00± 0,00	0,18± 0,07	0,06± 0,04	0,03± 0,03	0,11± 0,06	0,00± 0,00	0,08± 0,06	0,04± 0,04	0,14± 0,08	0,10± 0,07	0,11± 0,08	0,00± 0,00	0,07± 0,05
20—24	0,09± 0,04	0,27± 0,06	0,14± 0,04	0,14± 0,04	0,11± 0,04	0,10± 0,03	0,11± 0,04	0,08± 0,03	0,10± 0,04	0,12± 0,04	0,11± 0,04	0,06± 0,03	0,11± 0,04	0,07± 0,03	0,09± 0,04	0,11± 0,04
25—29	0,23± 0,06	0,27± 0,06	0,20± 0,05	0,21± 0,05	0,25± 0,06	0,19± 0,05	0,21± 0,05	0,10± 0,04	0,16± 0,05	0,18± 0,05	0,13± 0,04	0,19± 0,05	0,18± 0,05	0,10± 0,04	0,15± 0,04	0,18± 0,05
30—34	0,45± 0,08	0,45± 0,08	0,51± 0,09	0,35± 0,07	0,41± 0,08	0,35± 0,07	0,36± 0,07	0,46± 0,08	0,43± 0,08	0,42± 0,08	0,47± 0,08	0,40± 0,08	0,42± 0,08	0,39± 0,07	0,40± 0,07	0,42± 0,08
35—39	0,97± 0,11	0,87± 0,11	0,91± 0,11	0,93± 0,12	0,73± 0,10	0,82± 0,11	0,89± 0,12	0,93± 0,12	0,91± 0,12	0,71± 0,10	0,95± 0,12	1,02± 0,12	0,78± 0,11	0,65± 0,10	0,85± 0,11	0,86± 0,11
40—44	2,17± 0,16	2,34± 0,17	2,39± 0,17	2,26± 0,17	2,12± 0,17	1,90± 0,16	1,84± 0,16	1,80± 0,16	1,83± 0,17	1,68± 0,16	1,97± 0,17	1,80± 0,17	1,78± 0,17	1,76± 0,16	2,06± 0,18	2,01± 0,17
45—49	5,46± 0,27	4,95± 0,25	5,81± 0,27	4,97± 0,25	4,66± 0,24	4,44± 0,23	4,25± 0,23	4,31± 0,23	4,29± 0,24	4,57± 0,25	4,94± 0,27	4,72± 0,27	4,55± 0,26	4,58± 0,27	4,23± 0,26	4,74± 0,25
50—54	10,71± 0,41	10,81± 0,41	12,00± 0,43	10,88± 0,40	10,48± 0,39	10,01± 0,38	9,31± 0,36	8,77± 0,34	9,79± 0,36	8,95± 0,34	9,42± 0,35	9,43± 0,35	8,93± 0,34	8,50± 0,34	8,91± 0,39	9,75± 0,37
55—59	15,86± 0,64	15,63± 0,61	15,98± 0,58	15,52± 0,54	16,10± 0,53	15,07± 0,50	13,88± 0,48	13,67± 0,47	13,26± 0,46	14,08± 0,47	15,42± 0,48	14,04± 0,45	13,42± 0,44	12,65± 0,424	13,50± 0,434	14,37± 0,49
60 и старше	23,05± 0,35	24,67± 0,36	29,51± 0,40	30,99± 0,42	30,72± 0,42	26,16± 0,39	26,82± 0,39	27,90± 0,39	28,93± 0,40	29,00± 0,40	40,14± 0,47	39,89± 0,46	38,56± 0,45	43,73± 0,47	41,25± 0,46	32,20± 0,42
ВСЕГО	8,27± 0,10	8,60± 0,11	9,90± 0,11	9,95± 0,11	9,81± 0,11	8,64± 0,10	8,67± 0,10	8,93± 0,11	9,22± 0,11	9,59± 0,11	12,61± 0,13	12,56± 0,13	12,29± 0,13	13,66± 0,13	13,41± 0,13	10,42± 0,12

Уровень инвалидности вследствие рассматриваемой патологии у мужчин выше, чем у женщин ($p < 0,01$). Среднегодовой показатель первичного выхода на инвалидность среди мужчин составил $10,89 \pm 0,18$ на 10 000 населения. При этом наиболее низкий уровень инвалидизации мужского населения отмечен в 2002 г. ($8,77 \pm 0,16$), наиболее высокий — в 2016 г. ($12,89 \pm 0,19$).

Среднегодовой показатель ПИ среди женского населения составил $10,00 \pm 0,15$ на 10 000 населения, наиболее низкий уровень зарегистрирован в 2002 г. ($7,84 \pm 0,14$), наиболее высокий — в 2015 г. ($14,35 \pm 0,18$), когда он превысил показатели инвалидности мужского населения (см. табл. 1).

Старшие возрастные группы являются преобладающими в контингенте инвалидов вследствие мозгового инсульта как среди мужчин, так и среди женщин.

Анализ показателей инвалидности с учетом места проживания показал, что в среднем каждый год выходит на инвалидность около 5634 городских жителей, получивших инсульт, и около 2447 сельских жителей, то есть количество городских жителей в 2,3 раза превышает соответствующий показатель среди сельских жителей. Однако при сравнении интенсивных показате-

лей выявлено, что уровень инвалидности вследствие инсульта выше среди сельских жителей ($p < 0,01$). Среднегодовой уровень ПИ среди жителей города составил $9,74 \pm 0,13$ на 10 000 населения, среди жителей села — $12,50 \pm 0,25$ на 10 000 населения. Коэффициент относительной интенсивности (город/село), который в среднем составил 0,82 и колебался в пределах 0,68—0,98, говорит о том, что уровень выхода на инвалидность среди жителей села на протяжении всего исследуемого периода был выше, чем у городских жителей (табл. 4).

Проанализирована тяжесть инвалидности при первичном освидетельствовании пациентов, получивших мозговой инсульт. Среднегодовой показатель по группам инвалидности выглядит следующим образом: I группа — 40,8% случаев, II группа — 42,0%, III группа — 17,2% случаев.

При этом абсолютное число инвалидов I группы колебалось от 2152 человек в 2002 г. до 5427 в 2015 г., II группы — от 2883 в 2007 г. до 3900 в 2012 г., III группы — от 1009 в 2010 г. до 1781 в 2016 г. Таким образом, тяжесть инвалидности (суммарный удельный вес I и II групп инвалидности) вследствие мозгового инсульта в среднем за рассматриваемый период составила 82,8% (табл. 5).

Таблица 4

Уровень первичной инвалидности взрослого населения вследствие инсульта в Республике Беларусь (на 10 000 населения)

Год	Уровень первичной инвалидности	В том числе		Коэффициент относительной интенсивности (город/село)
		город	село	
2002	8,27±0,10	8,21±0,12	8,40±0,19	0,98
2003	8,37±0,11	8,37±0,12	9,17±0,20	0,91
2004	9,90±0,11	9,70±0,13	10,40±0,22	0,93
2005	9,95±0,11	9,42±0,13	11,32±0,23	0,83
2006	9,81±0,11	9,24±0,13	11,33±0,23	0,82
2007	8,64±0,10	8,18±0,12	9,90±0,22	0,83
2008	8,67±0,10	8,37±0,12	9,50±0,21	0,88
2009	8,93±0,11	8,49±0,12	10,19±0,22	0,83
2010	9,22±0,11	8,72±0,12	10,67±0,23	0,82
2011	9,59±0,11	9,04±0,12	11,28±0,24	0,80
2012	12,61±0,13	11,59±0,14	15,83±0,29	0,73
2013	12,56±0,13	11,40±0,14	16,36±0,30	0,70
2014	12,29±0,13	11,07±0,14	16,33±0,30	0,68
2015	13,66±0,13	12,09±0,14	19,01±0,33	0,64
2016	13,41±0,13	12,13±0,14	17,83±0,32	0,68
Среднегодовой показатель	10,42±0,12	9,74±0,13	12,50±0,25	0,78

Таблица 5

Тяжесть инвалидности вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь

Год	Тяжесть инвалидности									Всего		
	I группа			II группа			III группа					
	абс.	на 10 000	%	абс.	на 10 000	%	абс.	на 10 000	%	абс.	на 10 000	%
2002	2152	2,79±0,06	33,8	2974	3,86±0,07	46,7	1249	1,62±0,05	19,6	6375	8,27±0,10	100
2003	2363	3,05±0,06	35,5	3056	3,95±0,07	45,9	1237	1,60±0,05	18,6	6656	8,60±0,11	100
2004	2741	3,53±0,07	35,6	3499	4,50±0,08	45,5	1454	1,87±0,05	18,9	7694	9,90±0,11	100
2005	2852	3,65±0,07	36,7	3393	4,35±0,07	43,7	1521	1,95±0,05	19,6	7766	9,95±0,11	100
2006	2995	3,82±0,07	39,0	3192	4,08±0,07	41,5	1498	1,91±0,05	19,5	7685	9,81±0,11	100
2007	2612	3,32±0,07	38,5	2883	3,67±0,07	42,5	1296	1,65±0,05	19,1	6791	8,64±0,10	100
2008	2790	3,54±0,07	40,8	3004	3,81±0,07	44,0	1037	1,32±0,04	15,2	6831	8,67±0,10	100
2009	2948	3,74±0,07	41,9	3049	3,86±0,07	43,3	1046	1,33±0,04	14,9	7043	8,93±0,11	100
2010	3116	3,95±0,07	42,8	3153	4,00±0,07	43,3	1009	1,28±0,04	13,9	7278	9,22±0,11	100
2011	3061	3,96±0,07	41,2	3279	4,24±0,07	44,2	1085	1,40±0,04	14,6	7425	9,59±0,11	100
2012	4232	5,48±0,08	43,4	3900	5,05±0,08	40,0	1611	2,08±0,05	16,5	9743	12,61±0,13	100
2013	4519	5,86±0,09	46,6	3549	4,60±0,08	36,6	1625	2,11±0,05	16,8	9693	12,56±0,13	100
2014	4598	5,97±0,09	48,6	3247	4,22±0,07	34,3	1614	2,10±0,05	17,1	9459	12,29±0,13	100
2015	5427	7,06±0,10	51,7	3356	4,37±0,08	32,0	1714	2,23±0,05	16,3	10497	13,66±0,13	100
2016	5287	6,90±0,09	51,4	3211	4,19±0,07	31,2	1681	2,32±0,06	17,3	10279	13,41±0,13	100
Среднегодовой показатель	3152	4,44±0,08	40,8	3244	4,19±0,07	42,0	1329	1,79±0,05	17,2	7726	10,42±0,12	100

Если провести краткий анализ тяжести инвалидности вследствие инсульта в зависимости от места проживания пациентов, то можно выявить следующие закономерности. У жителей города I группа инвалидности определялась за анализируемый период в среднем в 37,9% случаев, II — в 42,9%, III — в 19,2% случаев. При этом отмечаются колебания внутри каждой группы. Так, I группа инвалидности наименее часто определялась в 2002 г. (29,5%), наиболее часто — в 2016 г. (47,4%), II группа — соответственно в 2016 (33,5%) и 2003 гг. (47,8%), а III — в 2010

(15,1%) и 2005 г. (23,0%). Показатель тяжести инвалидности среди жителей города в среднем за исследуемый период составил 80,8% (рис. 1).

Согласно результатам анализа тяжести первичной инвалидности среди сельского населения, I группа инвалидности в среднем определялась в 53,5% случаев, II — в 34,0%, III — в 12,5% случаев. И среди жителей села наблюдались колебания показателей внутри каждой группы. Так, наименее часто I группа инвалидности определялась в 2002 г. (43,7%), наиболее часто — в 2015 г. (63,9%), II группа

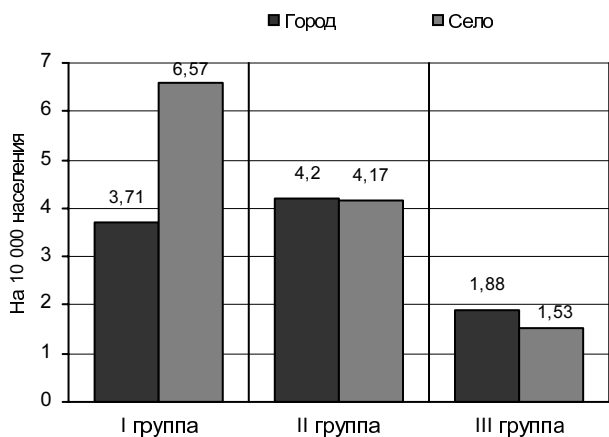


Рис. 1. Тяжесть инвалидности вследствие мозгового инсульта с учетом места жительства

инвалидности наименее часто устанавливалась в 2015 г. (24,4%), наиболее часто — в 2002 г. (44,22%). И, наконец, III группа наименее часто определялась в 2010 г. (11,1%), наиболее часто — в 2007 г. (13,9%). Тяжесть первичной инвалидности среди сельских жителей составила 87,5%.

Интересным представляется также анализ показателей тяжести первичной инвалидности вследствие инсульта в зависимости от пола пациентов. Так, изучение данного показателя у мужчин показало, что I группа инвалидности в среднем определялась в 33,0% случаев, II группа — в 43,7%, III группа — в 23,3% (рис. 2). Наименее часто I группа инвалидности устанавливалась в 2002 г. (26,7%), наиболее часто — в 2016 г. (37,9%), II группа — соответственно в 2016 (35,8%) и 2002 гг. (49,4%), III группа — в 2010 (18,8%) и 2016 гг. (26,3%) соответственно. Среднегодовая тяжесть инвалидности мужского населения составила 76,7%.

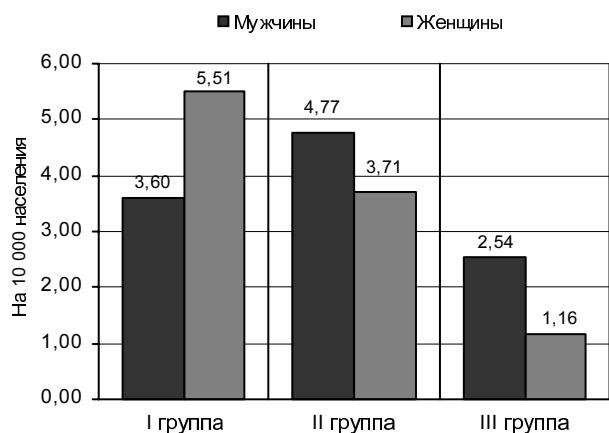


Рис. 2. Тяжесть инвалидности вследствие мозгового инсульта с учетом пола

Проведенный аналогичный анализ среди женского населения показал, что I группа определялась в среднем в 51,5% случаев, II — в 37,0%, III — в 11,5% случаев. При этом наименее часто I группа инвалидности устанавливалась в 2002 г. (40,3%), наиболее часто — в 2016 г. (62,0%), II группа — соответственно в 2016 (27,7%) и в 2002 гг. (44,1%), III — в 2010 (8,8%) и 2002 гг. (15,6%) соответственно. Тяжесть инвалидности составила 88,5%.

Таким образом, тяжесть первичной инвалидности вследствие мозгового инсульта за рассматриваемый период составила 82,8%. Причем тяжесть инвалидности была выше среди сельских жителей, чем среди городских, и среди женского населения, чем среди мужского ($p < 0,01$).

Выводы

1. Мозговой инсульт представляет собой важную не только медицинскую, но и социальную проблему в силу высокой инвалидизации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Проведенный анализ первичной инвалидности вследствие мозгового инсульта за период 2002—2016 гг. показал, что имеет место тенденция к росту инвалидности как в абсолютных цифрах (6375 человек в 2002 г. и 10 279 человек в 2016 г.), так и в интенсивных показателях ($8,27 \pm 0,10$ на 10 000 населения в 2002 г. и $13,41 \pm 0,13$ на 10 000 населения в 2016 г.; $p < 0,01$). Показатели первичной инвалидности за анализируемый период выросли на 62,2% с тенденцией роста по всем областям республики, исключение составляет Минск, где годовые отклонения от среднего значения не превышают 15% и за последние 5 лет наблюдается незначительная тенденция к снижению показателей интенсивности.

2. Высока тяжесть инвалидности вследствие мозгового инсульта, в среднем за исследуемый период она составила 82,8% с преобладанием в старших возрастных группах как среди мужчин, так и среди женщин. Проведенный анализ интенсивных показателей тяжести инвалидности позволяет сделать заключение о том, что у жителей села преобладает установление тяжелой степени инвалидности (I и II группы) по сравнению с жителями города — соответственно 87,6 и 80,8% ($p < 0,01$). В то же время частота инвалидности III группы среди жителей села ниже (12,5%), чем среди жителей города (19,2%) ($p < 0,01$).

3. В целом клинико-статистический анализ первичной инвалидности вследствие мозгового инсульта в общегосударственном масштабе за длительный период времени (15 лет) позволил установить основные тенденции динамики и особенности формирования инвалидности при данной патологии, что сделает возможным рациональное планирование и прогнозирование реабилитационного маршрута (с учетом региональных и демографических особенностей) для этой категории пациентов.

Контактная информация:

Смычек Василий Борисович — д. м. н., профессор, директор. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации. 223027, Минская обл., Минский р-н, пос. Городище; сл. тел. +375 17 507-04-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Б. С.
Сбор информации и обработка материала: Н. И. В.
Статистическая обработка данных: Н. И. В.
Написание текста: В. Б. С., Н. И. В.
Редактирование текста: В. Б. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Gusev E. I., Shimrigk G., Haas A. i dr. The data bank for ischemic stroke — the main results. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2002; 4: 8—12. (in Russian)
2. Vilenskiy B. S. Insult — the current state of the problem. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2008; 13(2): 4—10. (in Russian)
3. Kulesh S. D., Kletsikova A. A., Filina N. A. i dr. Dynamics of the degree of disability and disability for 5 years after a stroke. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya v Belarusi*. 2011; 3: 127—35. (in Russian)
4. Smychek V. B., Kopytok A. V., Lushchinskaya S. I. Information and statistical collection on medical examination and rehabilitation in the Republic of Belarus. Part 1: Disability indicators, 2014. Republican scientific and practical medical center for expertise and rehabilitation. Minsk; 2015. 120 s. (in Russian)
5. Klemesheva YU. N. Features of medical and social rehabilitation of people with disabilities as a result of a stroke among the rural population: Author's abstract. Thesis of Ph. D. Med: 14.01.11 Saratovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Saratov; 2010. (in Russian)
6. Smychek V. B., Kopytok A. V., Vasilchenko N. I. Analysis of disability indices due to cerebral stroke in the Republic of Belarus. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya v Belarusi*. 2011; 4: 112—9. (in Russian)

Поступила 01.11.17.

ПОДПИСКА 2018

**Уважаемые читатели
и руководители учреждений здравоохранения!**

Продолжается подписка
на журнал **“Здравоохранение”** на 2-е полугодие 2018 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”, а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему “интернет-подписка” (подробности на сайте РУП “Белпочта” www.belpost.by).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

Подписные индексы:

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)
за рубежом — 74912

Не забудьте своевременно оформить подписку

¹А. Н. СТОЖАРОВ, ²В. И. ТЕРНОВ

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ ООН ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ И УЧАСТИЕ В ЕГО РАБОТЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Приведены общие сведения о 60-летней деятельности Научного комитета Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации (НКДАР ООН). Отмечается уникальная роль этого комитета в экспертной оценке, систематизации и анализе мировых данных о влиянии ионизирующей радиации на человека и окружающую среду в широком диапазоне уровней (доз) облучения. Материалы НКДАР широко используются при разработке мер радиационной защиты и безопасности, объективно содействуют расширению использования радиационных технологий с учетом степени биологической активности ионизирующей радиации. Отражено участие Республики Беларусь в работе НКДАР.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, биологическое действие, радиационная защита и безопасность, радиационные риски, методология, Республика Беларусь, участие в работе НКДАР.

The article reviews the sixty-year activities of United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). The authors emphasize the unique role of this Committee in the expert evaluation, systematization and analysis of scientific data on the effect of ionizing radiation on human and the environment considering a wide range of the radiation levels (doses). The UNSCEAR materials are widely used in the elaborating measures for radiation protection and safety. They contribute to the expansion of the radiation technologies employment being focused on the ionizing radiation biological effects. The article shows the participation of the Republic of Belarus in the UNSCEAR operation.

Key words: ionizing radiation, biological effects, radiation protection and safety, radiation risks, methodology, Republic of Belarus, United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR).

HEALTHCARE. 2018; 5: 18—20.

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON EFFECTS OF ATOMIC RADIATION AND BELARUS REPRESENTATIVES PARTICIPATION

A. N. Stozharov, V. I. Ternov

В 2012 г. Республика Беларусь стала членом Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН, UNSCEAR UN) и с этого момента принимает участие в его работе. Руководителем делегации республики на ежегодных сессиях НКДАР в 2012 и 2013 гг. был профессор Я. Э. Кенигсберг, с 2014 г. по настоящее время — профессор А. Н. Стожаров. В состав белорусской делегации на сессии НКДАР в разные годы входили доктор медицинских наук В. И. Тернов, доктор медицинских наук Н. В. Рожко, доктор биологических наук Н. Г. Власова, кандидат медицинских наук Е. В. Николаенко. Первоначально (1956) НКДАР включал 15 стран, в числе которых были Аргентина, Австралия, Бразилия, Великобритания, Египет, Индия, Канада, США, Швеция, Франция, Япония, Чехословакия. После распада Чехословакии в составе НКДАР осталась Словакия. В 1973 г. в состав комитета дополнительно вошли: Индонезия, Перу, Польша, Судан и ФРГ. В 1986 г. членом НКДАР стал Китай. В 2012 г., согласно резолюции Генеральной Ассамблеи ООН № 66/70, в состав комитета вош-

ли Беларусь, Испания, Пакистан, Республика Корея, Украина и Финляндия. Таким образом, в настоящее время в состав НКДАР входит 27 стран.

Включение Беларуси в число постоянных представителей, участвующих в работе ежегодных сессий НКДАР, следует рассматривать как факт международного признания вклада республики в понимание особенностей биологического действия ионизирующей радиации на организм человека и эффективности использования этих знаний для совершенствования системы радиационной защиты населения, особенно в условиях развития крупномасштабной ядерной аварии, каковой оказалась авария на Чернобыльской АЭС.

НКДАР ООН создан в 1955 г. на основании резолюции Генеральной Ассамблеи № 913(X) как результат обеспокоенности международного сообщества последствиями воздействия ионизирующей радиации на организм человека и окружающую среду. Эта озабоченность была обусловлена не только применением США атомного оружия, но и намечавшимися перспективами использования «мирных» ядерно-радиационных

технологий и неизбежным вовлечением в сферу воздействия ионизирующих излучений все большего числа людей, а также, что самое главное, большой степенью неопределенности знаний о действии радиации на организм человека, особенно в диапазоне малых, хронически действующих уровней облучения. Информация о биологической активности была столь обширна, а приводимые в ней данные столь противоречивы, что справиться с научным анализом ее отдельным исследователям и даже научным коллективам было не под силу. Нужен был международный аналитический центр, который взялся бы за экспертизу материалов по действию ионизирующей радиации на биоту, предоставляя международной общественности выверенные, корректные сведения. Перед НКДАР были поставлены следующие задачи:

- получение и сбор радиологической информации, предоставленной государствами — членами ООН или членами специализированных учреждений;

- изучение отчетов о наблюдаемых уровнях ионизирующей радиации и радиоактивности в окружающей среде;

- изучение отчетов о научных наблюдениях и экспериментах, имеющих отношение к воздействию ионизирующего излучения на человека и окружающую его среду;

- разработка рекомендаций для единых стандартов по отношению к процедурам отбора проб и стандартам учета, радиационных приборов, которые будут использоваться при анализе образцов;

- рассмотрение и сопоставление национальных докладов, их оценка и определение полезности для целей комитета;

- составление ежегодных докладов о полученных данных об уровнях радиации и радиационно-го воздействия на человека и окружающую среду;

- передача документов и оценок Генеральному секретарю для публикации и распространения среди государств — членов ООН или членов специализированных учреждений;

- рассмотрение и оценка на глобальном и региональном уровнях вопросов медицинского облучения, а также облучения населения и работников;

- оценка радиоактивных остатков от производства и испытаний оружия, а также наследственных эффектов радиации;

- изучение воздействия при работе с радиоактивными материалами природного происхождения и влияния радона.

Свою деятельность НКДАР начинал с анализа данных о медицинских (биологических) последствиях применения США атомного оружия, а также с участия в организации международного проекта по оценке влияния на население и окружающую среду радиоактивного загрязнения планеты, возникшего в результате испытаний атомного оружия в атмосфере.

В итоге выполнения этих проектов НКДАР представил экспертное заключение об отдаленных эффектах действия радиации на организм человека, о беспороговом характере действия ионизирующей радиации, понятии «радиационный риск» и количественном выражении такого риска, понимании детерминированного и стохастического эффектов влияния радиации на организм. Научная гипотеза о беспороговом характере действия радиации по критерию избыточной онкологической заболеваемости, отмеченной у когорты японцев, попавших под радиационное воздействие, положена в основу функционирования всей современной системы радиационной защиты и безопасности.

Результат радиационного мониторинга окружающей среды в связи с ее загрязнением радиоактивными элементами — продуктами испытаний атомного оружия в атмосфере — явился весомым аргументом, приведшим к заключению договора (1963) о запрещении подобных «экспериментов».

За прошедшие 60 лет НКДАР «наработал» огромный аналитический материал, который касается оценки особенностей действия на организм человека ионизирующей радиации в широком диапазоне доз, в том числе более 25 важнейших докладов и более 100 научных приложений. Эти данные являются базовыми в становлении и развитии системы радиационной защиты человека. В число пользователей материалами НКДАР входят Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международное агентство по атомной энергетике (МАГАТЭ) и многие другие международные и региональные структуры, решающие задачи по оптимизированной минимизации воздействия радиационного фактора на биоту и организм человека.

Уровень доверия к результатам аналитической работы НКДАР весьма высок не только потому, что они выходят из-под пера экспертов мирового уровня, но и благодаря весьма высокому международному статусу самих докладов

комитета, которые до публикации подлежат утверждению на уровне Генеральной Ассамблеи ООН. Важно отметить, что НКДАР не только анализирует имеющуюся информацию о действии ионизирующей радиации на организм, но и побуждает научную общественность продолжать исследования по радиобиологическим эффектам, сущность которых до конца не выяснена. В этом случае комитет публикует материалы («Белая книга»), которые, не являясь официальными, тем не менее стимулируют развитие соответствующих исследований и способствуют развертыванию широкой дискуссии по обсуждаемым проблемам. В качестве примера можно привести публикацию дискуссионного плана о биологических механизмах действия на организм человека малых доз радиации (2012).

Провести обзор аналитических материалов, подготовленных НКДАР, невозможно. Важно обратить внимание на то, что к своему 60-летию комитет подготовил полное собрание своих публикаций и поместил их на своем сайте www.unscear.org. Подавляющее большинство этих материалов представлено на английском языке, они все реже переводятся на русский. Из последних изданий НКДАР, переведенных на русский язык, следует указать доклады 2000 и 2008 гг. о последствиях аварии на Чернобыльской АЭС, научно-популярную брошюру о биологическом действии ионизирующих излучений (2017).

С момента включения Беларуси в состав НКДАР Генеральной Ассамблеей ООН одобрены ряд материалов, в подготовке которых принимали участие представители республики, среди них:

- оценка последствий радиационной аварии на Японской АЭС «Фукусима»;
- эффекты действия ионизирующей радиации на детский организм;
- методология оценки влияния на человека радиоактивных выбросов;
- радиационный фактор при разных способах генерации тепловой и электрической энергии;
- влияние на организм внутреннего облучения тритием и ураном.

Сегодня в разработке НКДАР значатся аналитические материалы по следующим направлениям: анализ влияния на человека естественных источников радиации; современная оценка частоты развития рака щитовидной железы у населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС; уточнение коэффициентов риска канцерогенного эффекта радиации; анализ лу-

чевых нагрузок у пациентов и др. Республика Беларусь принимает активное участие в глобальном научном проекте, посвященном профессиональному и медицинскому облучению.

В заключение следует отметить, что работа НКДАР являет собой уникальный пример того, как проведение международной экспертизы данных по проблеме биологического действия ионизирующей радиации на биоту, выстроенной на современной методологии научного анализа, приносит реальную пользу не только теоретического, но и практического плана. Знания, аккумулированные в материалах НКДАР, объективно содействуют развитию социально и экономически востребованных ядерно-радиационных технологий с четким пониманием того, что полезного они дают в сопоставлении с уровнем «неизбежного» радиационного риска, и на этой основе выстраиванию эффективной системы радиационной защиты.

Контактная информация:

Тернов Владимир Иванович — д. м. н., профессор кафедры гигиены и медицинской экологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сп. тел. +375 17 292-48-23.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. И. Т.

Сбор и обработка материала: В. И. Т.

Написание текста: В. И. Т.

Редактирование: А. Н. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. NKDAR OON. Report 2000. Annex 7. Levels of exposure and effects as a result of the Chernobyl accident. Moskva: Radecon; 2001: 154 s. (in Russian)
2. NKDAR OON. Impact of radiation on human health as a result of the Chernobyl accident. Scientific annex to NKDAR report. 2008. New-York; 2012: 173 p.
3. UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation action at low doses. New York; 2012: 35 p.
4. UNSCEAR. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. 1, 2. New York; 2013: 269 p.
5. UNSCEAR. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York; 2015: 320 p.
6. UNSCEAR. Development since the 2013 UNSCEAR report on the levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident following the great east-Japan earthquake and tsunami. New York; 2017: 47 p.
7. UNSCEAR. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York; 2017: 502 p.
8. UNEP, NKDAR. Radiation, effects and sources. UN Environment Program. Vena; 2017: 56 p.

Поступила 24.11.17.



А. П. РУБАН

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ИММУНИЗАЦИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Освещены некоторые вопросы безопасности иммунизации. Обозначены противопоказания к ней и меры предосторожности. Представлена классификация вакцин, их общая характеристика, дан перечень применяемых в Республике Беларусь вакцин. Перечислены вакцины и их основные реактогенные компоненты, способные вызывать побочные проявления после иммунизации. Представлены варианты, частота и некоторые механизмы патогенеза неблагоприятных реакций на различные компоненты вакцин. Обозначена тактика ведения пациентов при наличии аллергических реакций к компонентам вакцин.

Ключевые слова: дети, иммунизация, вакцинация, вакцина, дополнительные компоненты вакцин, консервант, стабилизатор, адъювант, противопоказания к вакцинации.

The article deals with some issues of vaccination safety. Contraindications and precautions for vaccination are indicated. The vaccines classification, their general characteristics, the list of the vaccines used in the Republic of Belarus are presented. The vaccines and their basic reactogenic components that can cause side effects after immunization are listed. The variants, frequency, some pathogenic mechanisms of adverse reactions to the vaccines various components are presented. The patient management at the allergic reaction to a vaccine components is indicated.

Key words: children, immunization, vaccination, vaccine, additional vaccine components, vaccine additive, stabilizer, adjuvant, contraindications to vaccination.

HEALTHCARE. 2018; 5: 21—30.

TOWARDS IMMUNIZATION SAFETY ISSUE

A. P. Ruban

В последние годы в мире активно действует антивакцинальное лобби. В средствах массовой информации, особенно в виртуальной среде, имеется множество публикаций с призывом отказаться от прививок. Лавина негатива, несмотря на доказанную эффективность вакцинации и низкую реактогенность современных вакцин, подминает под себя здравомыслие родителей наших пациентов, способствуя массовому отказу от иммунизации. К большому сожалению, повод для активистов антивакцинального движения может дать некомпетентность медицинских работников. Зачастую педиатру, не знакомому с особенностями всего многообразия иммунобиологических лекарственных средств (ИЛС), с современными понятиями о побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ) [1] или не владеющему вопросом тактики вакцинации детей с особыми состояниями (наличие аллергопатологии, неврологических заболеваний, иммунодефицитов, нарушений свертывающей системы крови и т. д.), проще оформить ребенку медотвод от иммунизации, чем разрабатывать индивидуальный календарь прививок. В итоге увеличивается чис-

ло пациентов с качественно и, казалось бы, обоснованно оформленной документацией на отсрочку или запрет вакцинации. При этом у данной когорты детей возрастает вероятность манифестации вакциноуправляемых инфекций со всем спектром их осложнений и с риском, намного превышающим таковой при развитии неблагоприятных поствакцинальных состояний [2, 3]. В данной статье автор ставит задачу ознакомить читателей с некоторыми вопросами безопасности иммунизации, в том числе: разграничить понятия противопоказания и предосторожность к иммунизации; обосновать возможную реактогенность ИЛС в зависимости от их состава, способа получения и характера антигена; дать характеристику некоторых дополнительных компонентов вакцин как потенциальных аллергенов; обозначить тактику иммунизации при высоком риске развития ПППИ.

