

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

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

Исполняющий обязанности главного редактора
Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Ю. Л. ГОРБИЧ	И. О. СТОМА
Л. Н. КЕДА	А. А. ТАРАСЕНКО
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. А. ШАМАЛЬ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ
С. П. РУБНИКОВИЧ	И. В. ЮРКЕВИЧ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 12(921)/2023

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

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

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



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

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

От редакции	
Постыдный юбилей	4
Клиническая медицина	
Лаптев А. Н., Штейн А. Л., Орлова И. В., Воробей А. В., Дзюсмикејева М. И., Карпуть Е. С., Катибникова Е. И. Плевральные выпоты: этиология и лечение	5
Рагузин А. А., Строчкин А. В., Сидорович Р. Р., Забродец Г. В. Расстройства мочеиспускания у пациентов с повреждением спинного мозга	14
Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология	
Малинка Т. В., Галицкая С. С. Чек-лист в системе здравоохранения: обуза или точка опоры?	21
Лекции и обзоры	
Василевский И. В. Синдром активации тучных клеток: возможности фармакотерапии	24
Дискуссии	
Кошман Г. А. Диагностика и лечение субхондрального перелома недостаточности костной ткани коленного сустава	36
Обмен опытом	
Щастный А. Т., Осочук А. С., Марцинкевич А. Ф., Осочук С. С. Влияние такролимуса на некоторые показатели иммунной системы у мужчин и женщин после пересадки почки	42
Короткевич П. Е., Пивоварчик С. Н., Абражейчик О. Ю., Василевич С. Н. Влияние пандемии COVID-19 на результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями легких	48
Случаи из практики	
Лицкевич Л. В., Кривошеева Ж. И., Астапов А. А., Залуцкая О. М., Нистант Кумар Джха, Мазхар Сана Туберкулезный менингит (клиническое наблюдение и оценка индекса Thwaites, консенсуса Lancet)	53
К 100-летию журнала «Здравоохранение» (из архива редакции)	
Михаил Борисович Кроль	60
Кроль М. Б. К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах	61
Медицина Беларуси в лицах	
Семененя И. Н., Переверзев В. А. Сурта Иван Захарович — народный комиссар здравоохранения БССР, президент академии наук БССР (к 130-летию со дня рождения)	67
Николаева Е. В. След прожитой жизни (к 100-летию со дня рождения В. Д. Лапичко)	71
Оригинальные исследования	
Ерофеева А.-М. В., Рябцева С. Н., Молчанова А. Ю. Характеристика репаративного эффекта мезенхимальных стволовых клеток при модуляции каннабиноидных CB ₂ -рецепторов в модели периферической нейропатии	75

Editorial note	
Shameful anniversary	4
Clinical medicine	
Laptev A. N., Shtein A. L., Orlova I. V., Vorobei A. V., Dziusmikejeva M. I., Karputs E. S., Katibnikova E. I. Pleural effusions: etiology and treatment	
Rahuzin A. A., Strotsky A. V., Sidorovich R. R., Zabrodets G. V. Urination disorders in patients with spinal cord injury.	
Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology	
Malinka T. V., Galitskaya S. S. Checklist in the healthcare system: a burden or a point of support?	
Lectures and reviews	
Vasilevsky I. V. Mast cell activation syndrome: possibilities for pharmacotherapy	
Discussions	
Koshman G. A. Diagnostics and treatment of subchondral insufficiency fracture of the knee	
Exchange of experience	
Shchastnyj A. T., Osochuk A. S., Marcinkevich A. F., Osochuk S. S. Effect of tacrolimus on some immune system indicators in men and women after kidney transplant transplantation	
Korotkevich P. E., Pivovarchik S. N., Abrzhejchik O. Ju., Vasilevich S. N. The impact of the COVID-19 pandemic on the results of surgical treatment of patients with lung malignancies	
Cases From Practice	
Litskevich L. V., Kryvasheyeva Zh. I., Astapov A. A., Zalutskaya O. M., Jha N. K., Mazhar S. Tuberculous meningitis (clinical observation and evaluation Thwaites index, Lancet consensus)	
On the 100th anniversary of the journal «Healthcare» (from the editorial archive)	
Mikhail Borisovich Krol	
Krol M. B. On the question of teaching methods in medical faculties	
The Medicine of Belarus in Persons	
Semenenya I. N., Pereverzev V. A. Surtta Ivan Zakharovich — People's commissar of health of the BSSR and president of the academy of sciences of the BSSR: to the 130th anniversary of his birth	
Nikolaeva E. V. Trace of life lived (to the 100th anniversary of his birth of V. D. Lapitsky)	
Original Researches	
Yerofeyeva A.-M. V., Rjabceva S. N., Molchanova A. Y. Characteristics of the reparative effect of mesenchymal stem cells during modulation of cannabinoid CB ₂ -receptors in a model of peripheral neuropathy	