Дети с наличием особых состояний требуют значительного внимания и осторожности при проведении иммунизации. Это обусловлено как возможным извращением иммунного ответа на вводимый антиген, так и непосредственным неблагоприятным эффектом ИЛС в той или иной

клинической ситуации. В этой связи к каждой вакцине существуют свои специфические противопоказания и предосторожности, с которыми можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению данного ИЛС или на сайте производителя [4]. В первую очередь эти требования касаются иммунокомпрометированных лиц и пациентов с неврологической патологией (в большей степени речь идет о противопоказаниях), при наличии же аллергических заболеваний упор делается на предосторожности (временные противопоказания).

Согласно международным нормативным документам и авторитетным изданиям, регламентирующим проведение вакцинации, общим абсолютным противопоказанием, применимым ко всем вакцинам, является отягощенный анамнез по анафилаксии на предыдущую дозу или компонент вакцины (белок различного происхождения, антимикробные агенты, консерванты) при условии, если пациент не прошел десенсибилизацию. Тем не менее в случае, если риск серьезной негативной реакции перевешивает заявленный эффект вакцины, иммунизацию данным ИЛС не следует проводить [3, 4, 6, 12].

К предосторожностям относят такие состояния у пациента, которые могут увеличить риск или тяжесть побочных реакций или же спровоцировать другую патологию из-за возможной реакции, связанной с вакцинацией. Временными противопоказаниями являются умеренное или тяжелое острое заболевание, независимо от отсутствия или наличия лихорадки (до выхода из острой фазы заболевания), а также условия, которые могли бы поставить под угрозу способность вакцины выработать иммунитет (например, введение вакцины против кори пациенту с пассивным иммунитетом к кори после недавнего переливания препаратов крови).

Ниже обозначены состояния, ошибочно считающиеся противопоказаниями:

- диарея;
- незначительные заболевания верхних дыхательных путей с лихорадкой или без (в том числе средний отит);
- текущая антимикробная профилактика (например, местная обработка зева);
- умеренные местные реакции на предыдущую вакцинацию;
- фаза выздоровления при остром заболевании;
- аллергия на мясо или перья утки;

- аллергия на антибиотики (кроме анафилаксии на неомицин, гентамицин или стрептомицин, если любой из них содержится в вакцине);
- наличие любой пищевой аллергии на яйца, кроме анафилаксии;
- наличие судорог в личном или семейном анамнезе;
- синдром внезапной смерти в семейном анамнезе;
- неблагоприятное событие при последующей иммунизации в семейном анамнезе;
- беременные или лактирующие в ближайшем окружении [3, 4].

Заблуждения о наличии вышеуказанных состояний как противопоказаний к вакцинации могут привести к упущению проведения своевременной иммунизации и, как следствие, оставить восприимчивых к серьезным заболеваниям детей в зоне риска инфицирования.

Вакцины представляют собой сложные ИЛС, в состав которых входят не только антигенные детерминанты, обеспечивающие запуск иммунного ответа, но и следовое количество различных компонентов, необходимых для их производства (среды для выращивания, консерванты, стабилизаторы и т. д.). В этой связи существует мнение, что основной аллергенный потенциал вакцин связан не с их антигенным содержанием (бактериальным или вирусным), а с дополнительными компонентами вакцин, что обуславливает потребность в совершенствовании технологических циклов их производства [6—8].

В рамках плановой профилактики инфекционных заболеваний применяются различные виды вакцин: живые и инактивированные, цельноклеточные и ацеллюлярные, в том числе анатоксины, расщепленные, субъединичные, полисахаридные и рекомбинантные [9]. Классификация, перечень применяемых ИЛС, а также общая характеристика живых и инактивированных вакцин представлены в табл. 1.

Живые вакцины состоят из микроорганизмов авирулентных аттенуированных штаммов, не патогенных для человека. Такие вакцины термостабильны, не включают адъювантов, но содержат незначительное количество антибиотиков и белков среды, на которой выращивался субстрат. Живые вакцины обладают высокой иммуногенностью и реактогенностью. Отрицательным свойством этих ИЛС является способность вызывать вакциноассоциированные

Таблица 1

Общая характеристика живых и инактивированных вакцин

Вид вакцины	Применяемые вакцины	Характеристика ИЛС
Живые вакцины		
Бактериальные	Против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М) Против тифа	Аттенуированная форма «дикого» вируса или бактерии. Для получения иммунного ответа должна произойти репликация. Иммунный ответ практически идентичен натуральной инфекции. Не включают адьюванты. Содержат консерванты (антимикробные агенты). Содержат белки среды выращивания субстрата. Меньшая стабильность, инактивация при нагревании, больше требований к холодовой цепи. Обычно продуцирует иммунитет с одной дозы. Кратность введений — одно- или двукратно. Длительнее иммунитет. Возможны тяжелые реакции. Зависят от циркулирующих антигенов
Вирусные	Против полиомиелита (ОПВ) Против кори, краснухи и эпидемического паротита (КПК, ММР) — моновалентные и в виде комплексных вакцин VAR/Zoster (варилрикс, окавакс) Против гриппа (ультравак) Против ротавируса (ротатекс) Против аденовируса Против натуральной оспы Против желтой лихорадки	
Инактивированные вакцины		
Цельноклеточные: вирусные (цельновирионные) бактериальные	Против гепатита А, ИПВ (Имовакс полио) Против гриппа (флюваксин), бешенства Против коклюша (в составе АКДС), брюшного тифа, холеры, чумы	Отсутствие живого микроорганизма. Не реплицируются. Не требуют аттенуации. Менее подвержены воздействию циркулирующих антигенов. Наличие адьюванта. Наличие стабилизатора. Инактивация при замораживании. Большая стабильность, меньше требования к холодовой цепи. Короче поствакцинальный иммунитет (титр антигенов уменьшается со временем). Иммунный ответ преимущественно гуморальный. Кратность введений — многократно (требуется большее введение доз). Могут потребоваться дополнительные бустерные дозы
Ацеллюлярные (компонентные): анатоксины субъединичные	Против дифтерии, столбняка Против гриппа (ваксигрипп, флюваксин, бегривак, флюарикс), гепатита В, коклюша (в составе инфанрикс, пентаксим), вируса папилломы человека, сибирской язвы	
сплит-вакцины	Против гриппа (гриппол плюс, инфлювак, агриппал)	
Полисахаридные: чистые полисахаридные	Пневмококковая (пневмо-23), менингококковая (менинго А+С), брюшнотифозная (вианвак, тифим ви), сальмонеллезная	
конъюгированные полисахаридные	Гемофильная (АКТ-Хиб), пневмококковая (превенар, синфлорикс), менингококковая (менактра)	
Рекомбинантные: вирусные	Против вирусного гепатита В (эувакс В, регевак В, шанвак В, эбербиовак НВ) VAR/Zoster (витагерпавак, герповак) Против вируса папилломы человека (гардасил), живая ослабленная гриппозная	
бактериальные	Salmonella Typhi (Ty21a)	
Комплексные	АКДС, инфанрикс, инфанрикс-полио+ХИБ, тетраксим, пентаксим, гексаксим, АДАСЕЛЬ	

заболевания при реверсии вакцинного штамма или при дефектах иммунитета у привитого.

Убитые (инактивированные) вакцины характеризуются отсутствием живого микроорганизма, наличием консервантов (обеспечение стерильности), стабилизаторов (отвечают за устойчивость антигенных свойств) и адъювантов (придают иммуностимулирующий эффект). Общим свойством является достаточная иммуногенность при низкой реактогенности. При замораживании иммуногенность снижается, а реактогенность повышается.

Спектр дополнительных компонентов вакцин, способных вызвать аллергическую реакцию, представлен в табл. 2. Состав вакцин с перечнем всех компонентов должен быть обозначен во вкладыше к ИЛС каждого производителя для каждой вакцины. Перед применением вакцины пациент должен быть опрошен на наличие в анамнезе гиперчувствительности по немедленному типу к обозначенным компонентам вакцин, особенно на предмет анафилаксии.

В качестве потенциальных аллергенов могут выступать такие дополнительные компоненты вакцин, как белок (яичный белок, желатин, сывороточный альбумин, дрожжевой белок, латекс), антибактериальные агенты, консерванты (тиомерсал, 2-феноксизтанол) и адъюванты (алюминия гидроксид, алюминия фосфат и др.). Однако следует помнить, что присутствие вышеуказанных веществ в вакцине не всегда является основанием для отказа от вакцинации [3].

Вакцины против гриппа и желтой лихорадки выращиваются на куриных эмбрионах, поэтому яичный белок (овальбумин или овомукоид) является их составной частью. В редких случаях эти вакцины и непосредственно антиген яичного белка могут вызвать анафилаксию или другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. В этой связи они противопоказаны лицам с наличием пищевой аллергии с клиническими проявлениями в виде анафилаксии, если ранее не была проведена десенсибилизация. В то же время пищевая аллергия к яичному белку овальбумину и овомукоиду в виде прочих реакций, исключая анафилаксию, не может препятствовать назначению вакцин со следовым количеством данных компонентов (вакцин против гриппа, желтой лихорадки, КПК, ветряной оспы и бешен-

ства) [3]. Импортные вакцины против кори и эпидемического паротита производятся с использованием культуры клеток фибробластов куриных эмбрионов. При наличии в анамнезе анафилаксии на овальбумин эти вакцины не назначают или их заменяют на вакцины, приготовленные на фибробластах перепелиных эмбрионов. Следует учитывать, что анафилаксия как осложнение иммунизации бывает редко и возникает приблизительно на каждую миллионную дозу [1, 3, 4, 6, 7]. В этой связи в настоящее время разработаны рекомендации по вакцинации против гриппа лиц, имеющих в анамнезе аллергические реакции на яйца (подробно рассмотрены ниже) [10].

Желатин в качестве стабилизатора может содержаться в живых вирусных вакцинах, таких как вакцины против кори, паротита, краснухи, бешенства, ветряной оспы, желтой лихорадки, в некоторых дифтерийно-столбнячно-коклюшных бесклеточных и противогриппозных вакцинах (см. табл. 2). У пациентов как с наличием пищевой аллергии на желатин в анамнезе, так и при ее отсутствии может развиваться анафилаксия после введения вышеуказанных вакцин. Следует помнить, что пищевая аллергия развивается в основном на бычий малогидролитизованный желатин, а применение в вакцинах свиного желатина глубокого гидролиза или его полное исключение из состава ИЛС позволило снизить количество регистрируемых осложнений от редких (1:1,8 млн) до невыявляемых [7]. Постановка кожных тестов может быть полезна для выявления лиц, подверженных риску развития тяжелых реакций гиперчувствительности на вакцину, при этом следует учитывать происхождение желатина (свиной или говяжий) [4, 6]. Разработаны и опубликованы схемы для введения конкретных вакцин лицам с наличием анафилаксии к этому компоненту [6, 9, 11].

Примерно у 6% лиц, получающих бустер дозы вакцины против бешенства, развивается сывороточная болезнь. Эта реакция, как полагают, вызвана сенсibilизацией к человеческому альбумину, измененному под воздействием используемого в производстве вакцины вирусинактивирующего агента. Человеческий альбумин также содержится в некоторых вакцинах против вирусного энцефалита и ветряной оспы.

Анафилаксия после введения рекомбинантной вакцины против гепатита В возникает

Таблица 2

Вакцины и их компоненты, способные вызывать аллергические реакции

Вакцина	Страна-производитель	Дополнительные компоненты
Против гриппа		
Ультравак (живая)*	Россия	БКЭ, желатин
Ваксигрипп	Франция	БКЭ, неомицин, формальдегид
Гриппол Плюс	Россия — Беларусь	БКЭ, полиоксидоний
Инфлювак	Нидерланды	БКЭ, гентамицин, формальдегид
Флюарикс*	Бельгия	БКЭ, гентамицин, тиомерсал, формальдегид
Флюоваксин	Китай	БКЭ, тиомерсал, формальдегид
Против туберкулеза		
БЦЖ, БЦЖ-М	Россия	—
Против кори		
Живая коревая вакцина*	Россия	Белок перепелиного эмбриона, желатин, гентамицин или канамицин
Рувакс*	Франция	БКЭ, неомицин
Против эпидемического паротита		
Живая паротитная вакцина*	Россия	Белок перепелиного эмбриона, гентамицин, желатин, желатоза
Против краснухи		
Рудивакс*	Франция	Неомицин
Против кори, эпидемического паротита и краснухи (комбинированные живые вакцины)		
Приорикс	Бельгия	БКЭ, неомицин
Против вирусного гепатита В		
Регевак В	Россия	Белок дрожжевых клеток, ГОА, мертиолят
Эувакс В	Корея	
Шанвак В	Индия	Белок дрожжевых клеток, ГОА, тиомерсал
Эбербиовак НВ	Куба	
Против вирусного гепатита А		
Аваксим 80,160	Франция	ГОА, 2-феноксиэтанол, неомицин
Хаврикс	Бельгия	Белок дрожжевых клеток, ГОА, 2-феноксиэтанол
Против полиомиелита		
ОПВ	Россия	Канамицин
Полиоорикс	Бельгия	Формальдегид, 2-феноксиэтанол, неомицин, полимиксин
Имовакс Полио	Франция	Формальдегид, 2-феноксиэтанол, неомицин, стрептомицин, полимиксин
Против коклюша, дифтерии, столбняка, в том числе комбинированные с другими инфекциями		
АКДС-вакцина АДС анатоксин АДС-М анатоксин АД-М анатоксин	Россия	ГОА, формальдегид, тиомерсал
Тетраксим*	Франция	ГОА, формальдегид, 2-феноксиэтанол, неомицин, стрептомицин, полимиксин
Пентаксим*	Франция	ГОА, формальдегид, 2-феноксиэтанол, неомицин, стрептомицин, полимиксин
Гексаксим	Франция	Белок дрожжевых клеток, ГОА, формальдегид, неомицин, стрептомицин, полимиксин
Адасель	Канада	Алюминия фосфат, формальдегид
Инфанрикс	Бельгия	ГОА, 2-феноксиэтанол
Инфанрикс-полио+ХИБ	Бельгия	
Инфанрикс-гекса	Бельгия	ГОА, формальдегид, неомицин, полимиксин
Против клещевого энцефалита (инактивированные вакцины)		
Клещ-Э-Вак		
Энцеви́р Нео детский*	Россия	БКЭ, альбумин человека, ГОА
Энцеви́р		
Концентрированная сухая вакцина*	Россия	БКЭ, альбумин человека, желатин, ГОА
ФСМЕ-Иммун® Джуниор*	США	БКЭ, альбумин человека, формальдегид, ГОА, неомицин, гентамицин
Энцепур*	Германия	БКЭ, формальдегид, ГОА, неомицин, гентамицин
Антирабическая вакцина		
Вакцина антирабическая	Россия	Сывороточный альбумин, желатин, канамицин
Против пневмококковой инфекции		
Пневмовакс 23	Нидерланды	Фенол
Пневмо 23*	Франция	
Синфлорикс	Бельгия	Алюминия фосфат
Превенар 13	США	
Против менингококковой инфекции		
Менинго А+С *	Франция	—
Менактра*		
Менюгейт*	Италия	ГОА
Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая*	Россия	—
Против герпетической инфекции		
Варилрикс	Бельгия	Сывороточный альбумин человека, неомицин
Витагерпавакс*		
Герповакс*	Россия	Формальдегид, гентамицин, желатоза
Окавакс*	Франция	Канамицин, эритромицин
Другие		
Хиберикс	Бельгия	Конъюгированный столбнячный белок
Акт-ХИБ	Франция	Формальдегид, конъюгированный столбнячный белок
РотаТек	США	—
Ротарикс	Бельгия	—
Синагис	Британия	—
Солко-Уровакс*	Германия	Тиомерсал, фенол, Алюминия фосфат
Церварикс	Бельгия	ГОА

Примечание. *В реестре лекарственных средств Республики Беларусь не значится; БКЭ — белок куриного эмбриона; ГОА — алюминия гидроокись.

редко и объясняется, как правило, повышенной чувствительностью к следовому количеству дрожжевого белка (гетерологичного белка субстрата культивирования этой вакцины). Наличие такой реакции является противопоказанием для назначения противогепатитных моно- и поликомпонентных вакцин (см. табл. 2).

Натуральный латекс, получаемый из сока каучукового дерева и содержащий естественные примеси (растительные белки и пептиды), также может стать причиной аллергических реакций. Латекс может содержаться в медицинских перчатках, в пробках флаконов, в плунжерах шприцов и других изделиях медицинского назначения. Наиболее распространенный тип реакций на латекс — контактная аллергия. Тяжелые анафилактические реакции встречаются редко, в литературе описан лишь 1 случай такой реакции, развившейся после введения вакцины против гепатита В [4]. Тем не менее при наличии в анамнезе у пациента анафилаксии на латекс не следует вводить вакцины, поставляемые во флаконах или шприцах, содержащих натуральный каучук. При этом контактная аллергия на латекс основанием для отказа от вакцинации не является [3, 4].

Антибактериальные агенты, такие как неомицин, стрептомицин, канамицин и полимиксин В, могут содержаться в следовых количествах в живых вирусных вакцинах. Неомицин содержится в вакцинах против полиомиелита, бешенства, кори, паротита, краснухи, ветряной оспы, гепатита А. На неомицин наиболее часто развивается аллергическая реакция замедленного типа (клеточно-опосредованная) в виде местного контактного дерматита (эритематозные зудящие папулы (узелки), возникающие в течение 48—96 ч после введения вакцины) [4]. Такие реакции не являются противопоказанием для вакцинации. Стрептомицин и полимиксин В присутствуют в следовых количествах во французских вакцинах против полиомиелита и во многих поликомбинированных вакцинах. Гентамицин заявлен в составе живой паротитной и противогерпетических вакцин российского производства, в противогриппозной вакцине «Инфлювак» (Нидерланды). Канамицин содержится в российских живых коревой и паротитной вакцинах, вакцинах против энцефалита, оральной противополиомиелитной вакцине, во французской противогерпетической вакцине. Лица, имеющие в анамнезе анафилаксию на вы-

шеуказанные антибактериальные агенты, не должны получать ИЛС, содержащие этот компонент.

Некоторые вспомогательные компоненты вакцин могут выступать в качестве аллергенов, запуская в большинстве случаев клеточно-опосредованные аллергические реакции замедленного типа. К таким веществам, представляющим собой небольшие молекулы, относят адъювант ГОА, консервант тиомерсал и ряд других компонентов.

Реакции на ГОА могут протекать в виде стерильных абсцессов или длительно сохраняющихся зудящих папул (узелков) в месте инъекции. В основе таких процессов лежит гиперчувствительность замедленного типа с образованием гранулем. В некоторых случаях эти реакции могут быть вызваны непреднамеренным подкожным введением вакцины, предназначенной для внутримышечного применения (при нарушении техники вакцинации). Такие реакции не являются жизнеугрожающими и не могут быть противопоказанием для дальнейшей иммунизации.

Тиомерсал (тимеросал, мертиолят), являющийся органическим соединением ртути, применяется при производстве вакцин в качестве консерванта с 1930-х годов. Может содержаться в вакцинах против столбняка, в некоторых вакцинах против гриппа, гепатита, в менингококковой полисахаридной вакцине в многодозовых флаконах. Чаще всего на этот антисептик развиваются местные реакции. Убедительных доказательств развития системных реакций на тиомерсал нет, даже у пациентов с положительными кожными тестами [3, 4, 7]. В этой связи местные реакции гиперчувствительности замедленного типа к тиомерсалу не являются противопоказанием для введения содержащих его вакцин.

Заменивший тиомерсал антисептик 2-феноксиэтанол может присутствовать в вакцинах против полиомиелита, гепатитов А и В, в некоторых комбинированных вакцинах (см. табл. 2). В литературе описан единичный случай контактного дерматита на это вещество [7]. Сведения о его способности спровоцировать анафилаксию в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, для обеспечения безопасности иммунизации важнейшим элементом тактики ведения пациентов является тщательный сбор аллергологического анамнеза перед

предстоящей вакцинацией (имели ли место реакции на предыдущее введение ИЛС, а также анафилаксия на компоненты вакцин: белок куриного яйца, аминогликозиды, желатин, пекарские дрожжи и др.).

В помощь практическим специалистам эксперты Международного консенсуса «ICON: allergic reactions to vaccines» [6] предлагают использовать алгоритм ведения пациентов с подозрением на гиперчувствительность к вакцине и с уже известной аллергией на какой-либо компонент вакцины (рисунок). Эксперты указывают на необходимость тщательного обсуждения нескольких ключевых вопросов.

1. Является ли зарегистрированный случай соответствующим IgE-опосредованной аллергии с точки зрения признаков, симптомов и временных характеристик?

2. Имеются ли у пациента документально подтвержденные или только подозреваемые анафилаксия или сыпь на любые предыдущие вакцины?

3. Будет ли пациент нуждаться в дополнительных дозах этой вакцины или других вакцин с общими компонентами?

Принимая во внимание эти вопросы, каждому пациенту может быть предложено индиви-

дуальное использование комбинации клинической оценки, лабораторных исследований, а также осторожного повторного назначения необходимой иммунизации.

Современные подходы к кожному тестированию заключаются в проведении на первом этапе прик-теста [6]. При отсутствии в анамнезе у пациента анафилаксии он проводится с цельной вакциной, в противном случае следует развести вакцину 1:10 или даже 1:100. Если кожный прик-тест с цельной вакциной отрицательный, следующим этапом идет выполнение внутридермального теста с вакциной, разведенной 1:100.

В дополнение к кожным тестам возможно тестирование *in vitro* с целью определения аллергеноспецифических IgE для таких компонентов вакцин, как яичный белок, желатин, латекс и дрожжи [6, 12].

В случае наличия в анамнезе аллергии на компоненты вакцин без проявлений анафилаксии имеются рекомендации некоторых авторов и авторитетных изданий о необходимости назначения блокаторов H_1 -рецепторов гистамина 1-го поколения в возрастной дозировке за 2—3 сут до вакцинации и в течение 3—4 сут после нее [2—4, 8, 13]. При наличии сведений о



*Для пациентов с аллергией на яйца (см. текст).

**Для пациентов с положительным кожным тестом рассмотреть вопрос анализа рисков и выгод на основе серологических данных текущего иммунитета и уровня риска для целевого заболевания. Схема вакцинации в градуированных дозах представлена ниже.

развитии анафилаксии (например, на пекарские дрожжи при необходимости введения вакцины против гепатита В) иммунизация может проводиться под прикрытием глюкокортикостероидов (преднизолон внутрь 1,5—2 мг/кг/сут или другой препарат в эквивалентной дозе однократно в день вакцинации или за 1 сут до и в течение 2—3 сут после введения вакцины) [2, 7].

Кроме того, при отягощенном вакцинальном анамнезе, но при абсолютной необходимости дальнейшей иммунизации отдельные авторы рекомендуют проводить ее в условиях стационара (в условиях возможного проведения реанимационных мероприятий) — превентивная мера [2, 3, 12]. При развитии острой аллергической реакции на вакцину неотложная помощь пациенту должна быть оказана незамедлительно, надлежащим образом, в соответствии с действующими протоколами [14].

Вакцинация лиц с реакцией на яичный белок имеет свои особенности. Согласно отечественному нормативному документу, наличие предыдущей серьезной аллергической реакции на вакцину, независимо от компонента, предположительно отвечающего за реакцию, является противопоказанием для дальнейшего получения вакцины [5]. Ошибочными противопоказаниями к иммунизации вакцинами, содержащими яичный белок, являются наличие: в персональном анамнезе пищевой аллергии к яйцу при настоящем употреблении в пищу яиц без каких-либо реакций; в семейном анамнезе анафилаксии при употреблении яиц или введении гриппозной или любой другой вакцины у сибса или другого члена семьи [3, 4, 10].

В идеале иммунизация лиц с реакцией на яичный белок должна проводиться вакциной без этого компонента. В настоящее время с применением методики культивирования клеток

млекопитающих выпускаются вакцины против гриппа, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи и ветрянки. Это вакцины против пандемического гриппа А/Н1N1 (Flucelvax (США) и Celvaran (Бэкстер)) и сезонная вакцина против гриппа (Optiflu (Novartis)). Кроме того, разрабатываются технологии получения вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP-вакцины) с использованием культуры клеток насекомых или растений. Однако отсутствие регистрации на территории Республики Беларусь указанных вакцин требует применения особых подходов к иммунизации лиц с реакцией на яичный белок.

В первую очередь необходимо обращать внимание на содержание белка в вакцине. У вакцин, которые содержат белок куриного яйца и используются у людей с аллергией к яйцу, должно быть установленное содержание овальбумина предпочтительно менее 1,2 мг/мл (0,6 мг в дозе), чтобы соответствовать данным по безопасности. Следует отметить, что рекомендованный безопасный диапазон содержания яичного белка в ИЛС составляет от 1,2 до 2 мг/мл. Некоторые вакцины против гриппа могут содержать его в количестве, превышающем эти цифры. Виросомальные вакцины, такие как Viroflu (Sanofi Pasteur MSD, в Республике Беларусь не зарегистрирована), являются максимально очищенными, имеют намного меньше остаточного яичного белка, хотя и выращены на культурах яйца.

Важной составляющей является оценка риска развития анафилаксии по алгоритму, предложенному британским торакальным обществом BTS/SIGN. Авторы выделяют две группы риска у людей с аллергией к яйцу (табл. 3). В зависимости от степени риска протоколы вакцинации будут различаться.

Таблица 3

Иммунизация вакцинами, содержащими яичный белок [10]

Риск	Предыдущая реакция на яйцо	Протокол вакцинации
Более низкий	Умеренная гастроинтестинальная или кожная реакция на яйцо и положительная диагностика. Или положительная диагностика, но никогда сознательно не подвергнут контакту с яйцом	Схема однократной дозы: 0,5 мл — внутримышечная доза виросомальной вакцины или вакцины с низким содержанием яйца (<1,2 мг/мл), если виросомальная вакцина не доступна
Высокий	Дыхательная или сердечно-сосудистая реакция на яйцо и положительная диагностика. Или человек «более низкого риска» с наличием неконтролируемой астмы, получающий препараты 3-й степени согласно рекомендациям BTS/SIGN или выше	Схема градуированной дозы, дробный протокол: 0,05 мл внутримышечно, после этого через 30 мин 0,45 мл виросомальной вакцины или вакцины с низким содержанием яйца (<1,2 мг/мл), если виросомальная вакцина не доступна

У большинства детей с пищевой аллергией к яйцу имеются клинические проявления в виде кожных и умеренных гастроинтестинальных реакций, включающих крапивницу, ангионевротический отек и рвоту (без проявлений анафилаксии). Риск развития анафилаксии у таких пациентов оценивается как более низкий. Наличие в анамнезе анафилаксии на употребление яйца с такими признаками дыхательных расстройств, как отек гортани, стридор, одышка, или сердечно-сосудистых осложнений в виде циркуляторного шока, гипотонии, выраженной боли в животе или коллапса позволяет отнести пациента к высокому риску неблагоприятного исхода вакцинации. Положительная диагностика подразумевает проведение кожного прик-теста и определение уровня специфических IgE к белку яйца с получением позитивных результатов. Как известно, бронхиальная астма является фактором риска развития анафилаксии, поэтому детей со средне-тяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой предложено включать в группу более высокого риска независимо от серьезности их предыдущих реакций на яйцо. Авторы не рекомендуют вакцинировать детей в период обострения астмы, в связи с чем вакцинация должна быть отложена.

Пациентам с высоким риском введение вакцины против гриппа проводится в режиме градуированной (дробной) дозы с промежутком 30 мин: первая доза составляет 1/10 (0,05 мл), вторая доза — 9/10 (0,45 мл) рекомендуемой дозы. Содержание яичного белка в вакцинах должно быть меньше чем 1,2 мг/мл (0,6 мг в дозе). Предварительное проспективное мультицентровое исследование такой техники вакцинации позволило получить убедительные доказательства ее безопасности. Так, 83 человека с подтвержденной аллергией к яйцу, из которых 27 имели в анамнезе анафилаксию к яйцу, были успешно иммунизированы по предложенной схеме без возникновения какой-либо аллергической реакции. Контролируемое исследование также показало, что вирусомальная вакцина с протоколом однократной дозы была безопасна у лиц с аллергией к яйцу [10]. Однако следует отметить, что отечественными клиническими протоколами и приказами такая схема иммунизации не предусмотрена.

Кроме того, не разработаны схемы таких индивидуальных профилактических мер, как десенсибилизация (индукция лекарственной толерантности), то есть индукция временного состояния клинической толерантности к лекарственному средству, виновному в развитии реакций гиперчувствительности. Индукция лекарственной толерантности должна рассматриваться, когда виновный в лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ) препарат актуален и ему нет альтернатив. Одной из таких ситуаций, определенных международным согласительным документом по ЛГЧ [12], является гиперчувствительность к противостолбнячной вакцине. В настоящее время общепринятые протоколы для индукции лекарственной толерантности при наличии гиперчувствительности на ИЛС не существуют.

В рекомендациях BTS/SIGN также указано на необходимость иммунизации детей высокого риска в отделениях специализированной медицинской помощи; более длительного медицинского наблюдения после введения ИЛС (в течение не 30, а 60 мин); воздержания от интенсивной физической нагрузки в течение 24 ч.

Таким образом, наличие у ребенка особых состояний, а также анамнестических данных, подтверждающих гиперчувствительность к ИЛС или его компонентам, значительно повышает риск манифестации ПППИ. Тактика ведения таких пациентов следующая. Во-первых, требуется сугубо индивидуальный подход в оценке как имеющейся клинической ситуации, так и клинического анамнеза предыдущего поствакцинального статуса для определения противопоказаний и предосторожностей. Во-вторых, для правильного выбора алгоритмов иммунизации необходимо применение диагностического комплекса в виде клинического обследования (кожное тестирование) и современных биологических (лабораторных) тестов. Повышение компетентности в таких вопросах врача, принимающего решение о допуске к иммунизации и, соответственно, противодействовать антивакцинальному лобби.

Контактная информация:

Рубан Анна Петровна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сп. тел.: +375 17 265-59-69.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en (Accessed 2015).
2. *Allergology and Immunology: National guideline*. Ed. R. M. Khaitov, N. Iliina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 s. (in Russian)
3. *Red Book 2015: Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics. Available at: <http://ebooks.aappublications.org/content/red-book-30th-edition-2015>.
4. Plotkin S. A., Orenstein W. A., Offit P. A. *Vaccines*. Elsevier Science. W. B. Saunders Company, 2012: 1576 p.
5. *On the approval of instructions on the tactics of carrying out preventive vaccinations among the population in the Republic of Belarus: Order of Ministry of Public Health of the Republic of Belarus № 191 of 27.02.2014*. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/static/acts/normativnye/prikazy/ob-utverzhenii-instruktsii-po-taktike-provedeniya-profilakticheskix-privivok-sredi-naseleniya-v-respublike-belarus_i_2020.html. (in Russian)
6. Deskin S. C., Halsey N. A., Relso J. M. et al. *International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines*. *World Allergy Organ J.* 2016. 9(1): 32.
7. Zvereva V. V., Semenova B. F., Khaitova R. M. *Vaccines and vaccinations: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 872 s. (in Russian)
8. Shamsheva O. V., Uchaykin V. F., Medunitsyn N. V. *Clinical Vaccinology*. Moscow: Geotar-Media; 2016. 576 s. (in Russian)
9. *Pink Book 2015: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th edition. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.
10. Erlewyn-Lajeunesse M., Brathwaite N., Lucas J. S., Warner J. O. *Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg*. *BMJ.* 2009; 339: b3680.
11. Wood R. A., Berger M., Dreskin S. C., et al. *An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines*. *Pediatrics.* 2008; 122: 771—7.
12. Demoly P., Adkinson N., Brockow K., et al. *International Consensus (ICON) on drug allergy*. *Allergy.* 2014; 69: 420—37.
13. *Atopic Dermatitis in Children: Diagnosis, Treatment and Prevention: Scientific and practical program*. Moscow; 2000. 76 s. (in Russian)
14. *Clinical protocols for diagnosis and treatment of allergic diseases in children: order Min. Health. Republic of Belarus from 08.08.2014 № 829*. Available at: Access mode: http://minzdrav.gov.by/en/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokol 2014.

Поступила 06.09.17.

ПОПРАВКА

В статье **«Радиационная гигиена в мирное время и период катастроф»**, опубликованной в № 3, 2018, на стр. 53 (2-я колонка, 8-я строка сверху) следует читать: «...не более 10 мкЗв в год, при допустимом пределе облучения 100 мкЗв», а также на стр. 54 (2-я колонка, 11-я строка сверху) — «...равную 100 мкЗв в год».

Н. Ф. СОРОКА, С. Е. ФЕДОРОВИЧ, О. А. ЮДИНА

ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМБелорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
Городское клиническое патологоанатомическое бюро Минска, Минск, Беларусь

Рассматриваются варианты поражения легких у пациентов с ревматоидным артритом. Дана характеристика наиболее значимых поражений легких при ревматоидном артрите, изложены сведения о частоте их обнаружения, клинических проявлениях, особенностях диагностики. Представлена информация о частом появлении изменений в легких до развития ревматоидного артрита. Обсуждаются исследования, касающиеся выявления ранних иммунологических маркеров ревматоидного артрита, а именно антител к цитруллинированным белкам, при поражении легких без наличия в организме аутоиммунного заболевания. Обсуждается возможная роль хронической легочной инфекции в запуске процесса цитруллинирования белков. Возникновение изменений в легких задолго до развития ревматоидного артрита в сочетании с высокоспецифичными для данного заболевания иммунологическими маркерами делает легкие возможным местом первичного возникновения иммунных нарушений, связанных с ревматоидным артритом, или самого ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражения легких, цитруллинирование белков, хроническая легочная инфекция.

The article reviews the types of pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis. The most significant lung involvement in patients with rheumatoid arthritis are described, data on its detection frequency, clinical manifestations, diagnostic peculiarities is presented. Information on frequent lung manifestations preceding the rheumatoid arthritis development is presented. The article highlights the latest studies relating to detection of the early immunological markers of rheumatoid arthritis, namely: anti-citrullinated protein antibodies when lung injury is present and no autoimmune disease has been found. The potential role of chronic respiratory infection in triggering the protein citrullination is discussed. The initial changes in the lungs prior to the rheumatoid arthritis development combined with the highly specific rheumatoid arthritis immunological markers make the lungs the potential initial site of the immune disorders associated with rheumatoid arthritis or of rheumatoid arthritis development.

Key words: rheumatoid arthritis, pulmonary involvement, protein citrullination, chronic respiratory infection.

HEALTHCARE. 2018; 5: 31—39.

PULMONARY INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

N. F. Soroka, S. E. Fedorovich, O. A. Yudina

По современным представлениям, ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов по типу прогрессирующего эрозивного артрита [1]. Системность поражения, являющаяся «визитной карточкой» этого заболевания, предполагает патологию других органов и систем, в том числе системы органов дыхания.

Несмотря на то что РА, по-видимому, существует на Земле столько же, сколько существует на ней человек, этиология его до сих пор остается неизвестной. В настоящее время активно изучается триггерная роль экзогенных (курение), инфекционных (вирусных, бактериальных) и эндогенных (цитруллинированные белки) факторов [1—5]. Считается, что заболевание может развиваться у генетически предрасположенных лиц под воздействием каких-либо внешних или внутренних возмущающих воздействий [6]. Основу патогенеза РА составляет системное аутоиммунное воспаление, ко-

торому предшествует антигенспецифическая активация Т-лимфоцитов-хелперов по 1-му и 17-му типам с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [7, 8]. В формировании системного иммунного ответа принимают участие также регуляторные Т-лимфоциты и фолликулярные Т-хелперы [8]. Фолликулярные Т-лимфоциты являются основными эффекторными клетками мукозальной иммунной системы (МАЛТ-системы) — многоуровневой системы, активные центры которой находят в слизистых оболочках органов обоняния, осязания, слуха, пищеварения, а также в органах дыхания человека. Функция МАЛТ-системы состоит в обеспечении местного и системного иммунного ответа на чужеродный антиген.

Легкие являются единственным органом в организме, куда поступает весь минутный объем крови. Имея огромную площадь капилляров, высокую обеспеченность кислородом и развитую клеточную антитоксическую систему, они

являются идеальным местом для тщательной очистки крови от биологически активных и, следовательно, потенциально опасных для организма метаболитов. Помимо основной функции газообмена, легкие выполняют и многообразные недыхательные функции механического и метаболического характера, важнейшими из которых являются защитная, фильтрационная, фибринолитическая, антикоагулянтная, гемодинамическая, детоксикационная. В последние годы выявлена способность легких синтезировать антигены, цитокины и иммунокомпетентные клетки. Этой способностью обладает бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ-система), активные центры которой встречаются в слизистой оболочке на всем протяжении воздухоносных путей. Иммунологически активная БАЛТ-система обнаружена в биоптатах легких и у пациентов с интерстициальной болезнью легких, ассоциированной с РА [9].

Клинические варианты поражения легких при ревматоидном артрите

На сегодняшний день известно, что при РА в патологический процесс могут быть вовлечены практически все компоненты системы органов дыхания [6, 10]. Поражения дыхательной системы при РА представлены ниже.

Заболевания плевры:

- плеврит;
- пневмоторакс;
- бронхоплевральный свищ;
- фиброз плевры.

Обструктивные заболевания дыхательных путей:

- артрит перстнечерпаловидного сустава;
- бронхоэктазия;
- фолликулярный бронхолит;
- облитерирующий бронхолит.

Интерстициальные заболевания легких:

- обычная интерстициальная пневмония;
- неспецифическая интерстициальная пневмония;
- острая интерстициальная пневмония / диффузное повреждение альвеол;
- организующаяся пневмония.

Сосудистые заболевания легких:

- легочная гипертензия;
- ревматоидный васкулит.

Узелки:

- ревматоидные узелки;
- синдром Каплана.

Прочие:

лекарственные токсические поражения легких (метотрексат, лефлуномид, соли золота, сульфасалазин);

оппортунистическая инфекция (туберкулез, атипичная микобактериальная инфекция, нокардиоз, аспергиллез);

поражение легких в результате терапии ингибиторами α -ФНО.

Поражения легких при РА являются одними из наиболее частых внесуставных его проявлений и, по разным данным, встречаются у 10—80% пациентов [6, 10, 11]. В большинстве случаев они вовлекаются в патологический процесс в первые 5 лет от начала заболевания РА [12]. Поражения легких могут быть непосредственным проявлением РА либо возникать в результате применения определенных лекарственных средств [10]. Интересным представляется тот факт, что эти поражения могут предшествовать суставному синдрому [13—17]. По данным одних авторов, изменения в легких предшествуют поражению суставов у 10—20% пациентов [13]. По мнению других — интерстициальные изменения в легких у пациентов с РА в дебюте заболевания выявляются в 30—58% случаев [14—16]. Бронхоэктазия у 90% пациентов развивается раньше РА на 16—28 лет [17]. Эти данные позволяют выдвигать гипотезы о месте легких в каскаде иммунных реакций, возникающих при РА, роли этих реакций в этиологии данного заболевания.

Ревматоидные узелки. Ревматоидные узелки являются не самым частым, но самым специфичным поражением легких у пациентов с РА. В редких случаях их можно выявить по данным стандартной рентгенографии легких (менее 1%). Однако чаще всего необходимо проведение компьютерной томографии легких высокого разрешения (КТ ВР) (выявляемость 20%) и микроскопического исследования биоптата легких (30%) [11].

Ревматоидные узелки в легких могут появляться в любое время относительно дебюта суставного синдрома, но чаще всего они наблюдаются у мужчин в поздней стадии заболевания на фоне других внесуставных поражений.

Неосложненные узелки, как правило, не имеют клинической картины, не изменяются с течением времени, не вызывают нарушений функции внешнего дыхания. Вместе с тем они могут стать причиной ряда осложнений:

бронхоплеврального свища, пневмоторакса, абсцесса или распада, приводящих к кровохарканью и присоединению инфекции. И в этом случае появляются клинические симптомы и функциональные нарушения.

Диагностика ревматоидных узелков основывается на выполнении КТ ВР (рис. 1, 2, цв. вклейка), иногда позитронно-эмиссионной томографии легких [18], очень часто на данных биопсии легких. Обнаружение одного или более узелков в легких у пациентов с РА требует внимательного подхода к дифференциальной диагностике, исключению специфической инфекции и опухолевого процесса.

Морфологически ревматоидный узелок в легких представляет собой участок воспаления или фибриноидного некроза, окруженный многоядерными клетками, лимфоцитами, фибробластами, коллагеном [10, 11].

Плевральный выпот. Вовлечение плевры является вторым по частоте вариантом поражения легких при РА после интерстициальных изменений. Минимальный плевральный выпот обнаруживают на аутопсии более чем в 70% случаев [10, 11, 19]. Чаще плевриты встречаются у мужчин старше 35 лет и в сочетании с ревматоидными узелками в легких.

Механизмы вовлечения плевры в патологический процесс разнообразны. Чаще всего выпот появляется вследствие некроза, распада, нагноения субплеврально расположенных ревматоидных узелков либо локального образования цитокинов и иммунных комплексов, ведущих к повреждению эндотелия капилляров и повышению их проницаемости [19].

При небольшом вовлечении плевры клинические проявления присутствуют лишь у 5% пациентов. Возможно повышение температуры тела, появление боли в грудной клетке и кашля.

Визуальная диагностика включает рентгенографию легких в разных проекциях, КТ ВР, УЗИ плевральных полостей. Рентгенография в положении пациента стоя позволяет определить жидкость в плевральной полости объемом от 250 мл, в положении лежа на больном боку — от 50 мл жидкости, УЗИ плевральных полостей — 3—5 мл жидкости. Плевроцентез проводят при наличии любого выпота более 1 см на рентгенограмме в положении лежа на боку. Рецидивирующие плевриты являются показанием для проведения видеоассистированной тора-

коскопии с биопсией плевры. Типичный ревматоидный плевральный выпот — это стерильный экссудат с низким уровнем кислотности, глюкозы и высокой активностью лактатдегидрогеназы. Могут встречаться полиморфно-ядерные фагоциты с внутриклеточными включениями иммуноглобулина G и ревматоидного фактора.

Морфологическая картина биоптата зависит от давности воспалительного процесса в плевре. Хронический воспалительный процесс приводит к пролиферации мезотелиоцитов, лимфоцитов, фибробластов и отложению фибрина [10].

Интерстициальное поражение легких. Интерстициальные заболевания легких являются наиболее частым вариантом их поражения при РА. Изменения легочной ткани при микроскопическом исследовании биоптатов обнаруживают у 80% пациентов, по данным КТ ВР — у 50%; на рентгенограммах грудной клетки — менее чем у 5% [11].

Традиционно считалось, что интерстициальные изменения в легких возникают у пациентов старше 50 лет и с длительным стажем РА. Однако результаты недавних исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости интерстициальных заболеваний легких у пациентов более молодого возраста и длительностью заболевания менее 2 лет [14—16]. Современные возможности терапии РА привели к снижению частоты встречаемости некоторых внесуставных проявлений болезни, однако первичная выявляемость интерстициальных поражений легких с течением времени увеличивается. Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с РА на основании сведений из базы данных Ассоциации ветеранов США. Число обследованных пациентов было более 35 000. Оценивали частоту встречаемости синдрома Фелти, ревматоидного кардита, интерстициальных болезней легких за период 1985—2006 гг. Обнаружено повышение частоты встречаемости интерстициальных заболеваний легких с 12 до 55% [20]. Связан ли этот рост с улучшением диагностики, является ли он результатом применения лекарственных средств или причина в чем-то другом — осталось неизвестным.

Клинические проявления при интерстициальных поражениях варьируют от бессимптомного течения до малопродуктивного кашля и инспираторной одышки. Диагностика включает

исследование функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, бронхоальвеолярного лаважа, выполнение КТ ВР, биопсии легких. Функциональные нарушения внешнего дыхания переменны, но у некурящих пациентов чаще всего носят рестриктивный характер с характерным уменьшением легочных объемов и емкостей при сохраненных скоростных показателях. Эти нарушения всегда сопровождаются резким снижением диффузионной способности легких.

Морфологические изменения в легких при их интерстициальном поражении разнообразны. При РА в основном встречаются 4 типа структурных изменений: обычная интерстициальная пневмония (40—62%), неспецифическая интерстициальная пневмония (11—32%), острое диффузное повреждение альвеол и организующаяся пневмония [21, 22]. Прогноз для жизни пациентов зависит от типа структурных изменений. Медиана выживаемости выше для неспецифической интерстициальной и организующейся пневмонии. Обычная интерстициальная пневмония ассоциируется с более плохим прогнозом и резистентностью к терапии. Каждый гистопатологический вариант сопровождается определенными изменениями на КТ, которые хорошо коррелируют с данными легочной биопсии (рис. 3, 4, цв. вклейка). Поэтому выполнение биопсии необходимо только при неоднозначных трактовках КТ.

Микроскопическое исследование биоптата легких подтверждает наличие у пациента того или иного типа изменений, выявленных на КТ. Некоторые исследователи обнаруживают гистопатологические различия между обычной интерстициальной пневмонией при РА и обычной интерстициальной пневмонией при идиопатическом легочном фиброзе. При РА в легких пациента значительно меньше неактивных участков фиброза и значительно больше активных центров воспаления [23, 24].

Бронхоэктазия. Обструктивные заболевания нижних дыхательных путей являются третьим по частоте поражением легких, ассоциированным с РА. По данным некоторых исследователей, у 30—33% пациентов с РА обнаруживают бронхоэктазы [11]. В других источниках описывается наличие бронхоэктазии у 2—50% пациентов с РА [25—28]. Частота обнаружения бронхоэктазов значительно выше при РА, чем в общей популяции [29—31], и РА является наиболее

частым аутоиммунным заболеванием, встречающимся при бронхоэктазии.

Результаты большинства исследований показали, что у 90% пациентов бронхоэктазы появляются за 25—30 лет до развития РА [17, 30, 32—34]. Наличие бронхоэктазии у пациентов с РА оказывает значительное влияние на прогноз. Пятилетняя выживаемость пациентов с РА в сочетании с бронхоэктазией составляет 69% [35]. Согласно другим исследованиям, сочетание РА и бронхоэктазии все же более благоприятно для пациентов, чем сочетание его с интерстициальным поражением легких. Пятилетняя выживаемость у пациентов с бронхоэктазией и интерстициальными изменениями составляет 87 и 36% соответственно [36]. Клинические проявления зависят от объема поражения легких, преобладающей микрофлоры, количества обострений в год и варьируют от отсутствия клиники до тяжелой бронхообструкции (1—5% пациентов).

В диагностике используют исследование функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, бронхоальвеолярного лаважа, фибробронхоскопию, КТ ВР. Изменения функции внешнего дыхания у длительно болеющего пациента обычно носят обструктивный характер со значительным снижением скоростных показателей и увеличением остаточного объема легких. Диффузионная способность легких в большинстве случаев снижена.

При наличии у пациента признаков респираторных нарушений для подтверждения бронхоэктазии чаще всего прибегают к КТ (рис. 5, цв. вклейка). Морфологически бронхоэктазы у пациентов с РА могут быть цилиндрическими, мешотчатыми и варикозными.

Гистологическая картина биоптата легких зависит от типа бронхоэктазов [10], но всегда обнаруживаются расширенные участки бронхов с бесструктурным содержимым внутри, выраженное воспаление бронхиальной стенки и окружающих тканей, очаги фиброза и эмфиземы (рис. 6, цв. вклейка).

Место поражений легких при РА: вторичные проявления или начало болезни?

В настоящее время известно, что любой из компонентов дыхательной системы, будь то интерстиций или легочные альвеолы, бронхи, плевра, сосуды легких, может быть вовлечен в патологический процесс, а также о высокой

частоте поражений легких при РА [10, 11, 29]. Но один важный вопрос остается без ответа: как взаимосвязаны поражения легких и РА? Являются ли они простым сосуществованием двух патологических процессов, возникает ли поражение легких вторично как проявление системных аутоиммунных нарушений или РА начинается в легких?

Ученые всего мира пытаются дать ответ на этот вопрос. Для подтверждения гипотезы о старте иммунных нарушений в легких необходимо, чтобы поражения легких предшествовали развитию РА. Первое упоминание о поражении легких при РА принадлежит бельгийскому врачу E. Colinet и английскому врачу A. Carlan, которые в 1950—1953 гг. независимо друг от друга обнаружили у некоторых шахтеров с пневмокониозом появление новых множественных узелков в легких и прогрессирующего полиартрита, который протекал с гиперемией кожи над суставами и с повышением температуры. Позже было установлено, что описанный ими артрит по клиническим и рентгенологическим признакам является ревматоидным. До сих пор механизмы развития синдрома Каплана остаются не вполне ясными. Известно, что у части пациентов перед возникновением суставного синдрома появляется лихорадка, увеличиваются лимфоузлы, печень и селезенка, обнаруживается лейкоцитоз и повышается СОЭ. По данным большинства исследователей, профессиональное поражение легких чаще предшествует суставному синдрому [10, 37, 38], иногда даже на 30 лет раньше [37]. Так, еще до развития РА у пациентки с пневмокониозом в крови определялся ревматоидный фактор, а в легких — ревматоидные узелки.

Похожие результаты получили исследователи, изучающие сочетание бронхолита, бронхоэктазии и РА. J. Desraux и соавт. проанализировали 289 клинических случаев сочетания бронхоэктазии и РА, которые опубликованы в 1928 г. [30]. У 90% этих пациентов респираторные симптомы предшествовали появлению суставного синдрома. M. M. Wilczynska и соавт. установили, что у абсолютного большинства пациентов бронхоэктазия опережает развитие РА на 16—28 лет [17]. Бронхоэктазии часто сопутствует облитерирующий бронхолит, который также может выявляться у пациентов с РА до развития суставного синдрома [39].

Наряду с появлением изменений в легких до развития заболевания суставов у многих пациентов поражение легких отмечается уже на ранних стадиях РА. Например, у пациентов с РА со стажем менее 1 года при нормальной рентгенограмме и отсутствии респираторных нарушений в 58% случаев выявляют бронхоэктазы на КТ [40]. Аналогичные результаты получены и для интерстициальных изменений в легких, которые выявлялись у пациентов со стажем РА менее 2 лет, — в 30—58% случаев [14—16].

Следующим фактом, привлекающим внимание исследователей, является обнаружение иммунологических маркеров, специфичных для РА, у пациентов с определенными заболеваниями легких. Речь идет об обнаружении ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам у пациентов с бронхоэктазией и интерстициальными поражениями легких.

Ревматоидный фактор был первой разновидностью аутоантител, обнаруженных у 70% пациентов с РА, и до конца XX века он сохранял свое значение как основной иммунологический маркер РА. Но высокой специфичности для РА этот показатель не имел и часто определялся при многих других заболеваниях, в частности при острых и хронических инфекциях, а также при многих заболеваниях органов дыхания, например при саркоидозе, интерстициальном легочном фиброзе, пневмокониозах. По мере накопления информации о вариантах поражений легких при РА появлялись новые сведения об обнаружении этих аутоантител у пациентов с болезнями легких. A. M. Hilton и L. Doyle обнаружили высокие титры ревматоидного фактора у 52% пациентов с бронхоэктазией и отсутствие его у пациентов с хроническим простым бронхитом и эмфиземой легких [41]. Сделан вывод о том, что в возникновении и поддержании бронхоэктазии важную роль могут играть патологические иммунные механизмы, однако выяснение причинного фактора иммунных нарушений при бронхоэктазии на том этапе развития науки было еще недоступно.

Антитела к циклическим цитруллинированным белкам появились в арсенале ревматологов в начале XXI века, в настоящее время они являются одними из основных иммунологических маркеров РА. Процесс цитруллинирования катализируется ферментом пептидиларгининдеиминазой и наблюдается в ходе многих

естественных и патологических изменений в организме человека. Этому процессу подвержены такие белки, как фибриноген, виментин, филаггрин. Семейство антител к цитруллинсодержащим белкам включает ряд белков, наиболее стандартизованными среди которых являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Они обладают высокой специфичностью для диагностики РА (до 98%). Известно также, что АЦЦП могут выявляться в крови пациентов за 1 год до появления суставного синдрома, а некоторые их разновидности — за 10—15 лет до него.

Интерес ученых к антителам к цитруллинированным белкам объясняется тем, что, по одной из гипотез, развитие РА связано с возникновением иммунного ответа к цитруллинированным белкам [3]. Поиск причин, запускающих процесс цитруллинирования белков, привел исследователей к изучению роли различных внешних факторов в этом процессе. Многочисленные исследования доказали, что одним из таких внешних факторов является курение [4, 5]. В последние годы в мировой литературе появилось большое количество сообщений об обнаружении антител к цитруллинированным белкам у пациентов с патологией дыхательной системы как в сочетании с РА, так и без него или других болезней соединительной ткани [32, 33, 42—45]. При этом всегда учитывался фактор курения (среди пациентов с патологией органов дыхания доля курящих достаточно высока). Однако по результатам исследований, курение не являлось определяющим фактором в появлении антител к цитруллинированным белкам.

Некоторые исследователи изучали сочетание РА и бронхоэктазии. Например, многоцентровое исследование в Великобритании включало 314 пациентов и имело целью определить наличие антител к цитруллинированным белкам при бронхоэктазии у пациентов с РА и без него [33]. По результатам исследования, АЦЦП были обнаружены у 87% пациентов с бронхоэктазией и РА по сравнению с 48% пациентов с РА без бронхоэктазии ($p=0,0001$). При этом доля курящих в группе пациентов с бронхоэктазией была меньше.

Все же наибольший интерес вызывает обнаружение антител к цитруллинированным белкам у пациентов с патологией дыхательной системы, но без наличия в организме заболева-

ний соединительной ткани. В Швеции было проведено исследование, в котором определяли наличие цитруллинположительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже у людей без РА [42]. Клетки для исследования на наличие цитруллинированных белков были получены из жидкости бронхоальвеолярного лаважа у некурящих (здоровых) и курящих (здоровых и пациентов с легочным воспалительным заболеванием).

Показано, что наибольшее количество цитруллинположительных клеток было получено из бронхоальвеолярного лаважа у курящих пациентов с воспалением легких — 28,5%, у здоровых курящих — 13,7%, у здоровых некурящих данные клетки отсутствовали.

Антитела к цитруллинированным белкам в крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявлены у пациентов с определенными болезнями органов дыхания по результатам многих исследований. Так, М. К. Demoguelle и соавт. обнаружили патологию дыхательных путей, а именно утолщение стенки бронхиол, бронхоэктазию, центрилобулярную эмфизему у 76% АЦЦП-положительных людей без РА либо другого воспалительного заболевания суставов по сравнению с 33% из АЦЦП-отрицательной контрольной группы ($p=0,005$) [32]. У 2 АЦЦП-положительных пациентов с патологией дыхательных путей РА развился через 1 год. Исследование А. Fischer и соавт. также имело целью охарактеризовать группу АЦЦП-положительных пациентов с респираторными симптомами, но без РА или других болезней соединительной ткани [43]. В результате бронхоэктазия или бронхиолит обнаружены у 54% пациентов, интерстициальные изменения в легких — у 26%, эмфизема легких — у 7%. В течение последующих 2 лет у 3 пациентов с высокими титрами АЦЦП развился РА.

Столь же высок интерес исследователей и к обнаружению АЦЦП у пациентов с интерстициальным поражением легких. М. Imran и соавт. обследовали 160 пациентов с интерстициальным поражением легких с РА и без него на наличие АЦЦП [45]. В результате они были обнаружены у 78% пациентов с интерстициальным поражением легких, при этом 44% пациентов на момент обследования не имели РА. У 4 АЦЦП-положительных пациентов с интерстициальным поражением легких РА не развился за весь период наблюдения (6 лет).

Суммарные результаты многих исследований свидетельствуют о высокой частоте обнаружения антител к цитруллинированным белкам при болезнях органов дыхания.

Чаще всего антитела к цитруллинированным белкам обнаруживали у пациентов с бронхоэктазией и интерстициальными изменениями в легких — 38—54 и 29—44% соответственно, при эмфиземе легких — 2—7%. В связи с этим закономерно возникает вопрос: почему антитела к цитруллинированным белкам, которые обладают высокой специфичностью для диагностики РА, обнаруживаются в крови пациентов с болезнями легких, но без РА? Позволяет ли их обнаружение у пациентов с болезнями легких предположить, что какой-то фактор, имеющийся у этих пациентов, способен запустить процесс цитруллинирования белков и этот процесс начинается в легких? Что это за фактор?

Наличие хронических заболеваний органов дыхания всегда подразумевает колонизацию бронхиального дерева и легких большим количеством патогенных микроорганизмов. Поэтому допустимо предположить, что стартовым фактором для цитруллинирования белков является хроническая легочная инфекция. Постоянная антигенная стимуляция, вызванная хронической инфекцией, запускает последовательность процессов, которые приводят к образованию аутоантител в легких и в итоге к развитию системного аутоиммунного заболевания. Возникновение заболеваний легких, ассоциированных с хронической легочной инфекцией, до развития РА подтверждает эту теорию [17, 30, 32—34]. С середины прошлого века большое количество различных инфекционных агентов выдвигались на роль пускового фактора иммунных нарушений при РА [46]. Среди них *Acinetobacter spp.*, *Bordetella spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia enterocolitica* и др.

Практически все эти микроорганизмы и многие другие населяют бронхиальное дерево у пациентов с бронхоэктазией, несколько отличаясь по составу в периоды обострений и ремиссий [47]. В условиях хронического воспалительного процесса в легких многие из инфекций длительно персистируют в организме,

создавая постоянную антигенную нагрузку и постепенно вызывая патологический иммунный ответ [48].

Исследования последних лет доказали, что некоторые микроорганизмы способствуют цитруллинированию белков. В частности, такая особенность обнаружена у *Porphyromonas gingivalis*, анаэробного микроорганизма полости рта [49—51]. Эта грамотрицательная бактерия способна синтезировать фермент пептидиларгининдеиминазу, который превращает аргинин в цитруллин и таким образом запускает процесс цитруллинирования белков. Р. Purcell и соавт. [47] доказали, что, помимо аэробных микроорганизмов, в нижних дыхательных путях при бронхоэктазии обнаруживаются и анаэробы полости рта, в частности *Porphyromonas gingivalis*. В целом микробиоте человека в последнее время отводится значительная роль в возникновении многих заболеваний с неясной этиологией, в том числе и РА [51].

Заключение

Поражения легких у пациентов с РА столь же многочисленны и разнообразны, как и клинические проявления самого заболевания. Высокая частота встречаемости поражений легких при нем, раннее вовлечение легких в патологический процесс, а часто и возникновение изменений в легких задолго до развития РА, сочетание изменений в легких с высокоспецифичными иммунологическими маркерами дают основание пересмотреть роль легких в развитии этого заболевания. По современным представлениям, легкие — это и основная обменная зона между организмом и окружающей средой, и фильтр для множества микробов, и мощная иммунологическая лаборатория по производству иммуноглобулинов и антител. Можно предположить, что патологический агент, а именно хроническая легочная инфекция, при длительном персистировании в организме запускает каскад патологических иммунных реакций, последовательно вовлекающих в процесс органы дыхания, суставы, другие системы организма.

Приведенные эпидемиологические, клинические и иммунологические особенности поражений легких при РА делают легкие возможным местом первичного возникновения иммунных нарушений, связанных с заболеванием, или самого РА. Надеемся, что дальнейшие клинические исследования приблизят нас к истине.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор,
зав. 2-й кафедрой внутренних болезней.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел.: +375 17 272-57-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., С. Е. Ф.
Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., С. Е. Ф., О. А. Ю.
Написание текста: Н. Ф. С., С. Е. Ф.
Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Soroka N. F., Ryabtseva T. V., Talako T. M. Cytokines concentration in patients suffering from rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection. *Zdravookhranenie*. 2014; 2: 10—4. (in Russian)
- Soroka N. F. Rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection. *Zdravookhranenie*. 2009; 1: 4—9. (in Russian)
- Muller S., Radic M. Citrullinated autoantigens: from diagnostic markers to pathogenetic mechanisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2015; 49(2): 232—9.
- Linn-Rasker S. P., van der Helm-van Mil A. H., van Gaalen F. A., et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann. Rheum. Dis*. 2006; 65(3): 366—71.
- Verpoort K. N., Papendrecht-van der Voort E. A., van der Helm-van Mil A. H., et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 2913—8.
- Nasonov E. L., Nasonova V. A., eds. *Rheumatology. National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 737 s. (in Russian)
- Kosmaczewska A., Swierkot J., Ciszak L., Wiland P. The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines. *Postepy Hig. Med. Dosw*. 2011; 17(65): 397—403.
- Park H. J., Kim D. H., Lim S. H., et al. Insights into the role of follicular helper T cells in autoimmunity. *Immune Netw*. 2014; 14(1): 21—9.
- Ytterberg A. J., Joshua V., Reynisdottir G., et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74(9): 1772—7.
- Shaw M., Collins B. F., Ho L. A., Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev*. 2015; 24(135): 1—16.
- Samigullina R. R. Respiratory system involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013; 4: 62—70. (in Russian)
- Marigliano B., Soriano A., Margiotta D., et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev*. 2013; 12: 1076—84.
- O'Dwyer D. N., Armstrong M. E., Cooke G., et al. Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur. J. Intern. Med*. 2013; 24: 597—603.
- Habib H. M., Eisa A. A., Arafat W. R., et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin. Rheumatol*. 2011; 30: 217—21.
- Doyle T. J., Lee J. S., Dellaripa P. F., et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2014; 145: 454—63.
- Cavagna L., Monti S., Grosso V., et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed. Res. Int*. 2013; 2013: 759—72.
- Wilczynska M. M., Condliffe A. M., McKeon D. J. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respiratory Care*. 2013; 58(4): 694—701.
- Chhakchhuak C. L., Khosravi M., Lohr K. M. Role of 18F-FDG PET scan in rheumatoid lung nodule: case report and review of the literature. *Rep. Rheumatol*. 2013; 2013: 621—5.
- Corcoran J. P., Ahmad M., Mukherjee R., et al. Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Respir. Care*. 2014; 59: 55—9.
- Bartels C. M., Bell C. L., Shinki K., et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(9): 1670—5.
- De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis*. 2011; 8: 53—82.
- Hallowell R. W., Horton M. R. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014; 74: 443—50.
- Kim E. J., Collard H. R., King T. E. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009; 136: 1397—405.
- Nakamura Y., Suda T., Kaida Y., et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir. Med*. 2012; 106: 1164—9.
- Dhasmana D. J., Wilson R. Bronchiectasis and autoimmune disease. *Eur. Respir. Mon*. 2011; 52: 192—210.
- Mohd N. N., Mohd-Shahriar M. S., Shahid M. S., et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int. J. Rheum. Dis*. 2009; 12: 136—44.
- Lieberman-Maran L., Orzano I. M., Passero M. A., et al. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: report of four cases and a review of the literature — implications for management with biologic response modifiers. *Semin. Arthritis. Rheum*. 2006; 35: 379—87.
- Zrour S. H., Touzi M., Bejia I., et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine*. 2005; 72: 41—7.
- Allain J., Saraux A., Guedes C., et al. Prevalence of symptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Rheum. Engl. Ed*. 1997; 64: 531—7.
- Despaux J., Toussiro E., Wendling D. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis. Incidence and etiopathogenic aspects. Review of the literature. *Rev. Med. Intern*. 1997; 18: 144—52.
- Despaux J., Manzoni P., Toussiro E., et al. Prospective study of the prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high-resolution computed tomography. *Rev. Rheum. Engl. Ed*. 1998; 65: 453—61.