ПОСТЫДНЫЙ ЮБИЛЕЙ

Дорогие коллеги!

В ряду многочисленных юбилеев 2023 г. есть одно исключительное событие с отрицательным знаком. Речь пойдет о печально знаменитой сессии Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук имени В. И. Ленина (ВАСХНИЛ), о последствиях и уроках неординарного в научном мире события сродни средневековой инквизиции. В сталинскую эпоху всем приходилось держать нелегкий нравственный экзамен. Биологам были предъявлены дополнительные суровые требования, выявившие многообразие этических представлений и различную прочность моральных устоев.

«Положение в биологической науке», принятое на сессии ВАСХНИЛ в 1948 г., оказало резко отрицательное влияние на многие отрасли биологии и медицины. Отечественная биология, и прежде всего генетика, была разгромлена, что называется до основания и отброшена лет на 100 назад к доменделевскому состоянию наивного идеализма, а развитие заморожено, по меньшей мере, на 15 лет. То, чем руководствовались узурпировавшие биологию Т. Д. Лысенко и его приспешники (О. Б. Лелешинская, К. М. Быков, Г. М. Бошнян и др.) с научной точки зрения не поддается никакому разумному объяснению. Основные аргументы были чистой и беспардонной демагогией, вроде того, что надо кормить народ, а не заниматься гороховыми законами, генетика — реакционная буржуазная лженаука и даже «продажная девка империализма».

При этом особо полагались на сильные выражения и крепость голосовых связок, подкрепляемые воздействием органов тогдашнего «правопорядка».

В результате этой «победы» пострадали тысячи людей. В большой Академии наук, АМН, ВАСХНИЛ, в университетах и НИИ прошли беспощадные чистки. Исследователи, отстаивавшие истинную генетику были лишены условий для работы, уволены и рассеяны по другим отраслям. Самое страшное, что целый ряд ученых, которые не могли не понимать абсурдность положений, выдвинутых «победителями», испугавшись самым банальным образом, перешли в стан сторонников вегетативной гибридизации и мичуринской биологии. Некоторые этим не ограничились и для укрепления собственного положения разоблачали своих коллег и учителей, обвиняя в антимиучуринских пороках. Иные шли еще дальше, сочиняя политические доносы, зная, что они могут привести не только к изоляции оппонентов, но и к физическому уничтожению. В их числе были маститые ученые, занимающие высокие посты. Все это сохранил стенографический отчет сессии, как и имена настоящих рыцарей науки — Н. П. Дубинина, И. А. Раппопорта, Г. Г. Тинякова, А. Р. Жебрака (президент АН БССР).

Довоенная биология являлась исключительно передовой и плодотворной, не случайно именно отечественной науке принадлежат выдающиеся открытия нобелевского уровня (Н. И. Вавилов, Н. К. Кольцов, С. С. Четвериков, Н. В. Тимофеев-Ресовский, Г. А. Надсон, Г. С. Филиппов, А. С. Серебровский, Г. Д. Карпеченко, Н. П. Дубинин и др.). Без этих достижений едва ли были возможны современные научные разработки в области селекционно-генетической работы в животноводстве, растениеводстве, микробиологии и биологической промышленности (генная инженерия, вакцины), биотехнологии, производстве антибиотиков и лекарств. Кроме громадного научного ущерба, сессия имела еще одно трудно исправимое последствие — тотальное, через систему образования в масштабах всей страны, искажение естественнонаучного мировоззрения. Это, пожалуй, самый болезненный удар, оправиться от которого не удастся до настоящего времени.