32. Demoruelle M. K., Weisman M. H., Simonian P. L., et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012; 64(6): 1756—61.
33. Quirke A. M., Perry E., Kelly C., et al. Patients with bronchiectasis, with or without rheumatoid arthritis, have an elevated anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) response. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 71—2.
34. Wilsher M., Voight L., Milne D., et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir. Med.* 2012; 106(10): 1441—6.
35. Swinson D. R., Symmons D., Suresh U., et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Brit. J. Rheumatol.* 1997; 36: 689—91.
36. Loebinger M. R., Wells A. U., Hansell D. M., et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 843—9.
37. De Capitani E. M., Schweller M., Silva C. M., et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) with a classical presentation. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35(9): 942—6.
38. Schreiber J., Koschel D., Kekow J., et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21(3): 168—72.
39. Devouassoux G., Cottin V., Liote' H., et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1053—61.
40. Metafratzi Z. M., Georgiadis A. N., Ioannidou C. V., et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2007; 36: 338—44.
41. Hilton A. M., Doyle L. Immunological abnormalities in bronchiectasis with chronic bronchial suppuration. *Br. J. Dis. Chest.* 1978; 72(3): 207—16.
42. Makrygiannakis D., Hermansson M., Ulfgren A. K., et al. Smoking increases peptidylargininedeiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(10): 1488—92.
43. Fischer A., Solomon J. J., du Bois R. M., et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir. Med.* 2012; 106(7): 1040—7.
44. Catrina A. I., Ytterberg A. J., Reynisdottir G., et al. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10(11): 645—53.
45. Imran M., O'Brien S., Hamblin M., Maz M. Presence and significance of anti-CCP antibody in patients with interstitial lung disease with and without clinically apparent rheumatoid arthritis. *ACR/ARHP Annual Meeting. Boston, Nov. 14—19, 2014. Boston; 2014.*
46. Arleevskaya M. I., Kravtsova O. A., Lemerle J., et al. How rheumatoid arthritis can result from provocation of the immune system by microorganisms and viruses. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1296.
47. Purcell P., Jary H., Perry A., et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiology.* 2014; 14: 130—41.
48. Soroka N. F., Sharuba S. V. Chlamydomphila pneumonia infection in rheumatic diseases. *Zdravo-okhranenie.* 2015; 10: 69—78. (in Russian)
49. Wegner N., Wait R., Sroka A., et al. Peptidylargininedeiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): 2662—72.
50. Abdullah S. N., Farmer E. A., Spargo L., et al. *Porphyromonas gingivalis* peptidylargininedeiminase substrate specificity. *Anaerobe.* 2013; 23: 102—8.
51. Kramer C. D., Genco C. A. Microbiota, immune subversion, and chronic inflammation. *Front. Immunol.* 2017; 8: 255.

Поступила 11.10.17.

А. Д. ТАГАНОВИЧ, А. Г. КАДУШКИН, Н. Д. ТАГАНОВИЧ

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием. Используемая для его лечения терапия способна улучшить состояние пациентов только на короткий период и не может предотвратить его прогрессирование. С целью изыскания новых эффективных лекарственных средств в настоящее время интенсивно изучаются различные звенья патогенеза ХОБЛ в качестве мишеней для воздействия, а именно: сопряженные с заболеванием провоспалительные медиаторы и пути проведения сигнала в клетки. Другие подходы связаны с целевым воздействием на повышенное слизееобразование и легочную гипертензию. Многие исследуемые препараты не дали желаемого эффекта. Однако такие соединения, которые ингибируют CXCR2-рецепторы, митогенактивируемую протеинкиназу/Src-киназу, миристоиллированный обогащенный аланином С киназный субстрат и др., смогли улучшить функциональную способность легких, снизить легочную гипертензию или увеличить чувствительность к глюкокортикоидам, снизить частоту обострений. Некоторые активаторы транскрипции также весьма перспективны в этом направлении. Так, использование агонистов ядерного γ -рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ), розиглитазона и пиоглитазона, приводило к снижению частоты обострений у пациентов с ХОБЛ. В данном обзоре сделана попытка обобщить результаты многочисленных фармацевтических подходов к лечению этого заболевания, с тем чтобы выделить наиболее перспективные из них.

Ключевые слова: ХОБЛ, эмфизема, фосфодиэстераза, хемокины, слизь, лечение.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a widespread disease. Nowadays therapy used for its treatment can improve the patient's condition only for a short period of time and is not able to prevent its progression. In order to find new effective drugs, various links in the COPD pathogenesis are being intensively studied as targets for the effects. Those targets include disease-mediated proinflammatory mediators and ways of signaling into cells. Other approaches are related to the targeted effect on the mucus hypersecretion and pulmonary hypertension. Despite lacking of the desired effect of many drugs studied, others preparations administered to patients or used in experiments were able to improve the functional capacity of the lungs, to reduce the pulmonary hypertension or to increase the sensitivity to glucocorticoids, and to reduce the exacerbation frequency. The latter drugs include compounds that inhibit the CXCR2, the mitogen-activated protein kinase / Src kinase, the myristoylated alanine-rich C kinase substrate, selectins, etc. Some transcription activators are also very promising in this direction. Thus, use of agonists of the nuclear receptor γ activated by the peroxysomal proliferator, of rosiglitazone and pioglitazone led to reducing of the exacerbations frequency in COPD patients. In this review, an attempt is made to summarize the results of numerous pharmaceutical approaches to the disease treatment in order to identify the most promising of them.

Key words: COPD, emphysema, phosphodiesterase, chemokine, mucus, treatment.

HEALTHCARE. 2018; 5: 40—51.

MODERN PHARMACEUTICAL APPROACHES TO TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A. D. Tahanovich, A. H. Kadushkin, N. D. Tahanovich

В настоящее время в мире около 200 млн людей страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В Беларуси показатель смертности от ХОБЛ занимает 1-е место (70%) в структуре общей смертности от болезней органов дыхания и составляет 36,3 на 100 000 населения. По данным исследования ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней.

Хорошо известно, что ХОБЛ трудно поддается лечению, поэтому усилия врачей и исследователей направлены на создание более эффективной терапии этого заболевания. В данном обзоре сделана попытка обобщить уже

имеющиеся и находящиеся в разработке современные подходы к решению этой проблемы, с тем чтобы обозначить наиболее перспективные из них.

ХОБЛ как патологический процесс

ХОБЛ определяют как комплексное и гетерогенное хронически прогрессирующее заболевание воспалительной природы, которое приводит к поражению нижних дыхательных путей и создает препятствие воздушному потоку. Обычно первоначальной причиной его возникновения является вдыхание вредных газов и частиц, в особенности сигаретного дыма [1—3]. В ответ развивается воспалительная реакция, которая сопровождается увеличением

количества нейтрофилов, макрофагов, В-лимфоцитов и CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов. Отмечаются гистопатологические изменения, такие как отек, разрушение альвеол, гладкомышечная гипертрофия и фиброз, ассоциированные с сужением просвета бронхов и повышенным слизистобразованием.

Обострения ХОБЛ

Особенностью ХОБЛ являются периодические обострения, которые ускоряют снижение функции легких и ухудшают общее состояние организма. Риск обострения сопряжен с увеличением концентрации эозинофилов в крови [4]. При обострении ХОБЛ быстро нарастает уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые опосредуют поступление нейтрофилов и продуктов их жизнедеятельности, таких как нейтрофильная эластаза, в дыхательные пути. Поэтому в настоящее время важным направлением в разработке терапевтических подходов к лечению ХОБЛ является снижение частоты обострений [5, 6].

Лечение стабильной ХОБЛ

Обычно пациентам с ХОБЛ рекомендуют бросить курить и использовать ингаляционные бронходилататоры, выбор которых достаточно широк: β_2 -агонисты короткого (SABA) и длительного (LABA) действия; антихолинергические лекарственные средства короткого (SAMA) и длительного (LAMA) действия; комбинации β_2 -агонистов и антихолинергических лекарственных средств. Могут также использоваться ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) и их комбинации с другими препаратами. При обострениях ХОБЛ дополнительно в случае применения системных кортикостероидов перорально назначают метилксантины (теофиллин) и ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) — рофлумиласт.

Рабочая группа международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD) сравнительно недавно предложила различать 4 группы пациентов (А, В, С, D). Согласно ее рекомендациям, отнесение к той или иной группе осуществляется на основании не только данных спирометрии, но и результатов опроса пациента по форме, разработанной Британским медицинским научным советом (так называемый оценочный тест по ХОБЛ). В расчет также принимается частота обострений и госпитализаций [2]. В совокупности эти сведения позво-

ляют прогнозировать неблагоприятное течение заболевания.

Пациентам групп А и С присуща невыраженная симптоматика, в то же время лица из групп А и В имеют относительно низкий риск неблагоприятного течения болезни. Согласно рекомендациям GOLD, пациенты групп А и В получают SABA, LABA, SAMA или LAMA, а пациентам из групп С и D назначают ИГК или ингибитор ФДЭ4 — рофлумиласт.

Длительное наблюдение за пациентами с ХОБЛ показало, что, несмотря на уменьшение выраженности симптоматики и частоты обострений при таком лечении, у них продолжает ухудшаться функция легких [1] и сохраняется высокий уровень смертности. Поэтому чрезвычайно актуальны исследования, итогом которых станет обнаружение маркеров, позволяющих судить об эффективности терапии, проводимой у пациентов с ХОБЛ [3]. Например, было замечено, что более высокий уровень выдыхаемого оксида азота сопряжен с выраженной эозинофильной инфильтрацией и с более высокой чувствительностью к глюкокортикоидам (ГК) [7].

Воспаление при ХОБЛ и устойчивость к ГК

Сигаретный дым, твердое и жидкое топливо и загрязнители атмосферного воздуха вызывают воспалительную реакцию при ХОБЛ. Выдыхаемые раздражители провоцируют развитие окислительного стресса и активацию клеток, участвующих в формировании воспалительного ответа. Большое количество нейтрофилов и макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток инфильтрируют ткани периферических дыхательных путей. Параллельно развивается сужение и облитерация бронхиол [8]. При этом в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ существенно увеличивается концентрация маркеров воспаления, таких как лиганд CD40, эпидермальный фактор роста (ЭФР), мозговой нейротропный фактор, различные белки острой фазы, белки нейтрофилов. Эти молекулы могут выполнять функцию своеобразных мишеней в ходе разработки терапии рассматриваемого заболевания.

Для ХОБЛ характерна устойчивость к действию ГК: даже в высоких дозах они оказались не способны предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания. Гистологический анализ образцов легочной ткани показал, что лечение ГК таких пациентов не сопровождается каким-либо эффективным воздействием на

сужение просвета и истончение стенки дыхательных путей [9].

Противовоспалительное действие ГК опосредованно активацией транскрипции противовоспалительных и уменьшением транскрипции провоспалительных генов [10]. Связывание рецепторов (глюкокортикоидных α -рецепторов — ГКР α) с ГК ведет к перемещению гормонорецепторного комплекса из цитозоля в ядро, где рецептор ацетируется и затем связывается с респонсивными элементами в промоторной зоне гена. Благодаря этому к промотору присоединяются проактиваторы, такие как CREB-связывающий белок. В результате активируется транскрипция, то есть процесс наработки матричной РНК.

Репрессия генов под влиянием ГК протекает с участием гистондеацетилазы-2 (ГДАЦ2) в два этапа [11]. Сначала происходит деацелирование участка ДНК, что облегчает связывание ДНК с провоспалительными факторами транскрипции, такими как ядерный фактор κB (NF- κB). На втором этапе активированный гормональный рецептор стимулирует работу ГДАЦ2 по отщеплению ацетильной группы от гистонов — белков, которые образуют комплекс с ДНК. Тем самым транскрипция прекращается.

Установлено, что альвеолярные макрофаги, другие клетки легких и бронхов пациентов с ХОБЛ обладают более низкой способностью синтезировать ГДАЦ2, чем те же клетки у здоровых людей [12]. С другой стороны, лечение теофиллином усиливает активность ГДАЦ2 в альвеолярных макрофагах, что сопровождается повышением чувствительности этих клеток к ГК [13, 14].

В публикациях можно встретить и другие механизмы резистентности к ГК при ХОБЛ [10]. Один из них связывают с усиленной экспрессией ГКР β , который не обладает стимулирующим влиянием на процесс трансляции. Следует отметить, что предположение это не бесспорно. Кроме того, имеются указания на сниженное образование ГКР α в легких курильщиков без признаков заболевания и пациентов с ХОБЛ [16].

Еще один предполагаемый механизм заключается в модификации ГКР α за счет его фосфорилирования или нитрозилирования [17]. Фосфорилирование может осуществляться вследствие активации р38 митогенактивируе-

мой протеинкиназы (р38 МАПК). Как оказалось, ингибиторы этого фермента, повышают чувствительность к ГК у части пациентов с тяжелой астмой [18].

Преодоление устойчивости к ГК привлекает внимание исследователей в качестве стратегической мишени при создании новых подходов к медикаментозной терапии ХОБЛ. Так, рофлумиласт в экспериментах, проведенных *ex vivo*, увеличивал чувствительность к ГК нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с ХОБЛ [19]. Наряду с этим у тех пациентов, которые получали ингаляционные ГК и рофлумиласт, частота обострений уменьшалась [20]. Последующее наблюдение в течение 1 года показало также, что лечение рофлумиластом снижало частоту обострений у пациентов, которые получали ингаляционные ГК и LABA [6].

Провоспалительные цитокины и хемокины

В крови пациентов с ХОБЛ концентрация провоспалительных цитокинов и хемокинов значительно выше, чем в крови здоровых людей [21]. В настоящее время продолжают исследования мишеней для этих молекул, то есть тех соединений, для которых вышеупомянутые цитокины и хемокины являются лигандами (табл. 1 и 2).

Хемокины имеют большое значение в формировании воспалительной реакции: они привлекают нейтрофилы и другие клетки в зону воспаления. Попытки заблокировать функцию рецептора CXCR2 для IL-8 и других хемокинов у пациентов с ХОБЛ имели успех после применения его антагониста [22]. Различные ингибиторы снижали концентрацию нейтрофилов в плазме крови [23], в то же время блокаторы рецепторов CCR1 и CCR2 не оказывали подобного влияния [24—26].

Экспрессия IL-1 была существенно выше в легких и мокроте пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (без ХОБЛ) [27]. Однако использование в арсенале проводимой терапии моноклональных антител, блокирующих действие IL-1 β (канакинумаб), не принесло желаемого эффекта. В настоящее время исследования в этом направлении продолжают (см. табл. 2).

Цитокин IL-5 продуцируется большей частью эозинофилами, поэтому в типичных случаях ХОБЛ его концентрация в крови низкая. У части пациентов с ХОБЛ количество эозинофилов и уровень IL-5 в крови и воздухоносных путях

Таблица 1

Результаты исследования эффективности лекарственных средств, ингибирующих функциональную способность хемокиновых рецепторов при ХОБЛ

Рецептор	Роль в развитии ХОБЛ	Лекарственное средство	Клинический эффект	Источник
CCR1	Рецептор CCL3 (MIP-1 α). Может связывать CCL5 и CCL7, являющиеся хемоаттрактантами для клеток воспаления	AZD4818	Через 4 нед после приема состояние пациентов с ХОБЛ существенно не улучшилось	24
CCR2	Рецептор CCL2 (MCP-1), который мобилизует клетки воспаления в легкие при ХОБЛ. Усиливает синтез муцинов MUC5AC и MUC5B	AZD2423	Курс — 28 сут. После окончания ДСПКРИ статистический анализ не проводили	25, 26
CXCR2 (IL-8RB)	Активируется CXCL8 (IL-8), который служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, его концентрация повышена при ХОБЛ	Навариксин (МК-7123) AZD5069	Курс — 6 мес. ДСПКРИ продемонстрировало существенное повышение ОФВ1. Курс — 4 нед. ДСПКРИ у пациентов с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ показало снижение в крови количества нейтрофилов	22, 23

Примечание. ДСПКРИ — двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование; IL-8 — интерлейкин-8; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с.

повышены, что обычно связано с риском обострения заболевания [4, 28]. В настоящее время известно о попытках использования двух видов моноклональных антител к IL-5 для снижения частоты обострений у пациентов с ХОБЛ: в одном случае попытка оказалась безуспешной, а результаты второй попытки не опубликованы (см. табл. 2).

Каноническим маркером Т-хелперных лимфоцитов 17 (Th17) является IL-17A. Установлено, что уровень IL-17A в легких пациентов с ХОБЛ коррелировал со снижением функциональной способности легких. Его высокую концентрацию определяли у пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания [29]. В другом исследовании наблюдали увеличение количества CD4⁺ IL-17⁺ в стенке альвеол и нижних воздухопроводящих путей, причем имелась положительная коррелятивная связь между количеством этих клеток в воздухоносных путях и ограничением воздушного потока [30]. Косвенно эти находки подтверждают данные, согласно которым клетки Th17 присутствовали в легких здоровых людей, а IL-17A стимулировал секрецию макрофагами легких металлопротеиназы-12, способной расщеплять эластин [31]. Приводятся сведения о том, что количество IL-17A также увеличивается в мокроте пациентов с обострением ХОБЛ, вызван-

ным инфицированием *Haemophilus influenza*, но не с обострениями, обусловленными другой инфекцией [32].

В то же время другие исследователи не обнаружили подобных различий. Более того, соотношение регуляторных Т-клеток и IL-17 в крови пациентов с ХОБЛ существенно не различалось в период обострения и без него. Однако обострениям сопутствовала повышенная концентрация трансформирующего фактора роста β [33]. С. М. Freeman и соавт. описали случай, когда в мокроте и сыворотке крови пациентов с ХОБЛ также не удалось определить IL-17 как в период обострений, так и в период ремиссии [34]. В другом исследовании обнаружено, что в мокроте пациентов с тяжелым течением ХОБЛ содержание IL-8 было выше, а уровень IL-17 — в 4,8 раза ниже, чем у пациентов с легким течением ХОБЛ и у здоровых людей. Т-клетки многих пациентов с ХОБЛ продуцировали меньше IL-17A и IL-22 (последний также является маркерным цитокином Th17-клеток), чем те же клетки у здоровых курящих людей [35]. Такие противоречивые результаты подчеркивают неопределенность роли IL-17 при ХОБЛ. Тем не менее в настоящее время предпринимаются попытки использовать модулятор IL-17 для лечения ХОБЛ (см. табл. 2).

При моделировании эмфиземы у трансгенных мышей наблюдали повышенную

Сведения о проведении антицитокиновой терапии при ХОБЛ

Цитокин	Роль в развитии ХОБЛ	Лекарственное средство	Клинический эффект	Источник
IL-1	Оказывает провоспалительное действие. Концентрация увеличена при стабильном течении ХОБЛ и еще больше — в период обострения	Канакинумаб, человеческие моноклональные антитела к IL-1 β	Курс — 45 нед. Статистический анализ изменений функции легких отсутствует	27
IL-5	Опосредует созревание эозинофилов и их мобилизацию к месту воспаления. Количество эозинофилов иногда увеличивается при обострении	Меполизумаб (моноклональные антитела к IL-5) Бенрализумаб (MEDI-563); моноклональные антитела к IL-5R α	Курс — 25—52 нед. Использовался в качестве дополнительного средства в ДСПКРИ. Нацелен на снижение частоты обострений. Исследование завершено, но результаты неизвестны. Курс — 56 нед. Применялся у пациентов с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ. Эффективность не обнаружена. Продолжается изучение влияния на частоту обострений	4, 28
IL-13	Концентрация в плазме крови, но не в мокроте имеет отрицательную коррелятивную связь с ОФВ1 при ХОБЛ. Способствует гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи	Лебрикизумаб, человеческие моноклональные антитела к IL-13	Курс — 24 нед. Сопровождался снижением частоты обострений ХОБЛ и улучшением функции легких	61
IL-17A	Обнаружено снижение концентрации в мокроте пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Выявлена корреляция количества CD4+ Th17 со степенью ограничения воздушного потока	CNT06785	Курс — 12 нед. Исследование проводилось у пациентов с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ. Результаты пока не опубликованы	21, 30
ФНО	Обнаружена повышенная концентрация в мокроте и сыворотке крови пациентов с ХОБЛ. Приводит к возникновению воспалительной реакции	Инфликсимаб Этанерсепт	Курс — 6 мес. Отсутствует клинический эффект. Токсичен: увеличивает вероятность развития пневмонии и злокачественных новообразований. Курс — 90 сут. Эффективность лечения обострений не имела преимуществ по сравнению с преднизолоном	62, 63

экспрессию IL-18, на основании чего высказано предположение, что именно этот цитокин является одним из основных регуляторов патологии легких при ХОБЛ [36, 37]. В I фазе клинических испытаний по использованию антител к нему у пациентов с ХОБЛ показано отсутствие существенных нежелательных реакций. Однако исследования в этом направлении только начались.

Многообразную роль в воспалении легочной ткани при ХОБЛ играет α -фактор некроза опу-

холи (α -ФНО). Его концентрация, как и концентрация γ -интерферона, в Т-клетках бронхов у пациентов с ХОБЛ (GOLD II—III) имела сильную отрицательную коррелятивную связь с ОФВ1 [38]. Однако лечение инфликсимабом не привело к увеличению ОФВ1, ослаблению одышки или уменьшению количества обострений, даже наоборот — отмечено более тяжелое течение заболевания (с развитием пневмонии) и большая подверженность злокачественным новообразованиям (см. табл. 2).

Аналогичные результаты получены при лечении ХОБЛ этанерсептом (препаратом белка, обладающим способностью связывать α -ФНО): у пациентов с ХОБЛ в период ее обострения результаты оказались не лучше полученных при применении преднизона, а у пациентов с эозинофилией — даже хуже (см. табл. 2).

Таким образом, повышенная концентрация какого-либо цитокина или хемокина в период обострения или стабильного течения ХОБЛ не свидетельствует об эффективности использования его специфического ингибитора у данных пациентов.

Сигнальные молекулы

Многочисленные сигнальные молекулы принимают непосредственное участие в регуляции воспаления и структурно-функциональной перестройке воздухопроводящих путей. Поэтому для исследователей они являются потенциальной мишенью при проведении лекарственной терапии ХОБЛ. В настоящее время изучается использование с этой целью ингибиторов р38 МАПК и других связанных с проведением сигнала в клетку киназ, фосфатидилинозитол-3-киназы δ , лейкотриена B_4 , селектинов и вазоактивного интестинального пептида (табл. 3).

Однако при ингаляционном введении ингибиторов близкого к МАПК спектра киназ (р38 α + семейство протоонкогенных тирозинкиназ Src) получены обнадеживающие результаты у пациентов с ХОБЛ: увеличивался ОФВ1 и снижались концентрация IL-1 β (на 90% при дозе 800 мкг) и уровень экспрессии CXCL8 (на 73%) [39]. Правда, в опубликованном позже сообщении указывается, что при использовании этого ингибитора у 200 пациентов с ХОБЛ (половина из них получали плацебо, другая половина — дозу 400 мкг) отсутствовало благоприятное влияние на функцию легких или на уровень провоспалительных цитокинов в крови [40].

Подобно глюкокортикоидному, ядерный γ -рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (PPAR γ), обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием (табл. 4). Отмечается снижение уровня экспрессии NF- κ B и других факторов транскрипции. Оказалось, что продукции PPAR γ в ткани легких и бронхиальном эпителии пациентов с ХОБЛ значительно меньше, чем у здоровых некурящих людей [42]. Обработка клеток бронхиального эпителия, выделенных у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей, агонистами PPAR γ ,

такими как 10-нитроолеиновая кислота (предполагаемый эндогенный лиганд) или розиглитазон из группы тиазолидиндионов, в эксперименте *in vitro* блокировала индуцированную сигаретным дымом продукцию цитокинов, хемокинов и АФК и препятствовала снижению уровня ГДАЦ2 [42]. Розиглитазон дозозависимо ингибировал индуцированную липополисахаридом продукцию альвеолярными макрофагами α -ФНО и CCL5 у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ. Это лекарственное средство, как и пиоглитазон, снижало интенсивность воспаления легочной ткани у мышей, которых затравливали сигаретным дымом [43].

Кроме того, образование PPAR γ снижено в дендритных клетках легких у курильщиков с эмфиземой. Активность агониста данного рецептора также была снижена в плазме крови этих пациентов. Продемонстрировано, что введение в организм животных циглитазона из группы тиазолидиндионов способствовало ослаблению эмфизематозных изменений легких [44]. Ретроспективное эпидемиологическое обследование пациентов с сочетанной патологией — диабетом и ХОБЛ — показало, что розиглитазон снижал у них риск обострения ХОБЛ [45]. Вышеизложенное свидетельствует о перспективности проведения дальнейших исследований агонистов PPAR γ у пациентов с ХОБЛ и признаками развивающейся эмфиземы.

По разным данным, у 20—91% пациентов с ХОБЛ встречается прогрессирующая легочная гипертензия [46]. Путь проведения сигнала с участием эндотелина имеет отношение к развитию сосудистых изменений, а включение в схему лечения антагониста эндотелина — бозентана способствовало снижению интенсивности легочной гипертензии в течение 18 нед. Это особенно было заметно у пациентов с GOLD III—IV. В то же время у пациентов, получавших плацебо, легочная гипертензия усугублялась [47], а у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертензии бозентан усугублял гипоксемию [48].

Хорошо известно, что статины обладают противовоспалительными свойствами. Однако включение в схему лечения пациентов с ХОБЛ и высокой вероятностью обострения заболевания симвастатина (40 мг/сут) не привело к увеличению интервала между обострениями и уменьшению количества последующих обострений [49]. В то же время розувастатин (курс

Использование ингибиторов провоспалительных сигнальных путей для лечения ХОБЛ

Медиатор	Роль в патогенезе	Препарат	Клинический эффект	Источник
p38 МАПК	Высокая активность в легких стимулирует провоспалительный ответ в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах	Акумапимод Дильмапимод Лозмапимод РН-797804 GSK-610677 AZD-7624	Активно изучается, но результаты II фазы клинических испытаний отсутствуют. Существенно снижал продукцию α -ФНО при ХОБЛ, однако его дальнейшее исследование прекращено. Не влиял на функцию легких, исследование прекратилось. Курс — 6 нед. Заметно улучшал функцию легких и снижал одышку при умеренной и тяжелой ХОБЛ в ходе ДСПКРИ, но исследование прекращено. Исследование прервано. Сведения о результатах отсутствуют	39, 64—67
Ингибиторы близкого к МАПК спектра киназ	Киназы p38 α и семейства Src вовлекаются в образование провоспалительных цитокинов макрофагами, гладкомышечными клетками и эпителием воздухоносных путей. Сигаретный дым активирует c-Src и приводит к развитию воспаления в воздухопроводящих путях и деструкции легочной ткани	RW568	При ингаляционном введении в течение 14 сут увеличивался ОФВ1 и снижались содержание малонового диальдегида в мокроте и активность миелопероксидазы в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ	39
5-липоксигеназа	Участвует в синтезе лейкотриенов	Ингибитор 5-липоксигеназы (зипейтон) использовался для лечения астмы	Курс — 14 сут. Снижался уровень лейкотриена E ₄ в моче пациентов с обострением ХОБЛ, но не снижались длительность пребывания в стационаре и количество случаев безуспешного лечения	68
Селектины	Вовлечены в миграцию лимфоцитов из крови в окружающие ткани. Уровень их экспрессии в ткани легких пациентов с ХОБЛ высокий	Бимосиамос	При ингаляции в течение 28 сут уменьшалась интенсивность воспалительного процесса. Существенно снижалось количество макрофагов и концентрация хемокина CXCL8 (IL-8) в мокроте пациентов с ХОБЛ	41

лечения — 12 нед) улучшал функцию сосудистого эндотелия, но только в подгруппе пациентов, у которых уровень циркулирующего С-реактивного белка был выше медианного, и не влиял на эту функцию в общей группе пациентов с ХОБЛ [50]. В этом же исследовании влия-

ние статинов на функциональные параметры легких не обнаружено.

Окислительный стресс и антиоксиданты

Считается, что наибольший вклад в патфизиологию ХОБЛ вносят оксиданты — вещества, обладающие выраженной способностью

Таблица 4

Использование различных модуляторов воспаления при ХОБЛ

Медиатор	Роль при ХОБЛ	Лекарственное средство	Клинический эффект	Источник
PPAR γ	Оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие. Сигаретный дым снижает уровень экспрессии, который также снижен при ХОБЛ	Тиазолидиндионы: росиглитазон и пиоглитазон	Ретроспективное когортное исследование пациентов с диабетом и ХОБЛ показало уменьшение числа обострений ХОБЛ	42, 45
Эндотелин	Вазоконстриктор, отвечает за развитие легочной гипертензии при ХОБЛ	Бозентан — антагонист рецептора эндотелина	Курс — 18 мес. Приостанавливает прогрессирование легочной гипертензии и улучшает состояние большинства пациентов, в особенности с GOLD III—IV	46, 47
Статины	Противовоспалительное действие, не связанное со снижением холестерина	Симвастатин Розувастатин	Данные об эффективности противоречивы. Результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о снижении частоты обострений, госпитализаций и смертности при ХОБЛ. Курс — 12 нед. Приводит к уменьшению концентрации биомаркеров системного воспаления и улучшению функции эндотелия	49, 50

участвовать в окислении различных соединений. В легких они формируются как воспалительный ответ клеток на вдыхаемые загрязнители атмосферного воздуха. Продукция АФК и АФА сопровождается снижением образования антиоксидантного фактора транскрипции *Nrf2* (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Кроме того, АФК активируют такие провоспалительные факторы регуляции транскрипции, как активаторный белок 1 (AP-1) и NF- κ B, которые, в свою очередь, стимулируют образование белков и медиаторов, участвующих в воспалительной реакции.

Из-за избытка АФК у пациентов с ХОБЛ повреждается эпителий воздухоносных путей и инактивируются антипротеазы, которые препятствуют развитию эмфиземы. Поэтому лекарственные средства, способные активировать *Nrf2*, могут повысить эффективность лечения пациентов с ХОБЛ [52], у которых содержание данного фактора снижено [60].

Регуляторное воздействие *Nrf2* на образование антиоксидантных ферментов ограничивает специальный белок Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1). Он удерживает *Nrf2* в цитоплазме и в норме способствует его убиквитинированию с последующим разрушением в про-

теасомах. «Удерживающая» способность Keap1 зависит от множества остатков аминокислоты цистеина в составе молекулы этого белка. Если их заблокировать, *Nrf2* не сможет соединиться с Keap1. Свободный *Nrf2* приобретает способность проникать в ядро и стимулировать синтез различных антиоксидантных ферментов и белков, опосредующих конъюгацию ксенобиотиков. Тем самым создается препятствие для развития окислительного стресса [53]. Подобный механизм служит серьезным основанием для терапевтического воздействия на систему *Nrf2* — Keap1 при ХОБЛ и других заболеваниях, сопровождающихся воспалением.

Сравнительно недавно появились сообщения о том, что природное соединение сулфорафан активировал *Nrf2* в альвеолярных макрофагах, выделенных у пациентов с ХОБЛ, а также способствовал денитрозилированию ГДАЦ2, восстановлению чувствительности к ГК дексаметазону с помощью глутатионзависимого механизма [15]. Однако эти данные не нашли подтверждения в работе R. A. Wise и соавт.: 89 пациентов с ХОБЛ получали сулфорафан в двух дозах, но спустя 4 нед не было обнаружено влияния препарата ни на уровень экспрессии *Nrf2*,

ни на показатели окислительного стресса, ни на выраженность воспаления, ни на функциональную способность легких [54].

Эрдостеин и N-ацетилцистеин разрушают АФК благодаря своим тиольным группам, а также обладают муколитической активностью (табл. 5). При использовании эрдостеина в высокой дозе (900 мг/сут) увеличивалось действие сальбутамола на ОФВ1. Длительный прием препарата снижал частоту обострений и улуч-

шал качество жизни пациентов [55, 56]. Есть сведения, что высокие дозы N-ацетилцистеина (менее 600 мг/сут) снижали частоту обострений ХОБЛ [5, 57].

Гиперсекреция слизи

Чтобы устранить повышенную выработку слизи, необходимо ее замедлить или заблокировать ее чрезмерное образование. Гелеобразный слой на нормальной слизистой воздухоносных путей формируют различные муцины.

Таблица 5

Использование модуляторов обструкции воздухоносных путей, опосредованной гиперпродукцией слизи, у пациентов с ХОБЛ

Медиатор, молекулярные механизмы	Роль в патогенезе ХОБЛ	Лекарственный препарат	Клинический эффект	Источник
Рецептор ЭФР	Регулирует запасы муцина в эпителии воздухоносных путей, значительно увеличенных при ХОБЛ	BIBW 2948 (ингибирует ауто-фосфорилирование рецептора ЭФР)	Ингаляционное введение в течение 4 нед. Уменьшалась интернализация рецептора, но не снижались запасы муцина в клетках. При использовании высоких доз препарата, к 5-му введению заметно снижался ОФВ1, к 7-му он возвращался к исходному уровню	69
Миристоилированный субстрат обогащенной аланином С киназы (MARCKS)	Опосредует перемещение гранул с муцином к апикальной поверхности клетки при экзоцитозе	BIO-11006	Ингаляционное введение в течение 21 сут. Улучшалась функциональная способность легких и уменьшалась секреция слизи	59, 70
Эпителиальный канал для натрия	Поддерживает гидратацию слизи, участвует в движении ресничек и выведении слизи	GS-5737; соединение А	Доклиническое исследование соединения А показало его способность усиливать движение ресничек, удалять слизь и поддерживать гидратацию воздухоносных путей	71
Противовоспалительное и муколитическое действие	Воспаление, окислительный стресс и гиперсекреция слизи характерны для ХОБЛ	N-ацетилцистеин (АЦЦ)	При использовании дозы 600 мг уменьшалось количество обострений у пациентов с ХОБЛ (GOLD II—III). Другие исследования содержат противоречивые данные	5, 57, 72
Муколитическое, противовоспалительное, антиоксидантное действие, способствующее действию антибиотиков	То же	Эрдостеин	Через 4 нед после введения в плазме крови существенно снижался уровень оксидантов и увеличивалась вероятность нормализации ОФВ1 под влиянием сальбутамола. При введении в течение 7—10 сут снижалась длительность обострений. При длительном лечении стабильной ХОБЛ уменьшалась частота обострений и улучшалось качество жизни	55, 56

При этом на секрецию слизи влияют продукты жизнедеятельности бактерий, цитокины, холиномиметики, эластаза, матриксные металлопротеиназы, активированный рецептор ЭФР [58]. Известно, что сигаретный дым стимулирует сигнальные пути в клетках, опосредованные указанным фактором роста и еще одним цитокином, получившим название «индуцируемый гипоксией фактор-1» (HIF-1), что приводит к гиперплазии бокаловидных клеток, продуцирующих муцин. После образования муцины подвергаются гликозилированию и упаковываются в муциновые гранулы, которые посредством специального белка MARCKS перемещаются к апикальной мембране бокаловидных клеток для последующего экзоцитоза и секреции [59]. Попытки повлиять на эти механизмы при ХОБЛ с целью устранения гиперсекреции слизи пока не принесли желаемых результатов.

Таким образом, данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о том, что ведется интенсивный поиск перспективных подходов к медикаментозной терапии ХОБЛ, который направлен на выявление способов влияния на тонкие молекулярные механизмы развития этого патологического процесса. Большинство из них лежат в области лиганд-белковых взаимодействий, опосредующих проведение сигнала до завершающего этапа — образования участников воспалительного ответа. В настоящее время только некоторые лекарственные средства продемонстрировали свою эффективность у определенных категорий пациентов с ХОБЛ. Более высокой она была при длительном приеме препарата (менее 3 мес), введенного путем ингаляции. К некоторым из них чувствительны все пациенты с ХОБЛ [23, 41, 47, 55, 60]. Нередко эффект заметен не на уровне клинического улучшения состояния, а в результате оценки биомаркеров. Имела значение и анализируемая группа пациентов: курящие или бывшие курящие [27, 60], наличие хронического бронхита или эмфиземы [51, 60], с определенной тяжестью заболевания [47] или изначальным (до лечения) отклонением соответствующих биомаркеров [50]. Все это подчеркивает перспективность индивидуального подхода в разрабатываемой медикаментозной терапии, направленной на лечение определенных пациентов с ХОБЛ, для которых она была бы наиболее успешной.

Контактная информация:

Таганович Анатолий Дмитриевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии. Белорусский государственный медицинский университет. 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. +375 17 277-26-07.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Д. Т., А. Г. К., Н. Д. Т. Сбор и обработка материала: А. Д. Т., А. Г. К., Н. Д. Т.

Написание текста: А. Д. Т., А. Г. К., Н. Д. Т.

Редактирование текста: А. Д. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Barnes P. J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12(7): 543—59.
2. Vestbo J., Hurd S. S., Agustí A. G., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(4): 347—65.
3. Woodruff P. G., Agustí A., Roche N., Singh D. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015; 385(9979): 1789—98.
4. Vedel-Krogh S., Nielsen S. F., Lange P., Vestbo J. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *The Copenhagen General Population Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193(9): 965—74.
5. Tse H. N., Raiteri L., Wong K. Y., Ng L. Y. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014; 146(3): 611—23.
6. Martinez F. J., Calverley P. M., Goehring U. M., Brose M. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9971): 857—66.
7. Brightling C. E., Monteiro W., Ward R., et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356(9240): 1480—5.
8. McDonough J. E., Yuan R., Suzuki M., et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(17): 1567—75.
9. Hogg J. C., Chu F. S., Tan W. C., et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(5): 454—9.
10. Barnes P. J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 120(2-3): 76—85.
11. Barnes P. J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3): 636—45.
12. Barnes P. J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451—64.
13. Cosío B. G., Tsaprouni L., Ito K., Jazrawi E. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J. Exp. Med.* 2004; 200(5): 689—95.
14. Suzuki M., Betsuyaku T., Ito Y., et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39(6): 673—82.

15. Malhotra D., Thimmulappa R. K., Mercado N., et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticosteroid sensitivity in macrophages from COPD patients. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(11): 4289—302.
16. Marwick J. A., Caramori G., Stevenson C. S., et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced air way inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(7): 542—8.
17. Boardman C., Chachi L., Gavrilu A., et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29(2): 129—43.
18. Mercado N., Hakim A., Kobayashi Y., et al. Restoration of corticosteroid sensitivity by p38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41582.
19. Milara J., Lluich J., Almudever P., Freire J. Roflumilast N-oxide reverses corticosteroid resistance in neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(2): 314—22.
20. Rennard S. I., Calverley P. M., Goehring U. M., Bredenkroter D. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast — the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
21. Caramori G., Adcock I. M., Di Stefano A., Chung K. F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 397—412.
22. Rennard S. I., Dale D. C., Donohue J. F., et al. CXCR2 antagonist MK-7123. A phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(9): 1001—11.
23. Kirsten A. M., Forster K., Radeckzy E., et al. The safety and tolerability of oral AZD5069, a selective CXCR2 antagonist, in patients with moderate-to-severe COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 36—41.
24. Kerstjens H. A., Bjermer L., Eriksson L., Dahlstrom K. Tolerability and efficacy of inhaled AZD4818, a CCR1 antagonist, in moderate to severe COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104(9): 1297—303.
25. Bai J., Song H., Cai C., Zhang M. The association of monocyte chemoattractant protein-1 and CC chemokine receptor 2 gene variants with chronic obstructive pulmonary disease. *DNA Cell Biol.* 2012; 31(6): 1058—63.
26. Monzon M. E., Forteza R. M., Casalino-Matsuda S. M. MCP-1/CCR2B-dependent loop upregulates MUC5AC and MUC5B in human airway epithelium. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 300(2): L204—15.
27. Botelho F. M., Bauer C. M., Finch D., et al. IL-1alpha/IL-1R1 expression in chronic obstructive pulmonary disease and mechanistic relevance to smoke-induced neutrophilia in mice. *PLoS One.* 2011; 6(12): e28457.
28. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 16(2): 186—200.
29. Roos A. B., Sanden C., Mori M., et al. IL-17A is elevated in end-stage chronic obstructive pulmonary disease and contributes to cigarette smoke-induced lymphoid neogenesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(11): 1232—41.
30. Zhang J., Chu S., Zhong X., et al. Increased expression of CD4+ IL-17+ cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 15(1): 58—66.
31. Shan M., Cheng H. F., Song L. Z., et al. Lung myeloid dendritic cells coordinately induce TH1 and TH17 responses in human emphysema. *Sci. Transl. Med.* 2009; 1(4): 4ra10.
32. Roos A. B., Sethi S., Nikota J., et al. IL-17A and the promotion of neutrophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(4): 428—37.
33. Jin Y., Wan Y., Chen G., et al. Treg/IL-17 ratio and Treg differentiation in patients with COPD. *PLoS One.* 2014; 9(10): e111044.
34. Freeman C. M., Martinez C. H., Todt J. C., et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood. *Respir. Res.* 2015; 16: 94.
35. Freeman C. M., McCubrey A. L., Crudginton S., et al. Basal gene expression by lung CD4+ T cells in chronic obstructive pulmonary disease identifies independent molecular correlates of airflow obstruction and emphysema extent. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96421.
36. Kang M. J., Choi J. M., Kim B. H., et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN-gamma, IL-17A, and IL-13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(11): 1205—17.
37. Nakajima T., Owen C. Interleukin-18: the master regulator driving destructive and remodeling processes in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(11): 1137—9.
38. Hodge G., Reynolds P. N., Holmes M., Hodge S. Differential expression of pro-inflammatory cytokines in intra-epithelial T cells between trachea and bronchi distinguishes severity of COPD. *Cytokine.* 2012; 60(3): 843—8.
39. Norman P. Investigational p38 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2015; 24(3): 383—92.
40. Robinson C., Xia K., Russell P., et al. A 12 week, randomized, double-blind, placebo controlled study of the efficacy of RV568 (JNJ49095397), a narrow spectrum kinase inhibitor, in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: a6843.
41. Watz H., Bock D., Meyer M., et al. Inhaled pan-selectin antagonist bimo-siamose attenuates airway inflammation in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26(2): 265—70.
42. Lakshmi S. P., Reddy A. T., Zhang Y., et al. Down-regulated peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in lung epithelial cells promotes a PPARgamma agonist-reversible proinflammatory phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Biol. Chem.* 2014; 289(10): 6383—93.
43. Lea S., Plumb J., Metcalfe H., et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands on in vitro and in vivo models of COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 409—20.
44. Shan M., You R., Yuan X., et al. Agonistic induction of PPARgamma reverses cigarette smoke-induced emphysema. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(3): 1371—81.
45. Rinne S. T., Liu C. F., Feemster L. C., et al. Thiazolidinediones are associated with a reduced risk of COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1591—7.
46. Shujaat A., Bajwa A. A., Cury J. D. Pulmonary hypertension secondary to COPD. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 16p.

47. Valerio G., Bracciale P., Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3(1): 15—21.
48. Stolz D., Rasch H., Linka A., et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(3): 619—28.
49. Criner G. J., Connett J. E., Aaron S. D., et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(23): 2201—10.
50. Neukamm A., Hoiseith A. D., Einvik G., et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J. Intern. Med.* 2015; 278(1): 59—67.
51. Mulhall A. M., Droege C. A., Ernst N. E., et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2015; 24(12): 1597—611.
52. Bernardo I., Bozinovski S., Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol. Ther.* 2015; 155: 60—79.
53. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front. Chem.* 2015; 3: 4.
54. Wise R. A., Holbrook J. T., Criner G., et al. Lack of effect of oral sulforaphane administration on Nrf2 expression in COPD: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0163716.
55. Dal Negro R. W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 33: 47—51.
56. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5(3): 333—43.
57. Tse H. N., Raiteri L., Wong K. Y., et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144(1): 106—18.
58. Rubin B. K., Priftis K. N., Schmidt H. J., Henke M. O. Secretory hyperresponsiveness and pulmonary mucus hypersecretion. *Chest.* 2014; 146(2): 496—507.
59. Curran D. R., Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42(3): 268—75.
60. Rennard S. I., Sun S. X., Tourkodimitris S., et al. Roflumilast and dyspnea in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis of four clinical trials. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 657—73.
61. Grubek-Jaworska H., Paplinska M., Hermanowicz-Salamon J., et al. IL-6 and IL-13 in induced sputum of COPD and asthma patients: correlation with respiratory tests. *Respiration.* 2012; 84(2): 101—7.
62. Rennard S. I., Flavin S. K., Agarwal P. K., et al. Long-term safety study of infliximab in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2013; 107(3): 424—32.
63. Aaron S. D., Vandemheen K. L., Maltais F., et al. TNFalpha antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax.* 2013; 68(2): 142—8.
64. Betts J. C., Mayer R. J., Tal-Singer R., et al. Gene expression changes caused by the p38 MAPK inhibitor dilmapirod in COPD patients: analysis of blood and sputum samples from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015; 3(1): e00094.
65. MacNee W., Allan R. J., Jones I., et al. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Thorax.* 2013; 68(8): 738—45.
66. Singh D., Smyth L., Borrill Z., Sweeney L. A randomized, placebo-controlled study of the effects of the p38 MAPK inhibitor SB-681323 on blood biomarkers of inflammation in COPD patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50(1): 94—100.
67. Watz H., Barnacle H., Hartley B. F., Chan R. Efficacy and safety of the p38 MAPK inhibitor losmapimod for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2014; 2(1): 63—72.
68. Woodruff P. G., Albert R. K., Bailey W. C., et al. Randomized trial of zileuton for treatment of COPD exacerbations requiring hospitalization. *COPD.* 2011; 8(1): 21—9.
69. Woodruff P. G., Wolff M., Hohlfeld J. M., et al. Safety and efficacy of an inhaled epidermal growth factor receptor inhibitor (BIBW 2948 BS) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(5): 438—45.
70. Ha E. V., Rogers D. F. Novel therapies to inhibit mucus synthesis and secretion in airway hypersecretory diseases. *Pharmacology.* 2016; 97(1-2): 84—100.
71. Astrand A. B., Hemmerling M., Root J., et al. Linking increased airway hydration, ciliary beating, and mucociliary clearance through ENaC inhibition. *Am. J. Physiol. Lun. Cell Mol. Physiol.* 2015; 308(1): L22—32.
72. Ayfer Aytumur Z., Baysak A., Ozdemir O., Kose T. N-acetylcysteine in patients with COPD exacerbations associated with increased sputum. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015; 127(7—8): 256—61.

Поступила 14.11.17.



¹Ж. В. КОЛЯДИЧ, ¹Н. Л. ЗАЙКИНА, ¹Г. В. ГУДНЫЙ, ¹О. А. КОРНЕЛЮК,
¹А. В. МАЙМУР, ¹И. Ю. ЧУРИЛО, ²В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

¹РНПЦ оториноларингологии, Минск, Беларусь,
²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить особенности контроля витальных функций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) различной степени тяжести в процессе мониторинга параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) для выбора персонализированного комплекса лечебных мероприятий в соответствии с функциональным состоянием организма каждого конкретного пациента.

Материал и методы. Регистрацию параметров ВСР выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Интекард», «Бриз-ХР» (ИМО «Интекард», Беларусь) у 29 мужчин и 7 женщин в возрасте 26—60 лет с верифицированным диагнозом СОАС различной степени тяжести в течение 5 мин в дневное время в состоянии бодрствования. Для анализа результатов использовали геометрические и частотные методы исследования. Полученные данные подвергали статистической обработке с применением программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения групп использовали двухвыборочный критерий Колмогорова — Смирнова и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров ВСР при применении геометрического метода исследования у пациентов с СОАС: по мере увеличения степени тяжести заболевания суммарная мощность всех циклических компонент, ответственных за ВСР, снижается в 3 раза, ослабляется мощность парасимпатического контура в 2 раза и возрастает активность симпатoadренального звена в 2 раза, что сопровождается увеличением значения стресс-индекса в 3 раза. С помощью спектрального анализа выявлено статистически значимое снижение абсолютных значений парасимпатического звена на 50—75% ($p < 0,05$) и симпатического — на 60—75% ($p < 0,05$).

Заключение. С увеличением степени тяжести СОАС установлено статистически значимое снижение абсолютных значений парасимпатического и симпатического контуров. Обнаружилась тенденция к смещению симптовагусного баланса в сторону симпатикотонии по мере прогрессирования СОАС. Эффективность лечебных мероприятий у таких пациентов целесообразно контролировать с помощью параметров ВСР.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система.

Objective. To determine peculiarities of the vital functions control in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) of different severities while monitoring the heart rate variability parameters for choosing a personalized complex of treatment measures according to the functional state of every specific patient's organism.

Materials and methods. The heart rate variability characteristics had been registered using the Intecard and Briz-HR (Intecard EMS, Belarus) hard- and software in 29 men and 7 women aged 26—60 with verified obstructive sleep apnea syndrome of various severities for 5 minutes in the daytime when they were in the waking state. The geometrical and frequency methods were studied. The data obtained were processed statistically (two-sample criterion of Kolmogorov—Smirnov and Spearman's rank correlation). The value $P < 0.05$ was accepted as the statistically reliable limit.

Results. Statistically significant ($P < 0.05$) change of the geometrical method parameters of the heart rate variability was found in the OSAS patients. The total capacity of the autonomous nervous system decreased up to 3 times, the parasympathetic contour capacity — up to 2 times as well as activity of the sympathoadrenal part increased up to 2 times, and the stress-index — up to 3 times along with the disease severity increase. The spectral analysis revealed statistically significant by 50—75% ($P < 0.05$) and by 60—75% ($P < 0.05$) lowering of the parasympathetic and sympathetic absolute values, respectively.

Conclusion. With the OSAS severity increasing, a statistically significant decrease of the parasympathetic and sympathetic circuits absolute values was identified. A trend to the sympathovagal balance shifting in the direction of sympathicotonia was registered as the OSAS was progressing. It is advisable to control the therapeutic interventions efficacy in such patients using the heart rate variability parameters.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, heart rate variability, autonomous nervous system.

HEALTHCARE. 2018; 5: 52—58.

ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME
Zh. V. Kolyadich, N. L. Zaikina, G. V. Gudny, O. A. Kornelyuk, A. V. Maimur, I. Yu. Churilo, V. A. Kulchitsky

Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) достигает 3—7% у взрослого населения [1]. Среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы СОАС диагностируется у каждого второго и, по мнению зарубежных авторов, увеличивает риск кардиологических осложнений в 3—4 раза [2]. Особенностью развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС является их циркадность — наиболее высокие показатели артериального давления и наибольшая частота нарушений ритма приходятся на ночное время, что приводит к повышенному риску сердечно-сосудистой смертности во сне [3].

Многочисленные остановки дыхания во время сна сопровождаются снижением напряжения кислорода и повышением уровня углекислого газа в крови. Циклическая гипоксемия и гиперкапния способствуют активации медуллярных и сосудистых хеморецепторов, что сопровождается повышением тонуса ретикулярной формации ствола головного мозга и симпатической нервной системы, а также возрастанием двигательной активности пациента [4]. Подобная мобилизация регуляторных механизмов вегетативной и соматической систем организма нетипична для ночного времени и приводит к развитию дисбаланса вегетативной нервной системы. В такой ситуации дизрегуляция циркадных симпатовагусных взаимоотношений ведет к истощению резервов регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также иных функциональных систем организма, что обуславливает увеличение риска развития кардиологических осложнений [5].

Стандартный диагностический алгоритм, направленный на определение степени тяжести СОАС и топическую диагностику периферических механизмов обструкции, оставляет вне поля зрения состояние регуляторных систем, определяющих адаптационный ресурс пациента. В подобной ситуации возрастает риск развития кардиологических осложнений, что затрудняет принятие адекватного решения о взвешенной лечебной тактике и целесообразности проведения хирургического лечения у конкретного пациента.

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) — это исследование, основанное на современных методиках и технологиях оценки функционального состояния организма, в частности состояния различных отделов вегета-

тивной нервной системы [6]. В основе метода лежит количественный анализ RR-интервалов, измеряемых по электрокардиограмме за определенный промежуток времени, построение динамических рядов кардиоинтервалов и их преобразование различными математическими методами с помощью специального программно-аппаратного комплекса [7].

В целом ВСР рассматривают как результат динамического изменения тонуса и соотношения симпатического и парасимпатического контуров вегетативной нервной системы, направленных на создание оптимальных условий функционирования организма и поддержание гомеостаза в сложившихся условиях здоровья или развития патологических процессов, что отражается на колебаниях сердечного ритма [8].

Учитывая наличие при СОАС тяжелой сопутствующей патологии, высокую вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде, с целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания представляется логичным изучение ВСР у пациентов с СОАС.

Цель исследования — определить особенности контроля витальных функций у пациентов с СОАС различной степени тяжести в процессе мониторинга параметров ВСР для выбора персонализированного комплекса лечебных мероприятий в соответствии с функциональным состоянием организма каждого конкретного пациента.

Материал и методы

У 36 пациентов с диагнозом СОАС (G47.3), обратившихся в РНПЦ оториноларингологии, регистрацию параметров ВСР в период с июня 2016 по январь 2017 г. выполняли с помощью программно-технического комплекса — 12-канального цифрового электрокардиографа «Интекард» и программного обеспечения «Бриз-XP» (Беларусь). Регистрацию параметров ВСР осуществляли после получения информированного согласия пациентов. Обследованные разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести СОАС (табл. 1): 1-я группа — пациенты с СОАС легкой степени, возраст $38,0 \pm 12,1$ года; 2-я группа — пациенты с СОАС средней степени, возраст $41,0 \pm 14,6$ года; 3-я группа — пациенты с СОАС тяжелой степени, возраст $47,0 \pm 13,4$ года.

Таблица 1

Структура обследованных лиц по полу

Группа	Количество	Мужчины	Женщины
1-я	12	9 (25%)	3 (8%)
2-я	9	7 (19%)	2 (6%)
3-я	15	13 (36%)	2 (6%)
ИТОГО	36	29 (80%)	7 (20%)

Обследование включало: сбор анамнеза для выявления пациентов с дневными и ночными жалобами, характерными для СОАС, предварительное полисомнографическое обследование, регистрацию параметров ВСП у пациентов с диагнозом СОАС разной степени тяжести.

Для определения параметров ВСП, согласно существующим стандартам [9], использовали 5-минутную (короткую) методику регистрации в дневное время в состоянии бодрствования. Каждую запись анализировали вручную и из исходного ряда интервалов удаляли экстрасистолы и артефакты ЭКГ, искажающие нативный синусовый ритм. Взамен пропущенных отсчетов добавляли интерполированные значения соседних RR-интервалов. Если доля отбракованных сокращений превышала критический порог 20% от их общего числа, пациента исключали из исследования.

В процессе регистрации ВСП соблюдались следующие условия: обследование начиналось не ранее чем через 1,5—2 ч после еды, в изо-

лированном помещении с температурным режимом 20—22°C. Перед началом исследования пациенты проходили адаптацию к окружающим условиям в течение 5—10 мин. Запись ЭКГ проводили в положении лежа на спине, при ровном дыхании [10].

Для оценки показателей ВСП использовали геометрические методы и методы частотного анализа (дискретное преобразование Фурье), интерпретация и референтные значения показателей ВСП представлены в табл. 2.

Статистическую обработку проводили при помощи программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения групп использовали двухвыборочный критерий Колмогорова — Смирнова и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ параметров, полученных с помощью геометрического расчетного метода ВСП в состоянии покоя у пациентов с СОАС, показал отклонение в регуляторных контурах вегетативной нервной системы при легкой степени апноэ (1-я группа) с последующей тенденцией к ухудшению параметров ВСП во 2-й и 3-й группах. Статистически значимых различий в параметрах ВСП у лиц из 2-й группы не выявлено, поэтому в табл. 3 приведены результаты, полученные в 1-й и 3-й группах.

Таблица 2

Физиологическая интерпретация параметров ВСП [11]

Обозначение, размерность	Наименование параметра	Интерпретация	Норма [11] 2011
Параметры геометрических методов			
SDNN, мс	Стандартное отклонение всех интервалов NN	Суммарная мощность всех циклических компонент	69,6±6,8
RMSSD, мс	Квадратный корень из суммы разности последовательных интервалов	Активность парасимпатического отдела регуляции	52,2±4,2
Amo, %	Амплитуда моды	Условный показатель активности симпатического отдела	38,2±5,6
Si, %	Стресс-индекс	Степень преобладания центральных механизмов регуляции над автономными	116,0±26,0
Параметры частотного анализа ВСП			
HF, мс ² /Гц	Абсолютная мощность высокочастотной компоненты спектра	Абсолютный уровень активности парасимпатического отдела регуляции	975,0±203,0
LF, мс ² /Гц	Абсолютная мощность низкочастотной компоненты спектра	Абсолютный уровень активности симпатического отдела регуляции, барорецепторная чувствительность	1170,0±415,0
LF/HF	Симпатовагусный баланс	Отношение активности симпатического отдела к парасимпатическому	1,1±0,1

Таблица 3
Показатели ВСР у пациентов с СОАС

Показатель	Тест Колмогорова — Смирнова		
	1-я группа	3-я группа	p
SDNN, мс	37,3	25,1	<0,05
RMSSD, мс	23,3	14,8	<0,05
Амо, %	56,7	82,2	<0,05
Si, %	158,2	323,8	<0,05

При анализе данных обращает на себя внимание прогрессивное снижение суммарной мощности всех циклических компонент вегетативной нервной системы (SDNN) по мере увеличения степени тяжести заболевания. Начальные этапы патологии СОАС в 1-й группе сопровождались уменьшением SDNN примерно в 1,5 раза и в 2,5—3 раза в 3-й группе по сравнению с нормой, что, по данным Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE), указывает на снижение приспособляемости организма к внешним и внутренним воздействиям и формирование ригидной реакции со стороны сердечной деятельности [12]. Полученные данные представлены на рис. 1.

На фоне снижения значений SDNN отмечалась симпатовагусная дисрегуляция: зарегистрировано умеренное снижение парасимпатических влияний RMSSD, определяющих кардиопротекторные свойства системы вегетативной регуляции, на 40—50% в 1-й и 2-й группах и выраженное угнетение парасимпатического тонуса на 80—90% в 3-й группе (рис. 2). В то же время активность симпатoadреналового звена (Амо) в 1-й и 2-й группах увеличивалось на 30—

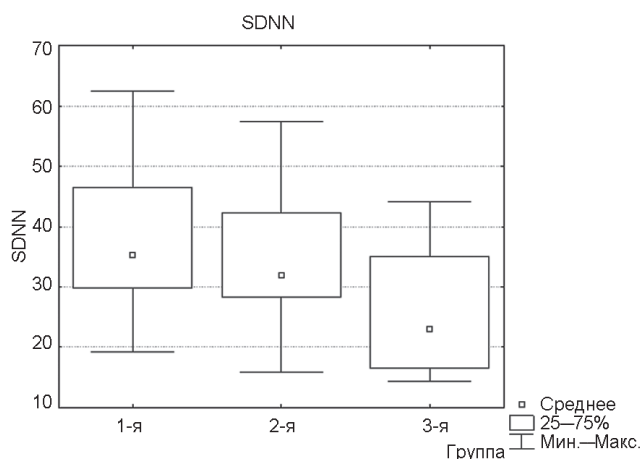


Рис. 1. Изменение суммарной мощности циклических компонент у пациентов с SDNN

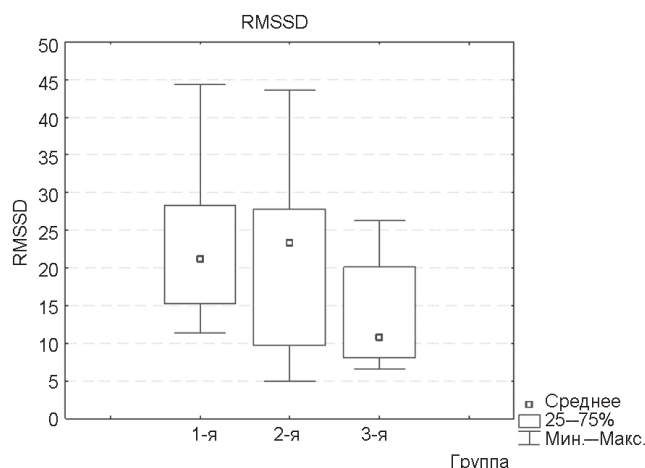


Рис. 2. Изменение мощности парасимпатического контура у пациентов 1—3-й групп

60%, дальнейшее прогрессирование СОАС приводило к повышению активности симпатического контура в 2 раза (рис. 3).

Вегетативный дисбаланс во всех трех группах сопровождался снижением роли автономной регуляции и возрастанием значения центрального контура в регуляции сердечного ритма. Значение стресс-индекса Si, характеризующее преобладание центрального контура, в 1-й группе увеличилось на 50—60%, во 2-й группе — в 1,5—2 раза, максимальные показатели были отмечены в 3-й группе, когда он превысил норму в 3 раза (см. табл. 2).