История лысенковщины заставляет прийти к грустному выводу: популяция ученых в моральном отношении является весьма хрупкой и подвергать ее серьезным испытаниям опасно. Это может привести к тяжелым последствиям для науки. Не очень приятно ворошить мракобесие, но как ни банальна истина «без прошлого нет будущего» — это истина.

Дорогие друзья! Завершается 2023 год, унося радости и беды, успехи и поражения. Благодарим авторов, рецензентов, читателей, всех, кто с нами сотрудничает, за доверие. Следующий год для «Здравоохранения» юбилейный — журналу исполнится 100 лет. Верим в поддержку всех, кому дорого здоровье соотечественников и благополучие нашего Отечества. Мы полны творческих планов и вместе с вами обязательно их реализуем. Желаем в Новом году благоприятных перемен, приятных сюрпризов и долгожданных побед! Однако не будем забывать, что «фортуна капризна и не все исполняет сама, дабы не лишать нас свободной воли и причитающейся нам части славы» (М. Монтень).

Светлого праздника Рождества Христова и счастливого Нового года!

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев



¹А. Н. ЛАПТЕВ, ²А. Л. ШТЕЙН, ³И. В. ОРЛОВА, ¹А. В. ВОРОБЕЙ,
³М. И. ДЮСМИКЕЕВА, ²Е. С. КАРПУТЬ, ¹Е. И. КАТИБНИКОВА

ПЛЕВРАЛЬНЫЕ ВЫПОТЫ: ЭТИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

²Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

³РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить возможности повышения эффективности этиологической диагностики и лечения плевральных выпотов.

Материал и методы. В двух отделениях легочной хирургии диагностированы плевральные осложнения у 470 (20,3 %) пациентов из числа госпитализированных. Средняя продолжительность болезни до госпитализации в отделение легочной хирургии составила 8 сут. Основными методами диагностики плевральных выпотов являлись клинико-рентгенологические исследования. Для выявления этиологии у 470 пациентов проведены цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, у 296 — диагностическая бронхоскопия, у 395 — видеоторакоскопия и биопсия.

Результаты. В выявлении плевральных выпотов клинико-рентгенологические методы исследования были информативными у 398 (84,7 %) пациентов из 470. У 72 (15,3 %) пациентов для выявления выпотов оказалась необходимой диагностическая пункция плевральной полости. При установлении характера патологических изменений в легких и этиологии плевральных выпотов клинико-рентгенологические методы были информативными у 139 (29,6 %) пациентов. Цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, позволило установить этиологию дополнительно у 61 (13,0 %) из 470 пациентов. При исследовании биопсионного материала, полученного при диагностической бронхоскопии, этиологический диагноз установлен у 46 (15,5 %) из 296 пациентов и у 205 (51,9 %) из 395, полученных при видеоторакоскопии. Из 470 пациентов всеми методами исследования этиология плеврального выпота и характер заболевания установлены у 451 (96,0 %).

Заключение. Своевременное направление пациентов с плевральными выпотами в отделение легочной хирургии для проведения диагностических исследований с целью получения материала для бактериологического, цитологического и гистологического исследований позволяет до 96 % повысить выявление этиологического фактора и в ранние сроки после начала заболевания применить этиотропное лечение.

Ключевые слова: плевральные выпоты, своевременное направление пациентов в хирургическое торакальное отделение, выявление этиологии, бронхоскопия, видеоторакоскопия, лечение.

Objective. To determine the possibilities of improving the effectiveness of etiological diagnosis and treatment of pleural effusions.

Materials and methods. Pleural complications were diagnosed in 470 (20,3 %) of 2420 patients hospitalized in two departments of pulmonary surgery over the past 4 years. Diagnostic puncture of the pleural cavity to detect effusions was necessary in 72 (15,3 %) patients. Clinical and radiological methods of investigation were the main methods for diagnosing pleural effusions and the nature of pathological changes in the lungs. All 470 patients underwent cytological and bacteriological examination of exudate obtained during punctures of the pleural cavity to identify the etiology. Diagnostic bronchoscopy was performed in 296 patients, and videothoracoscopy — in 395 patients.