Анализ параметров, полученных с помощью спектрального метода, позволил оценить тенденцию изменений абсолютных значений высокочастотных (High Frequency — HF) (рис. 4), низкочастотных (Low Frequency — LF) (рис. 5)

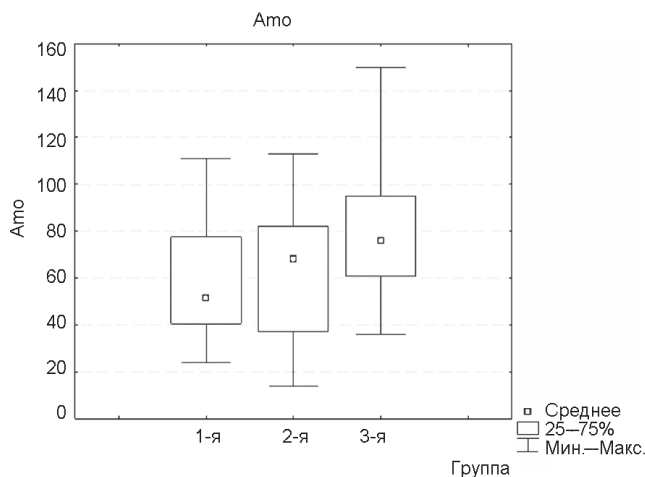


Рис. 3. Изменение мощности симпатического контура у обследованных пациентов

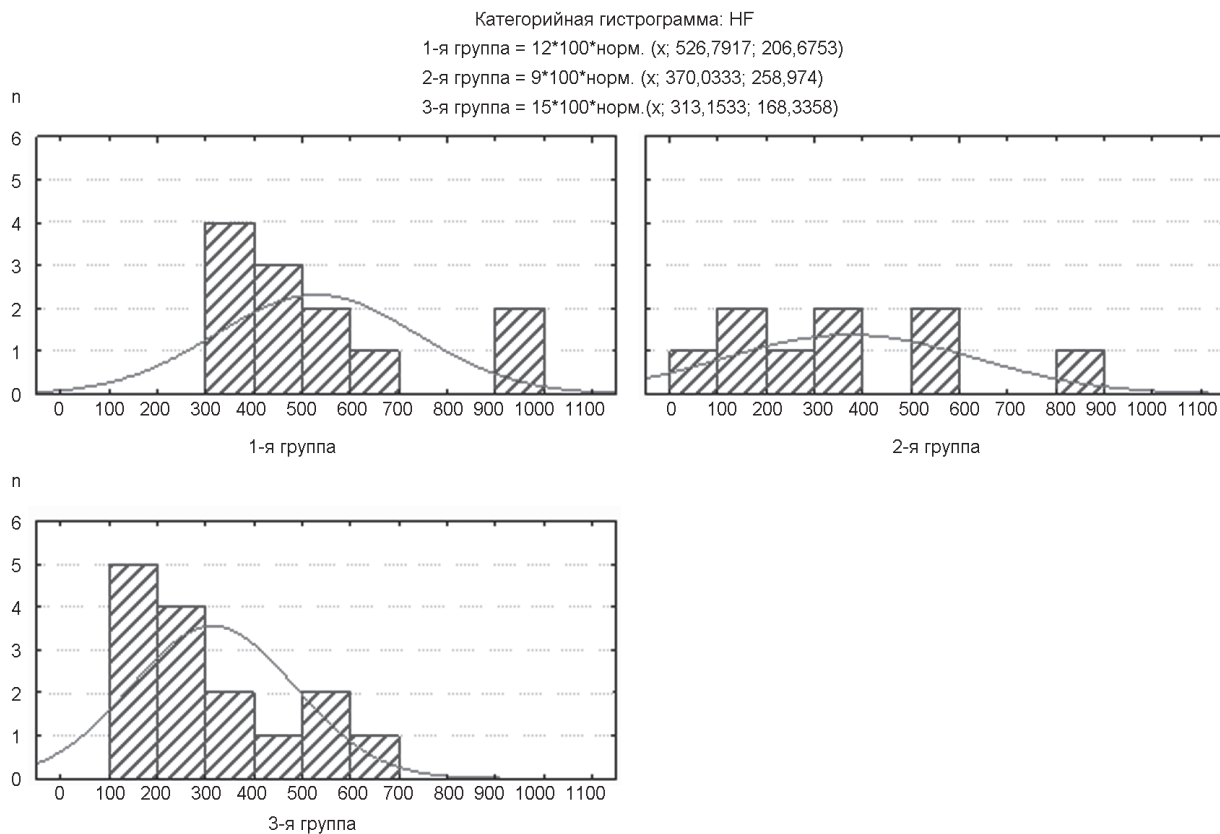


Рис. 4. Изменение абсолютных значений HF у пациентов с СОАС

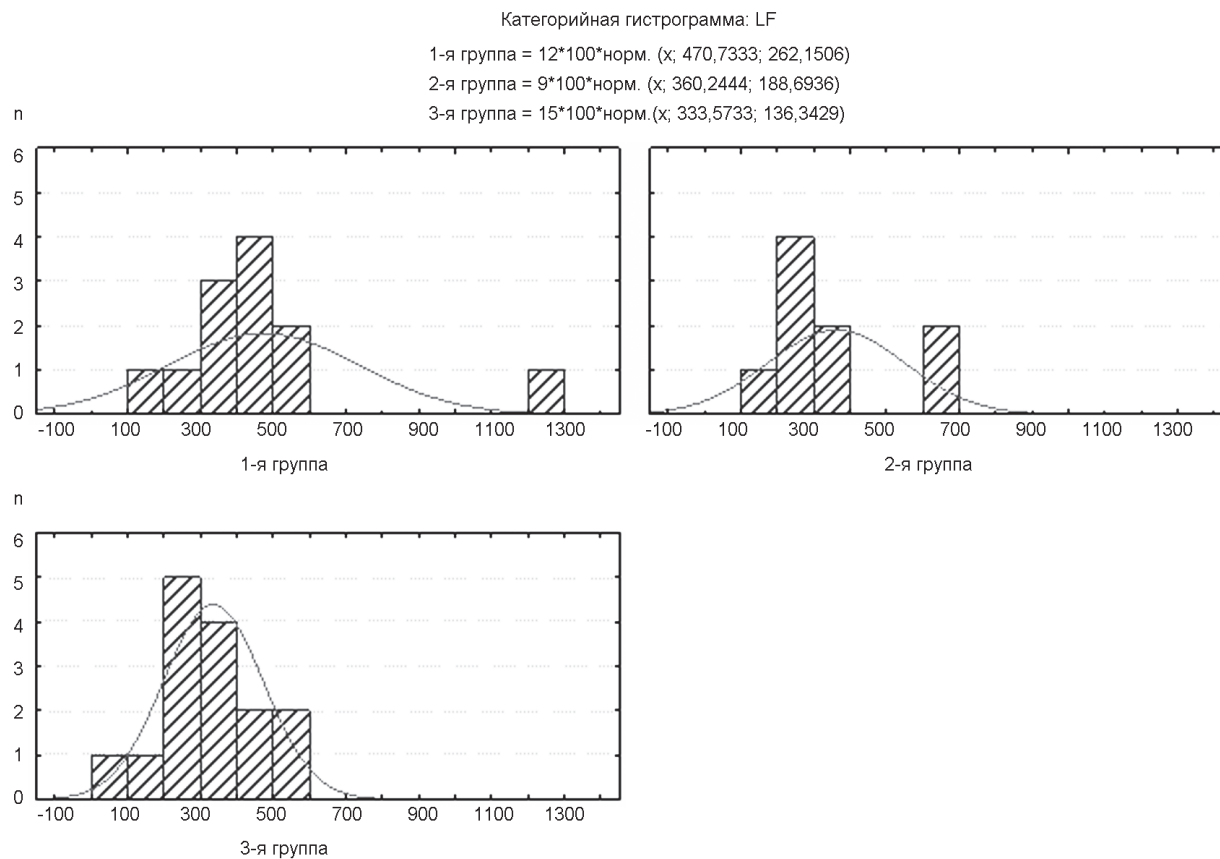


Рис. 5. Изменение абсолютных значений LF у пациентов 1—3-й групп

компонентов спектра, отражающих влияние различных составляющих вегетативной регуляторной системы, и оценить их вклад в формирование общей мощности вегетативной нервной системы.

На рис. 4 представлено статистически значимое истощение парасимпатического контура ($p < 0,05$) с увеличением тяжести СОАС. В 1-й группе значение HF было $517 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, что уже на 50% ниже нормы, во 2-й группе оно составило $414 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ — снижение на 60%, в 3-й группе — $268 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, что ниже нормы на 75%. При этом получена достоверная положительная корреляция между стандартным отклонением всех интервалов NN (SDNN) и абсолютным значением парасимпатического контура HF: $s = 0,92$ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$). Другими словами, чем больше мощность парасимпатического контура, тем больше суммарная мощность всех циклических компонент и меньше риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13].

На рис. 5 отражено уменьшение абсолютных значений симпатического контура при увеличении степени тяжести СОАС. В 1-й группе значение LF составило $470 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, что на 60% ниже нормы, во 2-й группе — $360 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, что ниже нормы на 70% и в 3-й группе — всего $315 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ — снижено на 75% (тест Колмогорова — Смирнова, $p < 0,05$). В то же время коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал высокую степень положительной зависимости между SDNN и абсолютным значением LF: $s = 0,88$ ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о важности нормальных значений абсолютных величин обоих контуров для общей мощности вегетативной регуляции. Прогрессирова-

ние СОАС приводило к истощению и парасимпатического, и симпатического контура. Крайне низкие значения вегетативной мощности считаются информативными признаками грядущей внезапной смерти, такие пациенты требуют незамедлительного медицинского вмешательства консервативного характера.

Кроме того, на фоне установленных тенденций происходило изменение соотношения низкочастотного спектра к высокочастотному, которое характеризуется коэффициентом симпатовагусного баланса LF/HF (рис. 6).

С увеличением степени тяжести СОАС обнаруживалась склонность к симпатикотонии. Так, в 1-й группе преобладание симпатического контура было обнаружено у 1 (8%) пациента, во 2-й группе уже 12 (33%) пациентов имели симпатикотонию и в 3-й группе симпатическое звено превалировало у 15 (40%) обследованных. Необходимо отметить, что такая тенденция к симпатической гиперактивации у пациентов с СОАС по мере прогрессирования заболевания будет наблюдаться на фоне тенденции к снижению абсолютной мощности как парасимпатического, так и симпатического контуров.

Таким образом, анализ параметров ВСП на основе 5-минутной записи в дневное время в состоянии бодрствования позволяет получить диагностическую информацию о состоянии регуляторных механизмов у пациентов с СОАС.

С помощью геометрического метода ВСП выявлено статистически значимое снижение суммарной мощности всех циклических компонент, ответственных за вариабельность сердечного ритма (SDNN), в 3 раза у пациентов с СОАС; снижение мощности парасимпатических влияний (RMSSD) в 2 раза; увеличение

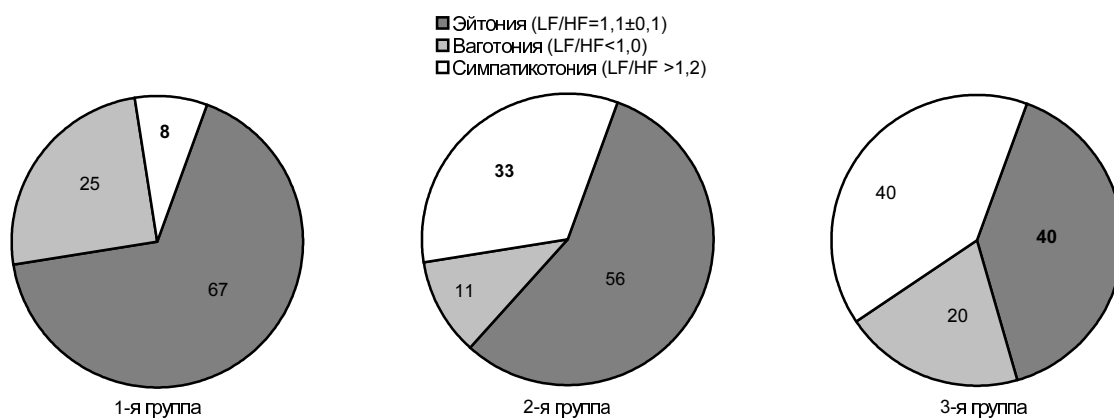


Рис. 6. Симпатовагусный баланс у пациентов с SDNN

активности симпатoadреналового звена (Амо) в 2 раза и увеличение значений стресс-индекса (Si) в 3 раза по мере увеличения степени тяжести заболевания.

С помощью частотного анализа ВСР установлено статистически значимое ($p < 0,05$) прогрессивное снижение абсолютных значений парасимпатического звена на 50—75%, симпатического — на 60—75% с увеличением степени тяжести СОАС. Выявлена тенденция к смещению симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии по мере прогрессирования СОАС. Эффективность лечебных мероприятий у таких пациентов целесообразно контролировать с помощью параметров ВСР.

Контактная информация:

Колядич Жанна Викторовна — д. м. н., ученый секретарь. Республиканский научно-практический центр оториноларингологии. 220004, г. Минск, ул. Сухая, 8; сл. тел.: +375 17 200-87-37.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ж. В. К., В. А. К., Н. Л. З.
Сбор и обработка материала: О. А. К., Г. В. Г., И. Ю. Ч.
Статистическая обработка данных: А. В. М.
Написание текста: Н. Л. З., Ж. В. К.
Редактирование: В. А. К., Ж. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Punjabi N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5(2): 136—43.
2. Grau N., Bazan V., Kallouchi M., Rodriguez D. Long-term impact of continuous positive airway pressure therapy on arrhythmia and heart rate variability in patients with sleep apnea. 2016; 52(1): 17—23.
3. Hla K. M., Young T., Finn L., et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep.* 2008; 31(6): 795—800.
4. Floras J. S. Sympathetic nervous system in patients with sleep related breathing disorders. *Curr. Hypertens. Rev.* 2016; 12(1): 18—26.
5. Gangwisch J. E. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes. Rev.* 2009; 10(2): 37—45.
6. Baevskiy R. M., Luchitskaya E. S., Funtova I. I., Chernikova A. G. Research of vegetative regulation of blood circulation in conditions of long space flight. *Fiziologiya cheloveka.* 2013; 39(5): 42—52. (in Russian)
7. Kim Y. S., Kim S. Y., Park D. Y., et al. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J. Craniofac. Surg.* 2015; 26(5): 1592—5.
8. Lombardi F., Stein P. K. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol.* 2011; 2: 95.
9. Mathias B., Alberto P., Marc A. V., Marek M., et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. *Europace.* 2016; 18(6): 925—44.
10. Sima C. A., Inskip J. A., Sheel A. W., van Eeden S. F., et al. The reliability of short-term measurement of heart rate variability during spontaneous breathing in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Port. Pneumol.* (2006) 2017; 23(6): 338—42.
11. Frolov A. V. Control of Performing Cardiac Activity Mechanisms in the Hospital and Sport. Minsk: Polyprint; 2011; 216 s. (in Russian)
12. Martinez-Garcia M.A., Campos-Rodriguez F., Catalan-Serra P., Soler-Cataluna J. J. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(9): 909—16.
13. Imanova N. I. Predictive possibilities of studying the heart rhythm variability in diseases of the cardiovascular system. *Vestnik problem biologii i meditsiny.* 2014; 2(3): 76—81. (in Russian)

Поступила 29.11.17.

А. В. ВОРОБЕЙ, Ю. Н. ОРЛОВСКИЙ, Е. И. ВИЖИНИС, Н. А. ЛАГОДИЧ, А. Ч. ШУЛЕЙКО, А. Д. ОРАЗДУРДЫЕВ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ «СЛЕПОГО МЕШКА» ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ БИЛИДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
Республиканский центр реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии,
Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать лечебно-диагностический алгоритм и улучшить результаты лечения при разных вариантах синдрома «слепого мешка» после сформированных ранее билиодигестивных анастомозов.

Материал и методы. За период с 2002 по 2016 г. в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии находились 74 пациента с синдромом «слепого мешка»: 48 — после холедоходуоденостомии; 20 — после гепатикоюностомии «бок в бок»; 6 — после гепатикоюностомии «конец в бок». Развитие холангиолитиаза в «слепом мешке» после реконструктивных операций наблюдалось у 11 (14,9%) пациентов. Степень выраженности холангита при синдроме «слепого мешка» определяли по классификации TG13 (Updated Tokyo Guidelines). Стенозы и стриктуры большого дуоденального сосочка на фоне синдрома имели место у 7 (9,5%) пациентов.

Результаты. Согласно классификации TG13 из всех пациентов с синдромом I степень наблюдалась у 19 пациентов, II — у 18, III — у 37. Клиника холангита в рамках синдрома «слепого мешка» отмечалась в основном после холедоходуоденостомии у 37—50% пациентов. При I степени холангита применяли консервативное лечение, при II и III — разные варианты повторных операций и малоинвазивных вмешательств. Причиной возникновения синдрома являлись неадекватно сформированные анастомозы: высокий холедоходуоденоанастомоз (24 случая); неадекватный первичный вариант реконструкции (2); гепатикоюноанастомоз «бок в бок» (27); гепатикоюноанастомоз «бок в бок» на петле тощей кишки с межкишечным соустьем по Брауну (6); со стриктурами холедоходуоденоанастомоза на фоне их повторной реконструкции (11); формирование холедоходуоденоанастомоза с культей двенадцатиперстной кишки после резекции желудка по Бильрот-II (2).

Заключение. Широкое применение малоинвазивных ретроградных эндоскопических вмешательств и адекватных вариантов реконструктивных операций при лечении синдрома «слепого мешка» позволит снизить вероятность развития синдрома в отдаленном периоде.

Ключевые слова: холедоходуоденоанастомоз, гепатикоюноанастомоз, «слепой мешок», холангит.

Objective. To develop a therapeutic-diagnostic algorithm and to improve the results of treatment for different forms of the sump-syndrome after the biliodigestive anastomoses formed.

Materials and methods. During the period from 2002 to 2016, 74 patients with sump-syndrome including 48 persons after choledochoduodenostomy, 20 patients after “side-to-side” hepaticojunostomy, six subjects after “end-to-side” hepaticojunostomy were treated at the Republican Center for Reconstructive Surgical Gastroenterology and Coloproctology. Cholangiolithiasis development in the “sump” after reconstructive operations was observed in 11 (14.9%) patients. The cholangitis severity in the “sump-syndrome” was determined according to the TG13 Classification: Updated Tokyo Guidelines. Stenoses and strictures of the large duodenal papilla occurred in seven (9.5%) patients.

Results. According to the TG13 Classification, of all patients with the syndrome degree I was observed in 19 patients, II — in 18, and III — in 37 persons. The cholangitis clinical picture within the sump-syndrome was observed mainly among the patients after choledochoduodenostomy (37—50% of patients). In case of the cholangitis degree I conservative treatment was used, degrees II and III — different variants of reoperations and minimally invasive interventions were performed. The syndrome was caused by the inadequately formed anastomoses: high choledochoduodenostomosis (24); an inadequate primary variant of reconstruction (2); “side-to-side” hepaticojunostomy (27); “side-to-side” hepaticojunostomy on the jejunal loop with Browns bypass (6); “side-to-side” hepaticojunostomy with strictures of choledochoduodenostomosis after their reconstruction (11); choledochoduodenostomosis formation with the stump of the duodenum after the stomach resection according to Billroth-II (2).

Conclusion. Minimally invasive retrograde endoscopic interventions and adequate variants of reconstructive operations wide application for managing sump-syndrome will make possible reduction of likelihood of the syndrome development in the long-term period.

Key words: choledochoduodenostomosis, hepaticojunostomosis, sump-syndrome, cholangitis.

HEALTHCARE. 2018; 5: 59—66.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT FOR SUMP-SYNDROME AFTER FORMATION OF BILIODIGESTIVE ANASTOMOSIS

A. V. Varabei, Y. N. Arlouski, E. I. Vizhinis, N. A. Lagodich, A. Ch. Shuleika, A. D. Orazdurdiev

Синдром «слепого мешка» является редким осложнением формирования билиодигестивных анастомозов — холедоходуоденостомии (ХДА) и гепатикоеюностомии (ГЕА). Впервые синдром был описан в 1978 г. S. A. Jones у пациента после ХДА [1], позже — после ГЕА на петле по Ру [2]. В основе синдрома лежит нарушение пассажа и стаз желчи в отключенном мешке дистального отдела холедоха после формирования билиодигестивных соустьев. Выраженность синдрома во многом зависит от слабости соединительнотканного каркаса стенки желчевыводящих путей (кистозная трансформация), адекватности сформированных анастомозов, наличия блока в интрамуральной части холедоха и др. В результате заброса пищевых масс в «слепой мешок» и нарушения эвакуаторной функции большого дуоденального сосочка (БДС) возникает холангит и/или конкрементобразование [3].

Целью исследования являлась разработка лечебно-диагностического алгоритма при разных вариантах синдрома «слепого мешка» после сформированных ранее билиодигестивных анастомозов.

Материал и методы

За период с 2002 по 2016 г. в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии (РЦРХГиКП) проходили лечение 597 пациентов, которым были выполнены реконструктивные операции на желчевыводящих путях по поводу разной патологии (таблица). С клиникой холангита и диагностированным синдромом «слепого мешка» было 74 (12,4%) пациента. Женщин — 62, мужчин — 12. Средний возраст составил $44,5 \pm 12,3$ года. Диагноз устанавливали при повторном обращении или госпитализации пациентов в центр из других регионов.

Все пациенты с синдромом «слепого мешка» поступали с клиникой холангита: боль в животе (87,5%), повышение температуры, желтуха (47%). У 5 пациентов отмечались приступы острого панкреатита на фоне сдавления вирсунгова протока конкрементом в интрамуральной части холедоха или стриктуры БДС. При выраженной клинике и длительном течении холангита у 13 (17,6%) пациентов при компьютерной томографии диагностированы внутривнутрипеченочные абсцессы. Развитие холангиолитиаза в «слепом мешке» после реконструктивных операций на-

блюдалось у 11 (14,9%) пациентов. Стенозы и стриктуры БДС на фоне холангита и камнеобразования отмечались у 7 (9,5%) пациентов. Клиническая симптоматика синдрома возникала в сроки от 1 мес до 18 лет.

Для определения степени выраженности холангита после реконструктивных операций и осложнений в виде синдрома «слепого мешка» использовали классификацию TG13 (Updated Tokyo Guidelines, 2013) [4], согласно которой учитывали следующие диагностические критерии и соответственно степень выраженности холангита.

А. Системное воспаление:

А-1. Лихорадка и озноб (температура тела 38°C и более);

А-2. Лабораторные данные воспаления (лейкоцитоз менее $4 \cdot 10^9$ ЕД/л или более $10 \cdot 10^9$ ЕД/л).

В. Синдром холестаза:

В-1. Наличие механической желтухи (билирубин более 25 мкмоль/л);

В-2. Функциональное состояние печени (АЛТ более 45 ЕД/л, АСТ более 45 ЕД/л).

С. Инструментальные данные:

С-1. Дилатация холедоха более 12 мм;

С-2. Наличие стриктуры соустья, стриктуры БДС, конкрементов.

Степень тяжести синдрома «слепого мешка» по стадиям (I, II, III) определяли при наличии комбинаций признаков в разных группах: I степень — один из признаков группы А; II степень — А + В; III степень — А + В + С.

Среди диагностических методов использовали ультразвуковое исследование, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ-ХГ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), рентгеноскопию желудка по показаниям, пероральную холангиоскопию (с 2016 г.), компьютерную томографию с целью дифференциальной диагностики.

Результаты и обсуждение

Синдром «слепого мешка» после ХДА. По данным многочисленных авторов, развитие данного синдрома после ХДА возникает в 2,5—9,6% наблюдений [5—7]. При стенозе ХДА в 40% случаев отмечается формирование рецидивных холангиолитов в «слепом мешке» [8, 9].

В доступной литературе сведений о синдроме после ХДА немного. Между выполнением ХДА и началом развития клиники холангита в

Характеристика пациентов с синдромом «слепого мешка» после различных реконструктивных операциях на желчных протоках

Патология при поступлении	Общее число пациентов	Вариант реконструктивной операции	Число пациентов с синдромом «слепого мешка»	Вид лечения синдрома «слепого мешка»
Холангиолитиаз / стриктура дистального отдела холедоха	368	ХДА (355) ГЕА на петле по Ру «бок в бок» (13)	33 (9,3%) 8 (61,5%)	ГЕА на петле по Ру (12) ПСТ (13) Консервативное (8) РеГЕА «конец в бок» (2) ПСТ (2) Консервативное (4)
Посттравматические стриктуры и повреждения ГХ	71	ГЕА на петле по Ру: «конец в бок» (64) «бок в бок» (7) (в т. ч. у 6 по Брауну)	— 6 (85,7%)	РеГЕА «конец в бок» (5) Консервативное (1)
Стриктура ГЕА	58	РеГЕА на петле по Ру «конец в бок» (46). Малоинвазивные вмешательства (12)	—	—
Стриктура ХДА	11	—	11 (100%)	ГЕА на петле по Ру «конец в бок» (6) Реконструкция ХДА (5)
Кистозная трансформация внепеченочных желчных протоков	6	ГЕА на петле по Ру «конец в бок»	3 (50%)	Трансдуоденальная папиллосфинктероскопия (2) Консервативное (1)
Синдром Мириззи	37	ГЕА на петле по Ру: «конец в бок» (10) «бок в бок» (13). ХДА (5)	— 6 (46,1%) —	РеГЕА «конец в бок» (3) Консервативное (3)
Билиодигестивные свищи	8	ХДА (5) ГЕА на петле по Ру «конец в бок» (3)	2 (40%)	Консервативное (2)
Хронический панкреатит с билиарной гипертензией	22	ГЕА на петле по Ру (6 — на одной петле по Ру; 14 — на отдельной петле по Ру). ХДА (2)	3 (13,6%) —	РеГЕА «конец в бок» (3)
Холангиолитиаз после резекции желудка по Бильрот-II	16	ГЕА на петле по Ру «конец в бок» (7) ДБЭ-ПСТ (2). Антеградная ПСТ (5). ХДА с культей ДПК (2)	— 2 (100%)	ГЕА на петле по Ру «конец в бок»

Примечание. ДБЭ — двухбаллонная энтероскопия.

среднем проходит 4—5 лет [10]. В 2/3 случаев содержимым «слепого мешка» является разлагающаяся пища, в 1/3 — конкременты и замазкообразная желчь [11].

По некоторым данным, это осложнение возникает при рубцовом папиллостенозе. Острый панкреатит как первое клиническое проявление наблюдается у 10% пациентов [3]. Некоторые авторы считают, что предпосылкой развития синдрома «слепого мешка» является стриктура самого ХДА [10].

В основе синдрома после формирования ХДА лежит стаз желчи в слепом кармане дисталь-

ного участка холедоха (рис. 1). В последующем возникает клиника холангита в результате бактериальной обсемененности желчи вследствие неполного опорожнения мешка. В «слепом мешке» могут находиться пищевые массы, которые из-за недостаточного дренажа создают патогенный микробиоценоз, и скопление инфицированной желчи.

А. R. Vaker и соавт. описали два патогенетических пути, которые приводят к развитию синдрома «слепого мешка» после ХДА: рецидивирующий холангит в «слепом мешке» в результате скопления пищевых масс и застойной

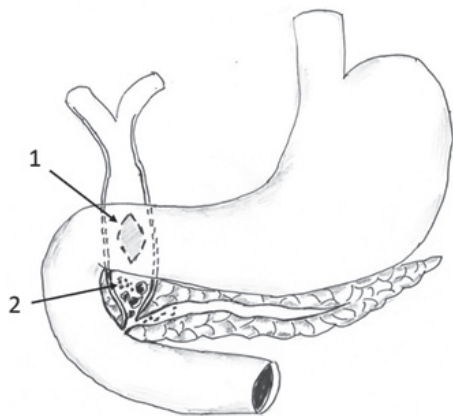


Рис. 1. Схема «слепого мешка» после ХДА:
1 — зона ХДА; 2 — отключенный «слепой мешок»
с конкрементами

желчи и накопления патогенной микрофлоры и бактериальной обсемененности по причине ферментативной недостаточности [5].

Кроме этого, на течение заболевания влияет и дуоденобилиарный рефлюкс. Развитие холангита и панкреатита вследствие заброса дуоденального содержимого в магистральные желчные протоки заставляет многих хирургов прибегать к формированию ХДА или созданию антирефлюксных анастомозов с пересечением связки Трейца для ликвидации дуоденостаза [12].

Основными симптомами являются боли в животе, тошнота, рвота, повышение температуры, которые осложняются холангитом, панкреатитом, вторичным билиарным циррозом печени, стриктурой анастомоза, печеночными абсцессами. В большинстве случаев на фоне дуоденобилиарного рефлюкса и аэрохолии при нормальном функционировании анастомоза клиника холангита отсутствует. Однако при выраженном дуоденобилиарном рефлюксе отмечается прогрессирование воспалительных изменений в желчных протоках, появляются осложнения.

При лечении синдрома «слепого мешка» используют эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ПСТ) (в 19% повторная из-за рецидива стеноза) [3]. Отдаленными результатами такого лечения являются 20% рецидивов стеноза БДС через 5 лет [13]. Кроме того, имеются сообщения о баллонной дилатации стриктуры ХДА и эндоскопической литоэкстракции через зону соустья [14]. В случаях когда причиной синдрома является заброс содержимого из двенадцатиперстной кишки (ДПК) через соустье либо стеноз ХДА, некоторые авторы применяют стентирование дистальной части холедоха

через БДС с целью полной окклюзии зоны ХДА и обеспечения адекватного пассажа желчи [15], а некоторые авторы для ликвидации рефлюкса — кардиальные септальные окклюдеры Amplatzer зоны ХДА с ПСТ [16].

При формировании конкрементов на фоне стаза желчи в супрапапиллярном отделе холедоха не всегда отмечается закупорка вирсунгова протока и терминального отдела холедоха с отсутствием клинической симптоматики панкреатита. Для таких ситуаций оптимальным методом является ПСТ, а не литоэкстракция через зону ХДА [12].

Одним из недостатков формирования ХДА многие авторы считают развитие стеноза и стриктур БДС [5]. Рекомендуют накладывать ХДА с оставлением минимального участка дистальной части холедоха и формировать широкое (не менее 2,5 см) соустье при отсутствии причин для дуоденостаза. Однако понятие о минимальном участке весьма условно и не является критерием отсутствия образования камней [12].

Синдром «слепого мешка» после ГЕА. После ГЕА на петле тощей кишки по Ру ввиду ее неадекватного формирования частым симптомом (до 9%) является холангит. Воспалительный процесс в желчных протоках приводит к формированию стриктуры соустья и внутрипеченочного холангиолитиаза [17]. Следует различать понятия холангита, возникшего после ГЕА на фоне стриктуры соустья, и холангита в результате образования недренируемого «слепого мешка» в дистальной части холедоха (отключенного или нет). Основной причиной рефлюкс-холангита после ГЕА на отключенной петле тощей кишки по Ру является ее сниженная перистальтика из-за разобщения пейсмеркерной активности от ДПК [18], а наиболее частой причиной недренируемого отключенного «слепого мешка» после ГЕА «конец в бок» — сниженная перистальтика протока на фоне кистозных изменений и формируемого стеноза БДС. По данным Н. Serwenka и соавт., более 70% пациентов после внутреннего дренирования кистозно-измененного холедоха подвергаются повторным операциям в связи с развитием клиники холангита в «слепом мешке» вследствие выраженного скопления панкреатического сока и стеноза БДС [19].

В качестве отдельной проблемы следует указать формирование холангита и конкрементообразования на фоне отключенных отделов

желчного протока на всем протяжении при ГЕА «бок в бок» (рис. 2, цв. вклейка). Причиной данного варианта синдрома является большой отключенный участок холедоха ниже соустья с последующим развитием стойкого холангита и последующего камнеобразования.

Синдром «слепого мешка» на фоне холедоходуоденальных свищей. Билиодигестивные свищи — редкая проблема в билиарной хирургии. Впервые такой свищ описал Bartholin в 1654 г. на фоне пенетрирующей язвы ДПК [цит. по 1]. Наиболее часто дуоденобилиарный рефлюкс и холангит вызывают холецистодуоденальные (37,3—70,0%) и холедоходуоденальные (3—5%) свищи [20, 21]. При холедоходуоденальных свищах фистула чаще располагается на задней стенке ДПК: при холедохолитиазе — в дистальных отделах холедоха, при язве — в проксимальных [1].

Особенностью билиодигестивных свищей являются интермиттирующие симптомы тяжелого холангита вследствие рефлюкса кишечного содержимого в билиарную систему, а также потеря массы тела, признаки диспепсии, обильный жидкий стул.

Эндоскопическое лечение представляет собой предварительную эндоскопическую ПСТ с последующей литотрипсией и экстракцией конкрементов. Как правило, эндоскопическую ПСТ, помимо удаления конкрементов из гепатикохоледоха (ГХ), дополняют назобилиарным и другими видами дренирования, различными способами внутрисветного разрушения камней, баллонной дилатацией и стентированием.

Хирургическая тактика при формировании холедоходуоденальных свищей основана на выполнении холецистэктомии и разных вариантов дуоденопластики (холецистодуоденальный свищ) либо формировании ХДА (холедоходуоденальный свищ).

Наиболее информативным методом исследования, по нашим наблюдениям, при разных вариантах синдрома «слепого мешка» являются ЭРХПГ (чувствительность 92%, специфичность 88%) и МРТ-ХГ (чувствительность 89%, специфичность 77%). Необходимо отметить, что диагноз этого осложнения был поставлен в основном при комплексном применении методов. Для детальной верификации данного синдрома и уточнения характера содержимого в «слепом мешке» использовали пероральную

холедохоскопию у 4 пациентов и выявили пищевые массы и замазкообразную желчь.

С целью уточнения выраженности дуоденобилиарного рефлюкса через холедоходуоденотомическое отверстие, которое было причиной возникшего холангита, использовали рентгеноскопию желудка у 8 пациентов. Подтвердить диагноз удалось в 78% наблюдений. Причиной такого большого процента рефлюкса являлось неадекватное (высокое) формирование ХДА.

Согласно классификации TG13, из всех пациентов с синдромом I степень наблюдалась у 19 пациентов, II — у 18, III — у 37. Клиника холангита в рамках синдрома «слепого мешка» в основном отмечалась у пациентов после ХДА (37—50%).

У пациентов с синдромом «слепого мешка» I степени применяли консервативное лечение холангита, при II и III — разные варианты повторных операций и малоинвазивных вмешательств.

Причиной раннего возникновения синдрома (до 1 года) являлись в основном неадекватно сформированные билиодигестивные соустья: высокий ХДА (24 пациента); неадекватный первичный вариант реконструкции при кистозной трансформации желчных протоков (ХДА) (2 пациента); ГЕА «бок в бок» с ГХ и долевыми протоками с оставлением большого отключенного участка холедоха (27 пациентов) (рис. 3, цв. вклейка); ГЕА «бок в бок» на петле тощей кишки с межкишечным соустьем по Брауну (6 пациентов); отсутствие вмешательств на БДС у пациентов со стриктурами ХДА на фоне их повторной реконструкции (11 пациентов); формирование ХДА с культей ДПК после резекции желудка по Бильрот-II (2 пациента). Позднее (до 18 лет) возникновение синдрома «слепого мешка» проявлялось клиникой рецидивирующего холангита, острого панкреатита и различных эндобилиарных гнойных осложнений и сепсиса.

Причиной стриктуры ХДА являлись выраженный дуоденобилиарный рефлюкс и «порочный» ХДА.

После ГЕА на петле по Ру наиболее частое развитие синдрома наблюдалось у пациентов с анастомозом «бок в бок» (33 наблюдения). У них, наряду с выраженной клиникой холангита, отмечалось развитие конкрементообразования на всем протяжении билиарного дерева.

Среди наблюдавшихся пациентов с билиодигестивными свищами основной причиной

формирования свища с полыми органами являлось осложненное течение калькулезного холецистита. Хирургическая тактика при формировании билиарных свищей с ДПК была основана на выполнении холецистэктомии и разных вариантов дуоденопластики (холецистодуоденальный свищ) либо формировании ХДА (холедоходуоденальный свищ).

Тактика лечения синдрома «слепого мешка» зависела от варианта первичной реконструктивной операции, инструментального подтверждения диагноза и степени выраженности холангита (см. таблицу).

У пациентов после реконструктивных операций на фоне кистозных изменений в желчных протоках частота раннего развития синдрома была выше вследствие «слабости» мышечного каркаса, ухудшения перистальтики и опорожнения «слепого мешка».

Клиническое наблюдение 1. Пациентка М., 27 лет. Поступила в РЦРХГиКП 25.11.2013 с жалобами на периодические боли в эпигастрии. Из анамнеза: в 3-летнем возрасте в одном из районных центров в связи с кистозной трансформацией желчных протоков пациентке была выполнена холедоходуоденостомия. С 2007 г. у нее наблюдались приступы рецидивирующего холангита и желтухи. По данным всех методов обследования выявлена картина холангиолитиаза выше зоны ХДА и рубцовая стриктура соустья. В 2008 г. выполнено снятие ХДА с дуоденопластикой, резекция участка холедоха выше зоны ХДА, сформирован ГЕА на петле по Ру «конец в бок» (рис. 4, цв. вклейка).

С 2012 г. периодически начали беспокоить боли в животе без клиники желтухи и холангита при нормальном содержании амилазы в крови. При обследовании (УЗИ, МРТ): функция ГЕА не нарушена, внутривенные протоки не расширены. Выполнена ЭРХПГ (02.12.2013) дистальной культы холедоха: в ней выявлен плотный участок — предположительно конкремент или безоар (рис. 5, цв. вклейка). Попытка эндоскопической ПСТ оказалась безуспешной из-за стенозирующего папиллита. Выставлен диагноз: «Холедохоцеле. Состояние после ХДА, его снятия и реконструктивной ГЕА на петле по Ру. Конкремент культы интрапанкреатического отдела холедоха. Вторичный рецидивирующий панкреатит. Стенозирующий папиллит».

Операция (18.12.2013): лапаротомия, поперечная дуоденотомия, папиллосфинктеропластика.

Интраоперационная картина соответствовала стенозирующему папиллиту. Был рассечен фатеров сосок. Из культы холедоха выделилось до 10 мл плотной зловонной хлопьевидной массы. Санация культы холедоха. После продольной ПСТ проведена папиллосфинктеропластика непрерывным однорядным швом (рис. 6, цв. вклейка).

Данное наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики стриктуры ГЕА; образование вследствие развития стенозирующего папиллита «слепого мешка» культы холедоха, что привело к скоплению в ней плотной замазкообразной эхо- и МРТ-негативной массы, которая явилась редкой причиной рецидивирующего панкреатита, а также необходимость выполнения в подобных ситуациях ЭРХПГ культы холедоха при исключении на предыдущих обследованиях (УЗИ, КТ, МРТ-ХГ) других явных причин рецидивирующей абдоминалгии.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Ц., 24 года. Поступила в РЦРХГиКП 08.11.2016 с жалобами на периодические боли в эпигастрии. Из анамнеза: в 2010 г. выявлены кистозная трансформация внепеченочных желчных протоков и холангиолитиаз, по поводу которого выполнена ГЕА на петле по Ру с резекцией кистозноизмененного участка холедоха. С 2015 по 2016 г. периодически беспокоили боли в животе, проходила стационарное лечение панкреатита.

При обследовании (МРТ-ХГ 18.10.2016): внутривенные протоки не расширены, в дистальном отключенном отделе холедоха выявлено скопление конкрементов (15×18 мм) (рис. 7, цв. вклейка).

ФГДС (10.11.2016): БДС зарубцован без видимого просвета. Контрастировать протоки и выполнить ПСТ не представлялось возможным ввиду риска перфорации ДПК (рис. 8, цв. вклейка).

Операция (17.11.2016): лапаротомия, реконструкция ГЕА, трансдуоденальная папиллосфинктеро- и вирсунгопластика.

На операции имелась формирующаяся стриктура ГЕА. Петля тощей кишки по Ру отделена от ГХ. Выполнена реГЕА с рассечением ГХ до зоны конfluenceции. После рассечения ДПК в зоне фатерова соска последний

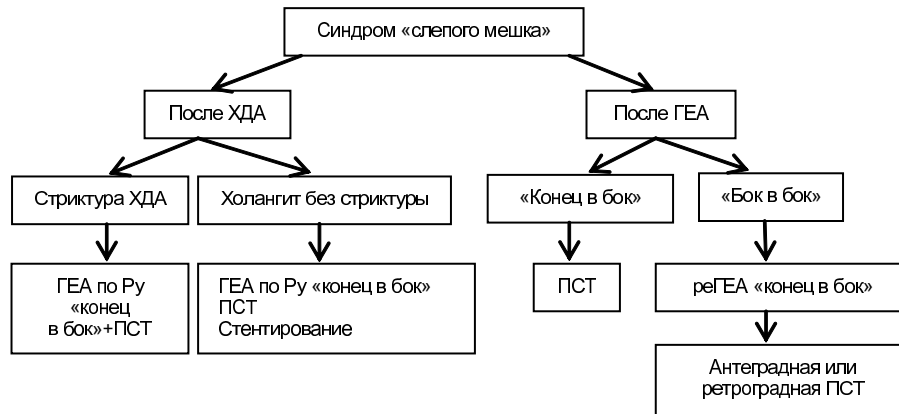


Рис. 10. Лечебный алгоритм при синдроме «слепого мешка»

замещен рубцовой тканью. При рассечении рубцовой ткани выделился панкреатический сок. Выполнена папиллосфинктеровирсунгопластика узловыми швами с последующей дуоденопластикой (рис. 9, цв. вклейка).

У 2 пациентов, которым проводили ХДА с культей ДПК после резекции желудка по Бильрот-II, развились клиника холангита и камнеобразование, потребовавшие выполнения ПСТ при двухбаллонной энтероскопии. В 14 наблюдениях выполнили ГЕА на петле по Ру (9 пациентов), антеградную эндоскопическую ПСТ (5).

С целью профилактики синдрома «слепого мешка» был разработан лечебный алгоритм, представленный на рис. 10.

Таким образом, основными **профилактическими мероприятиями при синдроме «слепого мешка»**, по нашему мнению, являются следующие.

При формировании ХДА:

- создание «широкого» ХДА с возможным коротким отрезком холедоха от ДПК;
- адекватная мобилизация ДПК с пересечением связки Трейца с целью ликвидации дуоденостаза;

• категорический отказ от накладывания ХДА при дивертикулах ДПК, образованиях в головке поджелудочной железы и хроническом псевдотуморозном панкреатите, язвах ДПК, анатомических аномалиях и деформациях; таким пациентам показан ГЕА на петле по Ру;

• проведение ПСТ до или после формирования ХДА для адекватного опорожнения «слепого мешка»;

• при ликвидации «порочного» ХДА формирование ГЕА на петле по Ру либо проведение стентирования холедоха у пациентов

старших возрастных групп с коморбидной патологией;

- выполнение ГЕА на петле по Ру при холангиолитиазе после резекции желудка по Бильрот-II.

После формирования ГЕА:

- максимальная резекция участка дистального отдела холедоха при ГЕА на петле по Ру и исключение анастомоза «бок в бок»;

• проведение ретроградной или антеградной ПСТ в оставшемся слепом участке для адекватного его опорожнения после ГЕА «конец в бок»;

- выполнение трансдуоденальной папиллосфинктеровирсунгопластики при кистозной трансформации отключенного отдела холедоха, когда адекватно сформирован первичный ГЕА, при наличии конкрементов в «слепом мешке» и неэффективности ПСТ;

- ликвидация ГЕА «бок в бок» с последующим формированием ГЕА «конец в бок».

Контактная информация:

Воробей Александр Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. +375 17 265-22-13.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. В., Ю. Н. О., А. Ч. Ш.

Сбор и обработка материала: Ю. Н. О., А. Ч. Ш., Е. И. В., Н. А. Л., В. Ф. О.

Статистическая обработка данных: Ю. Н. О., А. Ч. Ш.

Написание текста: А. В. В., Ю. Н. О., А. Ч. Ш.

Редактирование: А. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Jones S. A. The prevention and treatment of recurrent bile duct stones by trans-duodenal sphincteroplasty. *World J. Surg.* 1978; 2: 473—85. DOI: 10.1007/BF01563677.

2. Morrissey P. E., Burns G. A., Cohn S. M. Sump syndrome complicating Roux-en-Y hepaticojejunostomy: case report and review of the literature. *Surgery.* 1996; 119: 403—5. PMID: 8644004.

3. Caroli J. Les papillites icterigenes primitives. *La Revue du Foie*, 1949, n. 6: 349—422.
4. Kiriya S., Takada T., Strasberg S. M. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013; 20(1): 24—34. PMID: 23307001, DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3
5. Baker A. R., Neoptolemas J. P., Cars Locked L., et al. Sump syndrome following Choledochoduodenostomy and Endoscopic treatment. *Br. J. Surg.* 1985; 72(6): 433. PMID:4016507.
6. de Almeida A. M., Cruz A. G., Aldeia F. J. Side-to-side choledochoduodenostomy in the management of choledocholithiasis and associated disease. *Facts and fiction. Am. J. Surg.* 1984; 147: 253. PMID: 6696201.
7. Leppard W. M., Shary T. M., Adams D. B., Morgan K. A. Choledochoduodenostomy: is it really so bad? *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15: 754. PMID: 21347871, DOI: 10.1007/s11605-011-1465-2.
8. Keizman D., Shalom M. I., Konikoff F. M. An angulated common bile duct predisposes to recurrent symptomatic bile duct stones after endoscopic stone extraction. *Surg. Endosc.* 2006; 20: 1594—9. PMID: 16858527, DOI: 10.1007/s00464-005-0656-x.
9. Kibria S. M., Hall R. Recurrent bile duct stones after transduodenal sphincteroplasty. *HPB.* 2002; 4(2): 63—6. PMID: PMC2020535, DOI: 10.1080/136518202760378416.
10. De Aretxabala X., Bahamondes J. C. Choledochoduodenostomy for common bile duct stones. *World J. Surg.* 1998; 22(11): 1171—4. DOI: 10.1007/s002689900538.
11. Caroli-Bosc F. X., Demarquay J. F., Peten E. P., et al. Endoscopic management of sump syndrome after choledochoduodenostomy: retrospective analysis of 30 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51(2): 180—3. PMID: 10650261.
12. Napalkov P. N., Artyemieva N. N., Kachurin V. S. *Plasty of Biliary and Pancreatic Ducts Terminal Sections.* Leningrad: Meditsina; 1980. 184 s. (in Russian)
13. Mavrogiannis C., Liatsos C., Romanos A., et al. Sump syndrome: endoscopic treatment and late recurrence. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94(4): 972—5. PMID: 10201467, DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.998_t.x.
14. Sharma M., Ma A., Mohan P. Role of upper gastrointestinal endoscopy in the treatment of sump syndrome. *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33(1): 73—5. PMID: 22803303.
15. Ersoz G., Tekin F., Turan I., et al. A novel method for closure of a choledochoduodenostomy in sump syndrome. *Endoscopy.* 2015; 47: e365—6
16. Hanumantha R. A., John T. Maple. Long-term results from endoscopic choledochoduodenostomy closure using a cardiac septal occluder device in a patient with refractory sump syndrome. *Gastrointest. Interv.* 2013; 2(2): 121—3.
17. Marangoni G., Ali A., Faraj W., et al. Clinical features and treatment of sump syndrome following hepaticojejunostomy. *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* 2011; 10(3): 261—4. PMID: 21669568.
18. Ducrotte P., Peillon C., Guillemot F., et al. Could recurrent cholangitis after Roux-en-Y hepaticojejunostomy be explained by motor intestinal anomalies? A manometric study. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86(9): 1255—8. PMID: 1882807.
19. Cerwenka H. Bile duct cyst in adults: Interventional treatment, resection, or transplantation? *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(32): 5207—11. PMID: PMC3752554, DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5207.
20. Xeropotamos N. S., Nousias V. E., Vekris A. D., et al. Choledochoduodenal fistula: an unusual complication of penetrated duodenal ulcer disease. *Ann. Gastroenterol.* 2004; 17(1): 104—8.
21. Klimov A. E., Fedorov A. G., Davydova S. V., Maizels E. N. Selection of the optimal technique for managing Mirizzi syndrome. *Vestnik RUDN. Ser. Meditsine.* 2010; 1: 130—2. (in Russian)

Поступила 12.12.17.

¹В. В. СИНАЙКО, ²Ю. Г. ШАНЬКО, ^{1Э}А. А. ЖАВРИД, ^{1П}Д. Д. ДЕМЕШКО,
^{1Н}А. А. АРТЕМОВА, ³П. М. БЫЧКОВСКИЙ, ⁴Т. Л. ЮРКШТОВИЧ

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

²РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь,

³УП «Унитехпром БГУ», Минск, Беларусь,

⁴НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить эффективность интраоперационной химиотерапии препаратом «Цисплацел» при лечении пациентов с глиобластомой (Grade IV) по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с учетом факторов прогноза.

Материал и методы. В исследование включено 445 пациентов с глиобластомой головного мозга в возрасте 16—78 лет и клиническим статусом по шкале Карновского 50% и более после хирургического вмешательства, которые прошли курс послеоперационной лучевой либо химиолучевой терапии темозоломидом, причем у 51 (11,5%) из них использована интраоперационная локальная химиотерапия препаратом «Цисплацел».

Результаты. По данным проведенного моно- и мультивариантного анализа, интраоперационная химиотерапия препаратом «Цисплацел» является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость включенных в исследование пациентов, только при их возрасте менее 54 лет и отсутствии признаков остаточной опухоли после хирургического лечения. Использование препарата «Цисплацел» в этой группе пациентов позволило статистически значимо увеличить медиану, 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость без прогрессирования с 12,00±1,08 мес (50,9±5,2, 10,7±3,3 и 9,2±3,2%) до 25,00±7,04 мес (75,0±10,8, 23,4±11,6 и 23,4±11,6%) соответственно ($p=0,032$); а медиану, 1-, 3- и 5-летнюю общую выживаемость — с 18,00±1,27 мес (79,6±4,2, 19,9±4,3 и 9,9±3,3%) до 35,00±14,10 мес (100,0±6,4, 45,0±13,2 и 23,5±11,3) ($p=0,048$) соответственно.

Заключение. Интраоперационная химиотерапия препаратом «Цисплацел» позволяет улучшить результаты лечения пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет при отсутствии признаков остаточной опухоли после хирургического лечения.

Ключевые слова: глиобластома (Grade IV) головного мозга, интраоперационная химиотерапия, Цисплацел.

Objective. Evaluating the intraoperative Cisplacel chemotherapy efficacy in managing grade IV glioblastoma patients the criteria being the progression-free survival and overall survival values allowing for the prognostic factors.

Materials and methods. 445 patients with brain glioblastoma aged 16 to 78 years and Karnofsky performance status $\geq 50\%$ having received postoperative radio- or chemoradiotherapy with Temozolomide after surgical intervention, 51 (11.5%) of them having been administered intraoperative local Cisplacel chemotherapy.

Results. The uni- and multivariate analyses have demonstrated that intraoperative Cisplacel chemotherapy is an independent prognostic factor affecting the survival of patients enrolled in the study only when they age < 54 years and there are no signs of a residual tumor after the surgical treatment. Cisplacel administration in this group of patients has made it possible achieve a statistically significant improvement of the median, 1-, 3- and 5-year progression-free survival from 12±1.08 months, 50.9±5.2%, 10.7±3.3%, and 9.2±3.2% to 25±7.04 months, 75.0±10.8%, 23.4±11.6%, and 23.4±11.6%, respectively ($P=0.032$); and the median, 1-, 3- and 5-year overall survival from 18±1.27 months, 79.6±4.2%, 19.9±4.3%, and 9.9±3.3% to 35±14.10 months, 100±6.4%, 45.0±13.2%, and 23.5±11.3%, respectively ($P=0.048$).

Conclusion. Intraoperative Cisplacel chemotherapy allows improve the treatment outcomes in glioblastoma patients aged < 54 years having no signs of a residual tumor after a surgical treatment.

Key words: grade IV brain glioblastoma, intraoperative chemotherapy, Cisplacel.

HEALTHCARE. 2018; 5: 67—72.

COMBINED AND MULTIMODAL TREATMENT FOR GLIOBLASTOMA PATIENTS USING INTRAOPERATIVE CHEMOTHERAPY
 V. V. Sinaika, Yu. G. Shanko, E. A. Zhavrid, P. D. Demeshko, N. A. Artemova, P. M. Bychkovsky, T. L. Yurkshtovich

Высококвалифицированные глиомы (ВЗГ) головного мозга, к которым относится глиобластома Grade IV, составляют 60—70% от общего количества глиальных опухолей. Уровень заболеваемости при этой патологии в большинстве стран мира увеличивается на 1—2% в год, в Республике Беларусь за последние 15 лет наблюдения заболеваемость ВЗГ возросла почти

на 60% [1]. Популяционная выживаемость пациентов с ВЗГ остается низкой, а медиана выживаемости при глиобластоме в популяции всех заболевших составляет около 10 мес [2]. Основным методом лечения ВЗГ является хирургический, однако диффузно-инфильтративный характер роста глиобластомы и риск нарушения жизненно важных функций организма при

попытке радикального ее удаления крайне редко позволяют резецировать опухоль полностью, поэтому в схемы лечения лучевой терапией (ЛТ) обязательно включаются противоопухолевые лекарственные средства.

Поскольку более чем в 90% случаев в зоне оперативного вмешательства и последующей ЛТ диагностируется продолжение роста ВЗГ, одним из методов воздействия на глиальную ткань, окружающую визуализируемую часть опухоли, является интраоперационное использование обладающих противоопухолевым эффектом химиопрепаратов, депонированных на биodeградируемых полимерах. Одним из таких препаратов, разработанных в НИИ физико-химических проблем БГУ для лечения глиальных опухолей головного мозга, является иммобилизованная на окисленной целлюлозе цис-Диаминдихлорплатина (II), зарегистрированная под торговым названием «Цисплацел».

Представленные нами ранее результаты исследования препарата «Цисплацел» при лечении пациентов с ВЗГ показали улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов в возрасте менее 50 лет при условии тотального либо субтотального удаления опухоли [3]. Однако в этой работе не оценивалось влияние объема полного (тотального) удаления опухоли, подтвержденного данными послеоперационного КТ/МРТ-исследования, на результаты лечения пациентов с глиобластомой, а также влияние использования препарата «Цисплацел» на выживаемость без прогрессирования болезни (ВБПБ).

Цель исследования: оценить эффективность интраоперационной химиотерапии (ИХТ) препаратом «Цисплацел» при лечении пациентов с глиобластомой по критериям ВБПБ и ОВ с учетом факторов прогноза.

Материал и методы

В ретроспективное клиническое исследование включено 445 пациентов с морфологически верифицированным во время хирургического вмешательства диагнозом глиобластомы, у которых в послеоперационном периоде наличие или отсутствие остаточной опухоли было подтверждено данными КТ/МРТ-исследования. Среди них было 224 (50,3%) мужчины и 221 (49,7%) женщина, клинический статус которых по шкале Карновского составил 50% и более. В процессе хирургического вмешательства

у 51 (11,5%) пациента использована ИХТ препаратом «Цисплацел»; в послеоперационном периоде всем включенным в исследование пациентам в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова проведен курс ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) по стандартной или модифицированной схеме с использованием темозоломида [4].

Общая характеристика включенных в исследование пациентов с учетом прогностических факторов, способных оказать влияние на результаты лечения, представлена в табл. 1.

Результаты лечения оценивали по показателям ВБПБ и ОВ. Расчет ВБПБ выполняли от даты проведения операции до даты регистрации прогрессирования заболевания, даты последнего наблюдения, если прогрессирования заболевания не было, а пациент продолжал наблюдаться, либо даты смерти пациента, если дату прогрессирования точно установить не удалось. Расчет ОВ осуществляли от даты проведения операции до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения). Выживаемость пациентов определяли по данным канцер-регистра Республики Беларусь по состоянию на 01.09.2017.

Для анализа влияния основных клинических факторов на выживаемость использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Переменные с наиболее статистически значимым ($p < 0,1$) отношением рисков (ОР), выявленные при моновариантном анализе, включали в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов оценивали ОР, их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистическую значимость (p). Оценку выживаемости пациентов проводили по методу Каплана — Мейера с использованием теста log-rank, различия в выживаемости считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программ SPSS STATISTICS v. 19 и STATISTICA v. 10.

Результаты и обсуждение

Среди 445 пациентов, включенных в исследование, на период оценки результатов прогрессирования заболевания зарегистрировано у 409 (91,9%), при отсутствии данных о прогрессировании болезни продолжают наблюдаться 36 (8,1%) человек, медиана ВБПБ составила

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с глиобластомой

Показатель	Значение
Возраст, лет	16—78 [53,40±0,51]
Объем опухолевого поражения, абс. (%)	
одно полушарие	424 (95,3)
два полушария	21 (4,7)
*Объем удаления опухоли, абс. (%)	
тотально (100%)	258 (58,0)
субтотально	107 (24,0)
парциально	72 (16,2)
биопсия	8 (1,8)
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования, абс. (%)	
есть	214 (48,1)
нет	231 (51,9)
Клинический статус по шкале Карновского, абс. (%)	
50—60%	31 (7,0)
≥70%	410 (92,1)
не определено	4 (0,9)
Суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ, Гр	50—80 [60,30±0,33]
Цисплацел, абс. (%)	
да	51 (11,5)
нет (контроль)	394 (88,5)
Схема послеоперационного лечения, абс. (%)	
ХЛТ	258 (58,0)
ЛТ	187 (42,0)

*Данные об объеме удаления опухоли оценивали на основании отраженного в протоколе операции мнения нейрохирурга, оперировавшего пациента.

9,00±0,37 мес. Умерло 397 (89,2%) и продолжают наблюдаться 48 (10,8%) пациентов при медиане ОВ 14,00±0,55 мес.

Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров, указанных в табл. 1, в предсказании ВБПБ и ОВ пациентов, представлены в табл. 2—5.

Проведенный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами, влияющими на ВБПБ у включенных в данное исследование пациентов, являются возраст и наличие либо отсутствие остаточной опухоли по данным

послеоперационного КТ/МРТ-исследования. Эти факторы также оказывают значительное влияние на ОВ пациентов наряду с объемом удаления опухоли (по мнению хирурга-оператора) и схемой послеоперационного лечения. В то время как влияние возраста на результаты лечения пациентов с глиобластомой считается общепризнанным, зависимость между объемом удаления опухоли и выживаемостью пациентов с этой патологией является предметом постоянной дискуссии. В результате проведенного экспертами Кокрановского сотрудничества

Таблица 2

Результаты моновариантного анализа в предсказании ВБПБ у пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,016	1,007—1,026	<0,001
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	1,666	1,061—2,615	0,027
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			<0,001
тотально	0,257	0,129—0,587	0,001
субтотально	0,346	0,160—0,748	0,007
парциально	0,494	0,226—1,077	0,076
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования: есть против нет	1,716	1,410—2,088	<0,001
Клинический статус по шкале Карновского: 50—60% против ≥70%	1,224	0,857—1,805	0,508
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	0,981	0,966—0,996	0,011
Цисплацел: да против нет (контроль)	0,779	0,566—1,073	0,127
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,871	0,716—1,060	0,167

Таблица 3

Результаты мультивариантного анализа в предсказании ВБПБ у пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,017	1,008—1,026	<0,001
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	1,270	0,782—2,064	0,344
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			0,076
тотально	0,453	0,204—1,008	0,052
субтотально	0,390	0,180—0,848	0,017
парциально	0,498	0,228—1,086	0,080
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования: есть против нет	1,680	1,234—2,287	<0,001
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	0,995	0,980—1,011	0,548

Таблица 4

Результаты моновариантного анализа в предсказании ОВ у пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,025	1,015—1,035	<0,001
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	1,813	1,139—2,885	0,012
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			<0,001
тотально	0,500	0,235—1,062	0,071
субтотально	0,505	0,234—1,090	0,082
парциально	0,912	0,419—1,985	0,816
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования: есть против нет	1,452	1,191—1,769	<0,001
Клинический статус по шкале Карновского: 50—60% против ≥70%	1,749	1,204—2,542	0,013
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	0,980	0,965—0,995	0,010
Цисплатин: да против нет (контроль)	0,817	0,595—1,121	0,211
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,688	0,554—0,840	<0,001

Таблица 5

Результаты мультивариантного анализа в предсказании ОВ у пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,028	1,018—1,039	<0,001
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	1,134	0,672—1,915	0,637
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			0,025
тотально	0,874	0,370—2,064	0,759
субтотально	0,603	0,263—1,381	0,232
парциально	0,958	0,423—2,167	0,918
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования: есть против нет	1,584	1,146—2,190	0,005
Клинический статус по шкале Карновского: 50—60% против ≥70%	1,591	1,073—2,360	0,068
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	0,986	0,969—1,003	0,118
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,723	0,561—0,934	0,013

обзора данных литературы, опубликованных до 2010 г. включительно, было сделано заключение о невозможности дать рекомендации об оптимальном объеме удаления опухоли. Авторы предлагали определять объем удаления опухоли индивидуально для каждого пациента на основе оценки пользы и риска хирургического вмешательства [5]. Однако более поздние

данные о влиянии объема резекции впервые диагностированной глиобластомы на выживаемость пациентов, полученные F. W. Kreth и соавт. в мультицентровом проспективном исследовании, свидетельствуют о том, что полное удаление опухоли помогает улучшить результаты лечения пациентов с глиобластомой, в то время как влияние объема неполного удаления

опухоли на выживаемость остается неопределенным [6]. В связи с этим при исследовании объема удаления опухоли как независимого прогностического фактора, влияющего на выживаемость пациентов, подтверждение тотальной резекции опухоли данными КТ или МРТ является обязательным с целью максимально возможного исключения погрешностей исследования.

Для дальнейшего исследования влияния ИХТ препаратом «Цисплацел» на результаты лече-

ния в соответствии с данными проведенного анализа пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю и 2-ю группы включены пациенты в возрасте менее 54 лет и с отсутствием (n=110) либо наличием (n=98) признаков остаточной опухоли после хирургического лечения соответственно; в 3-ю и 4-ю группы вошли пациенты в возрасте 54 года и более и с отсутствием (n=121) либо наличием (n=116) остаточной опухоли после хирургического лечения соответственно. Анализ выживаемости пациентов в

Таблица 6

Результаты моновариантного анализа в предсказании ВБПБ у пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет и отсутствием признаков остаточной опухоли после хирургического лечения

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,018	0,994—1,043	0,150
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	1,728	0,238—12,521	0,588
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально			0,175
тотально	0,168	0,022—1,263	0,083
субтотально	0,132	0,016—1,108	0,062
Клинический статус по шкале Карновского: 50—60% против ≥70%	1,104	0,446—2,737	0,831
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	1,007	0,983—1,031	0,578
Цисплацел: да против нет (контроль)	0,517	0,234—0,975	0,042
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,755	0,502—1,136	0,177

Таблица 7

Результаты моновариантного анализа в предсказании ОВ у пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет и отсутствием признаков остаточной опухоли после хирургического лечения

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Возраст, 1 год	1,018	0,993—1,044	0,153
Объем опухолевого поражения: одно полушарие против двух полушарий	3,093	0,422—22,686	0,267
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально			0,011
тотально	0,038	0,004—0,337	0,003
субтотально	0,031	0,003—0,305	0,003
Клинический статус по шкале Карновского: 50—60% против ≥70%	1,110	0,457—2,939	0,732
СОД ЛТ: 1,8—4 Гр	1,001	0,977—1,026	0,911
Цисплацел: да против нет (контроль)	0,541	0,287—1,017	0,056
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,535	0,355—0,808	0,003

Таблица 8

Результаты мультивариантного анализа в предсказании ОВ у пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет и отсутствием признаков остаточной опухоли после хирургического лечения

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально			0,093
тотально	0,090	0,010—0,826	0,033
субтотально	0,075	0,007—0,785	0,031
Цисплацел: да против нет (контроль)	0,424	0,216—0,832	0,013
Схема послеоперационного лечения: ХЛТ против ЛТ	0,687	0,386—1,224	0,203

Таблица 9

Влияние цисплатины на ВБПБ ($p=0,032$) и ОВ ($p=0,048$) у пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет, у которых отсутствуют признаки остаточной опухоли после хирургического лечения

Период наблюдения	ВБПБ, %		ОВ, %	
	цисплатин (n=16)	Контроль (n=94)	цисплатин (n=16)	Контроль (n=94)
12 мес	75,0±10,8	50,9±5,2	100±6,4	79,6±4,2
24 мес	54,5±12,8	15,4±3,9	60,0±12,6	33,9±5,0
36 мес	23,4±11,6	10,7±3,3	45,0±13,2	19,9±4,3
48 мес	23,4±11,6	10,7±3,3	30,0±12,3	12,6±3,6
60 мес	23,4±11,6	9,2±3,2	23,5±11,3	9,9±3,3
Медиана выживаемости, мес	25±7,04	12±1,08	35±14,10	18±1,27

каждой из этих групп показал, что ИХТ препаратом «Цисплатин» является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость включенных в исследование пациентов, только при их возрасте менее 54 лет и отсутствии признаков остаточной опухоли после хирургического лечения (табл. 6—9).

В группах 2—4 влияния ИХТ препаратом «Цисплатин» на выживаемость пациентов не отмечено, даже по результатам однофакторного анализа. В частности, в группе 2 пациентов в возрасте менее 54 лет и наличием признаков остаточной опухоли после хирургического лечения медиана ВБПБ болезни с использованием препарата «Цисплатин» или без него составила 4,00±1,31 мес и 8,00±0,63 мес (ОР — 1,641; 95% ДИ (0,756—3,560); $p=0,210$) соответственно, а ОВ — 15,00±3,93 мес и 14,00±1,53 мес (ОР — 1,022; 95% ДИ (0,443—2,359); $p=0,960$) соответственно. В группе пациентов в возрасте 54 года и более при отсутствии остаточной опухоли медиана ВБПБ с использованием препарата «Цисплатин» или без него составила 10,00±1,75 мес и 10,00±0,70 мес (ОР — 1,051; 95% ДИ (0,624—1,770); $p=0,851$), ОВ — 14,00±1,14 мес и 14,00±1,15 мес (ОР — 1,076; 95% ДИ (0,653—1,774); $p=0,773$); при наличии остаточной опухоли — 9,00±1,31 мес и 7,00±0,63 мес (ОР — 0,848; 95% ДИ (0,394—1,827); $p=0,675$), 11,00±1,31 мес и 11,00±1,20 мес (ОР — 1,117; 95% ДИ (0,517—2,414); $p=0,778$) соответственно.

Таким образом, ИХТ препаратом «Цисплатин» позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с глиобластомой в возрасте менее 54 лет при отсутствии признаков остаточной опухоли после хирургического лечения. С целью уточнения и возможного расширения показаний к использованию ИХТ необходимо проведение интраоперационных МРТ-исследований головного мозга, что позволит скорректировать объем

удаления опухоли и более точно определять показания к использованию ИХТ препаратом «Цисплатин». При отсутствии возможности проведения этого исследования показания к ИХТ после тотального либо субтотального удаления опухоли должны определяться нейрохирургом во время хирургического вмешательства.