Results. Clinical and radiological methods of investigation in detecting pleural effusions were informative in 398 patients out of 470 (84,7 %). Diagnostic puncture of the pleural cavity was necessary to detect effusions in 72 (15,3 %) patients. Clinical and radiological methods in identifying the nature of pathological changes in the lungs and the etiology of pleural effusions were informative in 139 (29,6 %) patients. Cytological and bacteriological examination of the exudate obtained during punctures of the pleural cavity allowed to reveal the etiology additionally only in 61 of 470 patients (13,0 %). The etiological diagnosis was made using the method of the examination of biopsy material obtained during diagnostic bronchoscopy in 46 of 296 patients (15,5 %), during videothoracoscopy — in 205 of 395 (51,9 %). The etiology of pleural effusion and the nature of the disease was established by all research methods in 451 out of 470 patients (96,0 %).

Conclusion. Timely referral of patients with pleural effusions to the departments of pulmonary surgery for diagnostic investigations in order to obtain material for bacteriological, cytological and histological examination is necessary to increase the rate of etiology detection to 96 % and achieve a faster and better cure.

Key words: pleural effusions, timely referral of patients to department of thoracic surgery, detection of etiology, bronchoscopy, videothoracoscopy, treatment.

HEALTHCARE. 2023; 12: 5—13.

PLEURAL EFFUSIONS: ETIOLOGY AND TREATMENT

A. N. Laptev, A. L. Shtein, I. V. Orlova, A. V. Vorobei, M. I. Dziusmikejeva, E. S. Karputs, E. I. Katibnikova

Плевральные выпоты возникают чаще всего при туберкулезе, неспецифических воспалительных заболеваниях легких, при злокачественных опухолях [1—6]. Этиология легочного заболевания и плеврального выпота почти всегда совпадает. Поэтому диагностический поиск по установлению этиологии может проводиться в двух направлениях: 1) выявление этиологии основного заболевания; 2) выявление этиологии выпота. В реализации и первого, и второго направления есть существенные трудности, которые нарастают с течением времени. Отсюда возникает необходимость максимального ускорения диагностического поиска. В большинстве случаев без применения бактериологических, цитологических, гистологических методов определить этиологию плевральных выпотов трудно. Для получения качественного и количественно достаточного для исследования материала необходимы инструментальные исследования. Но в условиях терапевтического или пульмонологического отделения, куда обычно госпитализируются пациенты, такие диагностические методы не применяются. Поэтому существует необходимость своевременного направления таких пациентов в отделения легочной хирургии.

Материал и методы

Среди 2320 пациентов, госпитализированных в отделения легочной хирургии Минского областного пульмонологического центра и РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за 2 года, плевральные выпоты диагностированы у 470 (19,8 %). Диагностика плевральных выпотов и характера патологических изменений в легких у всех пациентов осуществлялась клинико-рентгенологическими методами исследования, некоторым пациентам для выявления плеврального выпота оказалась необходимой диагностическая пункция плевральной полости. Для выявления этиологии, кроме клинико-рентгенологических методов, у всех 470 пациентов проводили цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, диагностическая бронхоскопия выполнена 296 пациентам, видеоторакоскопия — 395 пациентам. При видеоторакоскопии для бактериологического, цитологического и гистологического исследований из плевральной полости забирали экссудат и белковые массы, удаляли плевральные наслоения, бронхопульмональные

лимфатические узлы, реже проводили краевую резекцию легочной ткани. При торакоскопии 172 пациентам проводили декортикацию легкого, разделение междолевых щелей, герметизацию легочной ткани с целью создания условий для расправления легкого.

Результаты и обсуждение

В выявлении плевральных выпотов клинико-рентгенологические методы исследования оказались информативными у 398 (84,7 %) пациентов из 470. У 72 (15,3 %) пациентов в процессе дифференциальной диагностики плевральный выпот обнаружен при диагностической пункции плевральной полости. При выявлении этиологии плевральных выпотов и патологических изменений в легких клинико-рентгенологические методы оказались информативными у 139 (29,6 %) пациентов. Цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, позволило установить этиологию дополнительно только у 61 (13,0 %) из 470 пациентов. Редкое выявление этиологии при исследовании экссудата, полученного при пункции плевральной полости, указывает на то, что в экссудате содержится очень мало клеточного материала и бактерий. Клеточный и бактериальный субстрат находится в тканях. Об этом свидетельствуют бактериологические, цитологические и гистологические исследования биопсийного материала, полученного при видеоторакоскопии. При исследовании материала, полученного при бронхоскопии, этиологический диагноз установлен у 46 (15,5 %) из 296 пациентов, при видеоторакоскопии — у 205 (51,9 %) из 395 пациентов.