Контактная информация:

Синайко Валерий Васильевич — к. м. н., зав. радиологическим отделением № 2.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

223040, Минский район, агр. гор. Лесной;

e-mail: sinaikavv@gmail.com.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С., Ю. Г. Ш., Э. А. Ж.

Сбор и обработка материала: В. В. С., П. Д. Д.

Статистическая обработка данных: В. В. С., П. Д. Д.

Написание текста: В. В. С.

Редактирование: Ю. Г. Ш., Э. А. Ж., П. Д. Д., Н. А. А., П. М. Б., Т. Л. Ю.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Antonenkova N. N., Yakimovich G. V., Pashkevich A. M., Rubtsov S. I. Malignant glial brain tumors in the Republic of Belarus: incidence and survival. *Onkolog. zhurn.* 2016; 10(4): 58—69. (in Russian)
2. Preusser M., Weller M., eds. *Neuro-Oncology. Essentials for Clinicians.* Lugano: ESMO Press; 2017.
3. Sinaika V. V., Shanko Yu. G., Korotkevich E. A. *i dr. The use of Cisplatin combined and complex treatment of patients for high malignant (Grade III—IV) glial brain tumors. Ukrainskiy neyrohirurgichnyy zhurn.* 2015; 23(2): 59—63. (in Russian)
4. Sinaika V. V., Zhavrid E. A., Artemova N. A. Modified chemoradiotherapy for high-grade glial brain tumors. *Zdravookhranenie.* 2015; 12: 49—54. (in Russian)
5. Hart M. G., Metcalfe S. E., Grant R. *Biopsy versus resection for high grade glioma (Review).* The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.; 2015.
6. Kreth F. W., Thon N., Simon M., et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann. Oncol.* 2013; 24(12): 3117—23.

Поступила 07.12.17

М. В. ДЕЧКО

РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНО- И ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ ЛЮМИНАЛЬНЫМ А-ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Высокая частота встречаемости люминального А-подтипа рака молочной железы, его идентификация и вариативность в выборе схем лечения обуславливают научный интерес к данной проблеме. Цель исследования — оценить эффективность адъювантной гормонотерапии в сравнении с химиогормональным лечением при резектабельном люминальном А-подтипе рака (T1-4N2M0) по показателям общей и канцерспецифической выживаемости. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали, что наиболее эффективным методом лечения вышеуказанной категории пациенток является химиогормональное: 5-летняя общая выживаемость составила 88,7±4,8% против 33,3±19,2% по сравнению с гормонотерапией ($p < 0,001$), канцерспецифическая — 93,0±3,9% против 53,3±24,8% ($p < 0,001$) соответственно.

Ключевые слова: люминальный А-подтип рака молочной железы, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, гормонотерапия, химиогормональное лечение.

The high incidence of luminal A subtype breast cancer, its identification discrepancy and variability in the choice of treatment regimens determine scientific interest to this problem. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of adjuvant hormone therapy comparing with chemohormonal treatment for the resectable luminal A subtype of cancer (T1-4N2M0) in terms of overall and cancer-specific survivals. The retrospective study results demonstrated that chemohormonal treatment was the most effective method for the above category of patients: the five-year overall survival was 88.7%±4.8% as compared to 33.3%±19.2% with hormone therapy ($P < 0.001$), the cancer-specific survival — 93.0%±3.9% against 53.3%±24.8% ($P < 0.001$), respectively.

Key words: breast cancer, luminal A subtype, overall survival, disease-free survival, cancer-specific survival, hormone therapy, chemohormonal treatment.

HEALTHCARE. 2018; 5: 73—75.

RESULTS OF ADJUVANT HORMONO- AND CHEMOHORMONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE LUMINAL A SUBTYPE BREAST CANCER

M. V. Dechko

Высокая гормональная чувствительность люминального А-подтипа рака молочной железы (РМЖ) обуславливает обязательное назначение в адъювантном режиме гормонотерапии (ГТ). Вместе с тем низкая чувствительность данного молекулярно-биологического подтипа опухоли к химиотерапии (ХТ) ставит под сомнение необходимость цитостатического лечения [1—5].

Существующие в настоящее время не менее 12 интерпретаций вариантов люминального А-подтипа РМЖ основаны на числовых значениях 4 основных иммуногистохимических маркеров опухоли: рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), онкобелка Her2/neu и маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Однако в настоящее время наиболее точной является методика идентификации люминального А-подтипа РМЖ, предложенная ESMO в 2013 г.: ER≥1%, PR≥20%, отсутствие гиперэкспрессии Her2/neu, Ki-67=0—20% [6].

Таким образом, исследования эффективности лечения пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ, определенным с помощью вышеописанных критериев ESMO-2013, представляются актуальными, поскольку служат основанием для определения оптимальных программ адъювантной терапии.

Материал и методы

Материалом проведенного ретроспективного исследования были блоки опухолевого материала 52 пациенток, страдающих резектабельным люминальным А-подтипом РМЖ (T1-4N2M0). Данный подтип рака идентифицировали по результатам иммуногистохимического исследования опухоли, использовали следующий набор характеристик: ER≥1%, PR≥20%, отсутствие гиперэкспрессии Her2/neu, Ki-67≤20%.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проведено радикальное лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии

им. Н. Н. Александрова в 2006—2009 гг. Отдаленные результаты оценивали на основании данных выписок из канцер-регистра, историй болезни и амбулаторных карт.

При анализе 5-летних результатов терапии сравнивали группы пациенток, которым в адъювантном режиме были проведены только ГТ или химиогормональное лечение (ХГЛ). С помощью моментного метода Каплана — Мейера оценивали показатели общей (ОВ), безрецидивной (БВ) и канцерспецифической (КСВ) выживаемости. Для оценки результатов исследования принят уровень значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с применением программы SPSS STATISTICS v. 21.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ретроспективного исследования впервые проанализированы 5-летние показатели ОВ, БВ и КСВ у 52 пациенток, страдающих люминальным А-подтипом РМЖ с распространенностью процесса T1-4N2M0. Оценку эффективности терапии проводили у пациенток, которые в адъювантном режиме прошли ХГЛ и только ГТ.

Сравнительный анализ эффективности адъювантной терапии (ГТ и ХГЛ), проведенной пациенткам с люминальным А-подтипом РМЖ и распространенностью процесса T1-4N2M0, показал статистически значимое преимущество показателя ОВ у пациенток, которым осуществлялось ХГЛ. Так, показатель 5-летней ОВ составил $88,7 \pm 4,8\%$ против $33,3 \pm 19,2\%$ у пациенток, которые получали только ГТ ($p < 0,001$) (рис. 1).

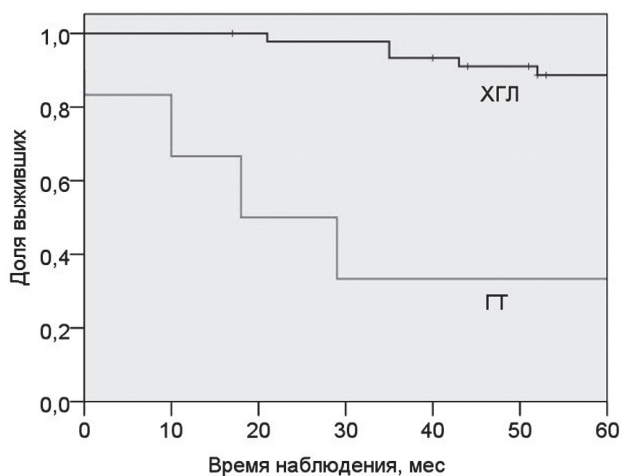


Рис. 1. ОВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ

Оценка преимущества конкретного вида лечения по значению 5-летней БВ среди пациенток с распространенностью люминального А-подтипа РМЖ T1-4N2M0 не выявила статистически значимых различий: БВ составила $74,2 \pm 6,8\%$ при ХГЛ и $62,5 \pm 21,3\%$ при ГТ соответственно ($p = 0,057$) (рис. 2).

Следует отметить, что люминальным А-подтипом РМЖ страдают преимущественно пациентки постменопаузального возраста. Известно, что данная возрастная группа характеризуется множественной общесоматической патологией, в частности патологией сердечно-сосудистой системы. Понятно также, что значительная часть пациенток умирает от причин, не связанных с прогрессированием заболевания. Этим объясняется значительная разница в 5-летних показателях ОВ ($33,3 \pm 19,2\%$) и БВ ($62,5 \pm 21,3\%$) в группе пациенток, которые получали ГТ.

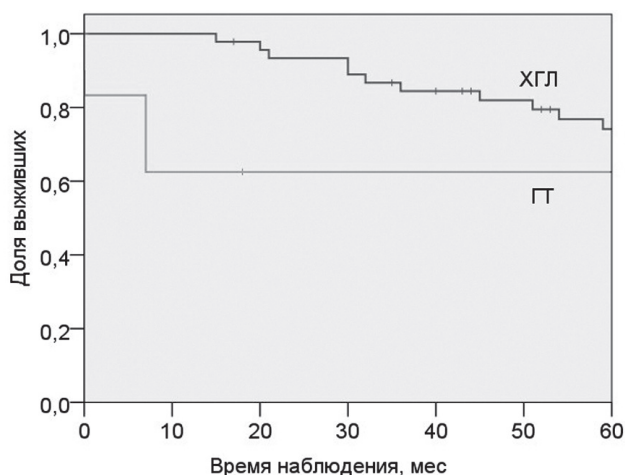


Рис. 2. БВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ

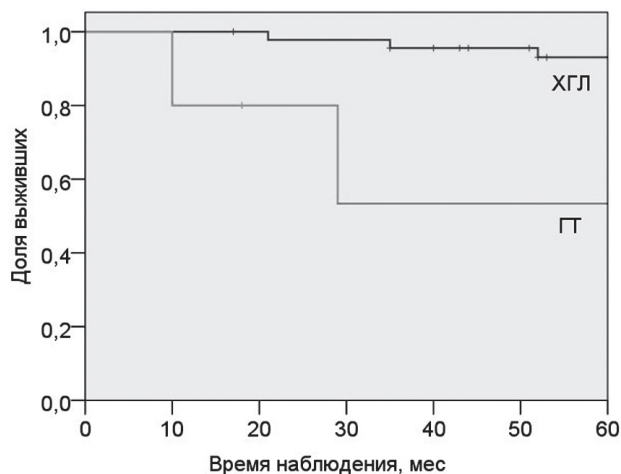


Рис. 3. КСВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ

При оценке влияния цитостатического компонента адъювантной терапии на показатель КСВ установлено, что ХГЛ пациенток с распространенностью процесса T1-4N2M0 более эффективно, чем только ГТ: $93,0 \pm 3,9\%$ против $53,3 \pm 24,8\%$ соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Таким образом, при люминальном А-подтипе РМЖ и распространенности процесса в пределах T1-4N2M0 добавление химиотерапии к адъювантной ГТ улучшает 5-летние показатели лечения: ОВ повысилась с $33,3 \pm 19,2\%$ до $88,7 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$), КСВ — с $53,3 \pm 24,8\%$ до $93,0 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$). Наиболее эффективным методом является ХГЛ.

Контактная информация:

Дечко Марина Владимировна — мл. науч. сотр. лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной; сл. тел. +375 17 265-46-17.

Конфликт интересов отсутствует.

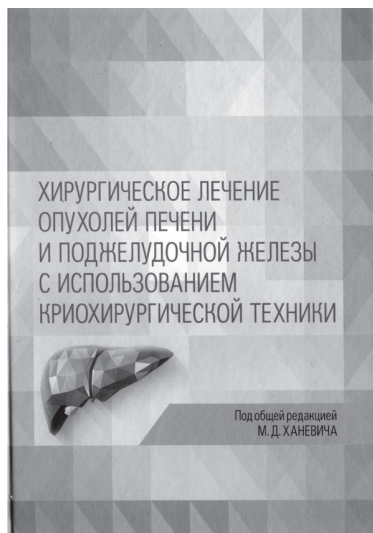
REFERENCES

1. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): vi7—23.
2. Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P., et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23(6): 1428—36.
3. Inic Z., Zegarac M., Inic M., et al. Difference between luminal A and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clin. Med. Insights. Oncol.* 2014; 8: 107—11.
4. Di Leo A., Bleinberg H., Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(10): 2045—47.
5. Dechko M. V., Antonenkova N. N., Zhavrid E. A., et al. The frequency of disease return during adjuvant therapy for patients with luminal A subtype of breast cancer (T1N0M0). *Onkologicheskij zhurnal.* 2017; 2(42, Suppl. 11): 27. (in Russian)
6. Dechko M. V., Antonenkova N. N., Zhavrid E. A., et al. Results of adjuvant therapy of patients with luminal A subtype of breast cancer and the prevalence of the T2N0M0 process. *Onkologicheskij zhurnal.* 2017; 2(42, Suppl. 11): 29—30. (in Russian)

Поступила 21.12.17.



КНИГИ, ПОСТУПИВШИЕ В РЕСПУБЛИКАНСКУЮ НАУЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ БИБЛИОТЕКУ



Здравоохранение г. Минска в 2016 году: стат. сб. / Комитет по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, Медицинский информационно-аналитический центр. — Минск: РНМБ, 2017. — 225 с.

Сборник содержит основные показатели здоровья населения и деятельности организаций здравоохранения г. Минска за 2016 г. При составлении сборника использованы данные годовых статистических отчетов организаций здравоохранения, подведомственных Комитету по здравоохранению Мингорисполкома, городского управления статистики.

Издание предназначено для руководителей организаций здравоохранения, ученых и врачей.

Авхукова Н. А. Мировой рынок медицинских услуг: тенденции развития и перспективы участия Республики Беларусь / Н. А. Авхукова. — М.; Минск: ФИРМА «РУССКИЕ», 2017. — 95 с.

Представлены аналитические данные о состоянии развития и пути совершенствования рынка медицинских услуг ряда стран мира (США, Индия, Россия, Израиль и др.). Дана характеристика состояния и тенденции развития рынка медицинских услуг в Республике Беларусь. Намечены пути совершенствования и развития экспорта медицинских услуг в Республике Беларусь.

Хирургическое лечение опухолей печени и поджелудочной железы с использованием криохирургической техники / Б. И. Альперович [и др.]; под общ. ред. М. Д. Ханевича. — СПб.: Аграф+, 2017. — 125 с.

Монография посвящена сложной теме — хирургическому лечению опухолей печени и поджелудочной железы с использованием интраоперационного криовоздействия.

Книга предназначена для хирургов, онкологов и гепатологов.

Урсуленко В. И. Хирургия осложненных форм ишемической болезни сердца: монография / В. И. Урсуленко. — Киев: Агат-Принт, 2016. — 189 с.

Монография посвящена одному из важнейших направлений сердечно-сосудистой хирургии, а именно проблеме предвидения и хирургического лечения осложненных форм ишемической болезни сердца. Автор подробно анализирует многочисленные осложнения течения ишемической болезни сердца, на основе большого фактического материала рассматривает различные хирургические приемы, направленные на эффективную коррекцию неблагоприятных проявлений последствий и заболевания.

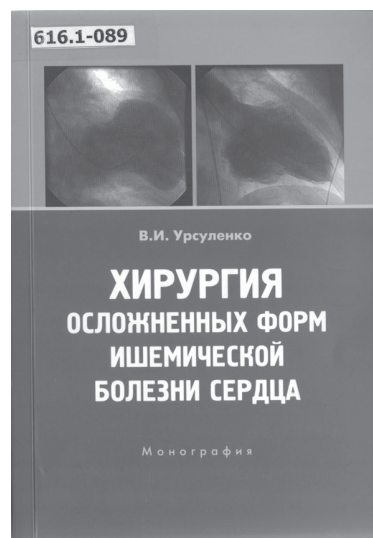
Большой опыт автора позволил разработать и внедрить в практику оригинальные последовательные методы лечения сосудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий, предложить оригинальные идеи хирургического лечения таких осложнений течения ишемической болезни сердца, как аневризмы левого желудочка, разработать новые методы ликвидации заднебазальных аневризм.

Предназначена для кардиохирургов, кардиологов, а также студентов, преподавателей медицинских высших учебных заведений.

Педиатрия: учеб. для учащихся учреждений образования, реализующих образов. прогр. среднего спец. образования по специальности «Лечеб. дело» / Е. М. Русакова [и др.]; под ред.: Е. М. Русаковой, А. М. Чичко. — Минск: Мисанта, 2017. — 511 с.

Учебник «Педиатрия» написан ведущими педиатрами Республики Беларусь, внесшими значительный вклад в развитие отечественной педиатрии.

В учебнике описаны особенности физического и нервно-психического развития ребенка, изложены санитарно-эпидемиологические требования к родовспомогательному учреждению, физикальные методы обследования доношенного и недоношенного ребенка. С учетом рекомендаций ВОЗ рас-



смотрено вскармливание ребенка грудного возраста. С современных позиций освещены заболевания детей и их лечение. Представлен национальный прививочный календарь, даны рекомендации по тактике проведения профилактических прививок. Описаны организация медицинского обслуживания детей в городских и сельских условиях, санитарные нормы и требования, предъявляемые к учреждениям образования.

Для учащихся медицинских колледжей, работников со средним специальным медицинским образованием.

Рудой А. С. Синдромные и «семейные» аневризмы грудной аорты (наследственные аортопатии) / А. С. Рудой; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: НиктаграфиксПлюс, 2016. — 139 с.

В монографии дан обзор генетически обусловленных аневризм (аортопатии) грудной аорты (АГА), сопровождающихся крайне высоким риском рассечения и внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста. Систематизированы ассоциации молекулярных событий с развитием АГА при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ). Большое внимание уделено молекулярной биологии и генетике человека, роли трансформирующего фактора роста-0 (TGF-P) в патогенезе АГА, в том числе подкрепленные собственными результатами исследований. Сфокусированы взгляды на современную тактику ведения и методах раннего скрининга АГА, эхокардиографической диагностике и истинной оценке размеров корня аорты. Рассматриваются потенциальные терапевтические и молекулярные мишени, роль антагонистов рецепторов I типа ангиотензина II в профилактике АГА. Работа выполнена при финансовой поддержке БФФИ (НИР MI ЗУ-001; № ГР 20132073).

Адресуется врачам-кардиологам, терапевтам, ревматологам, врачам функциональной диагностики, медицинским работникам общей лечебной сети и широкого круга обучающихся медицинских вузов.

Рудой А. С. Аневризма грудного отдела аорты и структурные аномалии сердца: рук. для врачей / А. С. Рудой, А. А. Бова, Т. А. Нехайчик; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: НиктаграфиксПлюс, 2016. — 182 с.

В книге рассмотрены современные представления о кардиоваскулярной патологии, обусловленной наследуемыми нарушениями соединительной ткани. Накопленные на сегодняшний день знания требуют более широкой осведомленности практикующих врачей о современном состоянии проблемы и тактике ведения пациентов с генетически обусловленной патологией грудного отдела аорты, отдельными внутрисердечными аномалиями, клиническое значение которых наиболее часто ассоциируется с острым аортальным синдромом и риском кардиального тромбоэмболизма. Приведены данные о распространенности, анатомии, морфогенетических особенностях, клинико-инструментальной диагностике обозначенной патологии.

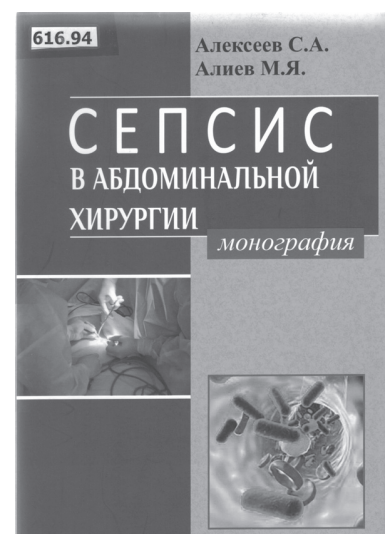
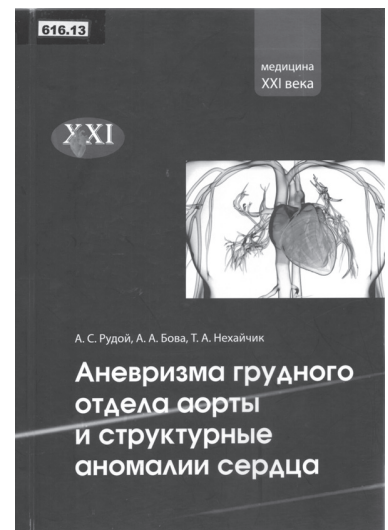
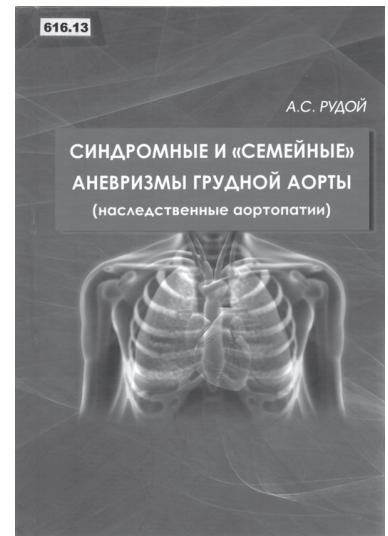
Издание предназначено для широкого круга врачей-терапевтов, кардиологов, специалистов функциональной и лучевой диагностики.

Алексеев С. А. Сепсис в абдоминальной хирургии: монография / С. А. Алексеев, М. Я. Алиев. — Баку: «Zerdabi LTD» MMC, 2017. — 319 с.

В монографии рассмотрены вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения хирургического сепсиса. Особое внимание уделено аспектам развития стадийных иммунных нарушений, представлена характеристика воспалительных медиаторов, особенности развития ПОН, диагностические критерии и прогностические факторы отдельных органных дисфункций с учетом морфологических и гистохимических нарушений.

Подробно приведены составляющие комплексного лечения, включающие хирургическое лечение, антибактериальную и иммуннокорректирующую терапию, инфузионно-трансфузионные средства и нутритивную поддержку. Обобщены данные об иммуномодулирующих препаратах при лечении сепсиса, представлен собственный опыт их применения, предложены способы оптимизации лечения.

Для хирургов, анестезиологов-реаниматологов, клинических иммунологов, врачей общей практики, научных работников и студентов старших курсов медицинских вузов.





А. А. ЛАСТОВКА

ПОВТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ МЕНИНГИТОМ, ВЫЗВАННЫМ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлено клиническое наблюдение рецидивирующего менингита, развившегося на фоне менингоцеле, сопровождавшейся ликвореей. Детально представлено описание двух эпизодов менингита, вызванного стрептококком группы В, у ребенка в возрасте 8,5 мес и 1 год 6 мес.

Ключевые слова: рецидивирующий менингит, мозговая грыжа, *Streptococcus agalactiae*, стрептококк группы В.

The article presents a case of recurrent meningitis associated with meningocele accompanied by liquorrhea. Two episodes of meningitis in a 8.5 months and 1 year 6 months babies caused by the group B *Streptococcus* are described in detail.

Key words: recurrent meningitis, cerebral hernia, *Streptococcus agalactiae*, group B *Streptococcus*.

HEALTHCARE. 2018; 5: 78—80.

RECURRING MENINGITIS CAUSED BY *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

A. A. Lastovka

Бактериальный менингит является тяжелым инфекционным заболеванием нервной системы. В 1,3% случаев менингит имеет рецидивирующее течение, как правило, ассоциированное с врожденным или приобретенным дефектом костей черепа, приводящим к формированию ликворного свища [1, 2].

Стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*) является основным возбудителем неонатальных менингитов [3, 4]. В большинстве случаев инфекция реализуется в первые 3 мес жизни ребенка. Менингиты, вызванные *Streptococcus agalactiae*, после 3-месячного возраста встречаются значительно реже [5—8].

Приводим клиническое наблюдение рецидивирующего менингита на фоне врожденного порока костей черепа.

Ребенок А. родился от первой беременности на 40-й неделе гестации с массой тела 3300 г, длиной тела 52 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Течение беременности было осложнено обострением инфекции ВПГ-1 на 7—8-й неделе, острой респираторной инфекцией на 10-й неделе, уреоплазмозом на 15-й неделе и гестозом на 38-й неделе. Роды проходили через естественные родовые пути, околоплодные воды светлые, продолжительность безводного периода составила 8 ч 20 мин. В конце первых суток жизни новорожденный стал вялым,

наблюдались приступы апноэ, температура 37,2°C. В связи с тяжестью состояния пациент был переведен в отделение реанимации, а на 2-е сутки — в РНПЦ «Мать и дитя», где в последующем на основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз сепсиса в форме септикопиемии (гнояный менингит, пневмония). Посевы крови и ликвора были стерильными, на КТ головного мозга определен врожденный дефект в теле клиновидной кости. Антибактериальная терапия сепсиса проводилась цефуроксимом в сочетании с нетромицином. Пациент был выписан из стационара с выздоровлением, длительность госпитализации составила 23 сут.

В 3-месячном возрасте ребенку был удален полип носоглотки, в 7,5 мес пациент госпитализирован в нейрохирургическое отделение с диагнозом «врожденный порок развития основания черепа, ликворный свищ дна турецкого седла, скрытая ликворея, хроническая субдуральная гигрома левого полушария головного мозга». Проведено опорожнение гигромы. От пластики дефекта кости было решено воздержаться ввиду сложности оперативного вмешательства, технической невозможности закрытия свища со стороны носоглотки и отказа матери от нейрохирургического вмешательства.

В возрасте 8,5 мес ребенок поступил в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу с жалобами родителей на беспокойное поведение ребенка, повышение температуры до 38,6°C, срыгивание. При осмотре состояние тяжелое, обусловлено интоксикационным синдромом. Сознание ясное. Капризный, контакт затруднен, негативно реагирует на осмотр, кричит. Из правого носового хода вытекает слизистое отделяемое. Большой родничок размером 0,5×0,5 см на уровне костей черепа, не пульсирует. Кожа бледная, сыпи нет. Частота сердечных сокращений — 146 в минуту, частота дыхания — 42 в минуту. Симптом Лессажа отрицательный. Очаговой симптоматики нет. В общем анализе крови эритроциты — $3,98 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 105 г/л, лейкоциты — $18,5 \cdot 10^9/л$, тромбоциты — $220 \cdot 10^9/л$, эозинофилы — 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 13%, сегментоядерные — 51%, лимфоциты — 33%, моноциты — 2%, СОЭ — 8 мм/ч. Исследование ликвора: цитоз $5 \cdot 10^6/л$, представлен преимущественно лимфоцитами (81%), белок — 0,165 г/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, хлориды — 116 ммоль/л. При микроскопии ликвора обнаружены грамположительные кокки, расположенные цепочками, а по результатам бактериологического исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) — рост *Streptococcus agalactiae*. При контрольном исследовании ликвора на 10-е сутки от начала заболевания наблюдался цитоз $40 \cdot 10^6/л$ (65% нейтрофилов), белок — 0,231 г/л, глюкоза — 4,1 ммоль/л, хлориды — 119 ммоль/л; посевы СМЖ и крови на флору отрицательные. Через 8 сут лечения цитоз в ликворе снизился до $13 \cdot 10^6/л$ (44% нейтрофилов). Антибактериальную терапию менингита цефотаксимом проводили в течение 12 сут, затем 10 сут — меропенемом. На 39-е сутки от начала заболевания ребенок выписан из стационара с выздоровлением.

Через 1 мес после выписки из стационара пациенту проведено нейрохирургическое вмешательство — пластика дефекта клиновидной кости.

В возрасте 1 год ребенок перенес менингит неуточненной этиологии, затем в 1 год 3 мес и 1 год 5 мес у ребенка было еще два эпизода менингита, вызванного условно-патогенной флорой ротоглотки (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*).

Четвертый эпизод менингита в возрасте 1 год 6 мес был вновь вызван *Streptococcus agalactiae* (выделен из ликвора пациента на 2-е сутки от начала заболевания). Ребенок поступил на 2-е сутки заболевания с жалобами на многократную рвоту, вялость, повышение температуры до 38,2°C. При осмотре состояние тяжелое, обусловлено гипертермией, интоксикацией, внутричерепной гипертензией. Менингеальные симптомы положительные. В общем анализе крови эритроциты — $4,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 129 г/л, лейкоциты — $8,1 \cdot 10^9/л$, тромбоциты — $270 \cdot 10^9/л$, эозинофилы — 1%, базофилы — 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 37%, сегментоядерные — 29%, лимфоциты — 30%, моноциты — 2%. При исследовании ликвора цитоз — $2560 \cdot 10^6/л$ (100% нейтрофилы), белок — 0,495 г/л, глюкоза — 5,31 ммоль/л, хлориды — 120 ммоль/л. Для антибактериальной терапии использовали ванкомицин в дозе 58 мг/кг/сут, на 10-е сутки лечения ликвор санирован. При проведении КТ головного мозга в области носоглотки было обнаружено жидкостное образование однородной структуры с нечеткими контурами размером 30×20×20 мм, прилежащее к полости черепа. Ребенок госпитализирован в ЛОР-отделение с диагнозом «транссфеноидальное менингоцеле», где было выполнено удаление грыжи с пластикой закрытием дефекта клиновидной кости. Повторных случаев менингита у пациента не наблюдалось.

Отдаленными последствиями шести перенесенных гнойных менингитов до 2-летнего возраста ребенка были следующие. При осмотре пациента в 8 лет зарегистрированы признаки поражения двигательных нервов (правосторонний птоз, асимметрия оскала, отклонение языка вправо), координационные нарушения, невроз навязчивых движений, церебрастенический синдром (цефалгия, эмоциональная лабильность).

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении врожденный порок развития клиновидной кости спровоцировал формирование мозговой грыжи (менингоцеле) с последующим образованием ликворного свища, что привело к развитию рецидивирующего менингита.

В первый эпизод менингита, вызванного стрептококком группы В, обращает на себя внимание отсутствие воспалительных изменений в ликворе ребенка при поступлении в стационар, сопровождающихся, однако, ростом

микроорганизма из того же локуса в лабораторных условиях. Данная особенность описана при неонатальных менингитах [3, 9]. Кроме того, в клинической картине данного эпизода преобладала неспецифическая симптоматика и отсутствовали признаки внутричерепной гипертензии, что можно объяснить возрастом ребенка и наличием ликвореи.

Контактная информация:

Ластовка Анна Александровна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет. 220018, г. Минск, ул. Якубовского, 53; e-mail: maj-ja@tut.by.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Livingston R. A., Harrison C. J. *Recurrent Meningitis. In: Long S. S., Pickering L., Prober C. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. U. K. Elsevier Saunders; 2012: 287—92.*
2. Bogomilsky M. R., Chistyakova V. R. *Ear, Nose and Throat Diseases in Children. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 736 s. (in Russian)*

3. Beek D., Cabellos C., Dzipova O., et al. *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin. Microbiol. Infect. 2016; 1: 26.*

4. Lobzin Yu. V., Pilipenko V. V., Gromyko Yu. N. *Meningitis and Encephalitis. St. Peterburg: FOLIANT; 2006. 128 s. (in Russian)*

5. Guilbert J., Levy C., Cohen R., et al. *Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. Acta Paediatr. 2010; 99: 47—51.*

6. Marcos M. A. *Ultra-late-onset meningitis caused by serotype IX Group B Streptococcus. Pediatr. Infect. Dis J. 2015; 34 (7): 801.*

7. Vittorino R., Hui-Yuen J., Ratner A. J., et al. *Case report: Group B Streptococcus meningitis in an adolescent. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193390> (Accessed 13 August 2017).*

8. Managoli S., Chaturvedi P., Vilhekar K. Y. *Group B Streptococcal meningitis in a 5-year-old boy. Ind. J. Pediatr. 2003; 70: 509—11.*

9. Garges H. P., Moody A., Cotton M., et al. *Neonatal Meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics. 2006; 117 (4): 1094—100.*

Поступила 18.08.17.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 5 2018 г.

Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.

Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Граховская Ю. В. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 25.04.2018.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. 10,4 л.

Тираж 1698 экз. Зак. 1132

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.