Значительное увеличение частоты выявления этиологического диагноза при раннем проведении инструментальных исследований позволило рекомендовать пульмонологам в первые дни после появления плеврального осложнения направлять пациентов в отделения легочной хирургии для проведения диагностики с целью получения материала для бактериологического, цитологического, гистологического исследований, а также создания условий для быстрого расправления легкого и устранения плеврального выпота. Таким образом, растет количество пациентов с плевральными выпотами, направляемых своевременно в отделения легочной хирургии.

Основной задачей диагностического поиска при плевральных выпотах является диагностика заболевания, которое осложнилось развитием плеврального выпота, и выявление его этиологии. Из 470 пациентов всеми методами исследования характер заболевания и этиология плеврального выпота установлены у 451 (96,0 %). Из них: туберкулез отмечался у 103 (21,9 %) пациентов, злокачественные опухоли — у 91 (19,4 %), пневмония — у 98 (20,9 %), гнойно-некротические поражения легких — у 103 (21,9 %), закрытая травма грудной клетки — у 21 (4,5 %), закрытая травма груди с повреждением грудного лимфатического протока — у 5 (1,1 %), хроническая туберкулезная эмпиема с псевдохилотораксом — у 3 (0,6 %), панкреатит — у 4 (0,8 %), цирроз печени — у 7 (1,5 %), сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения — у 16 (3,4 %), характер заболевания не установлен — у 19 (4,0 %) (таблица).

Туберкулезный экссудативный плеврит выявлен у 51 (11,3 %) пациента; туберкулезная эмпиема — у 40 (8,9 %); туберкулезный пио-

пневмоторакс — у 12 (2,6 %); неспецифический экссудативный плеврит — у 84 (18,5 %); неспецифическая эмпиема — у 81 (17,9 %); неспецифический пиопневмоторакс — у 61 (13,5 %); хилезные плевриты — у 5 (1,1 %), псевдохилоторакс — у 3 (0,6 %), транссудаты — у 23 (5,1 %) пациентов, параканкротный плеврит — у 91 (20,4 %). У 19 (4,0 %) пациентов при исследовании содержимого плевральной полости этиология не установлена, но выпот у них был устранен, и он расценен как неспецифический.

При выявлении плеврального выпота значение имеют клиничко-рентгенологические исследования. При инфекционно-зависимом плевральном выпоте в воспалительный процесс вовлекается большая площадь плевры, поэтому у пациентов отмечается интоксикационный синдром, проявляющийся лихорадкой, общей слабостью, потливостью, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. При выраженной интоксикации появляются функциональные нарушения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Быстро нарастают проявления

Диагностированные заболевания легких и характер плевральных осложнений

Заболевание	Характер плеврального выпота									Всего
	туберкулезный плеврит	туберкулезная эмпиема	туб. пиопневмоторакс	неспецифич. плеврит	неспецифич. эмпиема	несп. пиопневмоторакс	хилоторакс	транссудат	этиология не установлена	
Туберкулез легких	63	34	6	—	—	—	—	—	Нет	103 (21,9 %)
Пневмония	—	—	—	74	24	—	—	—	»	98 (20,9 %)
Абсцессы легких	—	—	—	4	38	61	—	—	»	103 (21,9 %)
Злокачественные опухоли	—	—	—	84	7	—	—	—	»	91 (19,4 %)
Закрытая травма груди	—	—	—	13	8	—	—	—	»	21 (4,5 %)
Травматический хилоторакс	—	—	—	—	—	—	3	—	»	3 (0,6 %)
Псевдохилоторакс	—	—	—	—	—	—	5	—	»	5 (1,1 %)
Сердечно-сосудистые заболевания	—	—	—	—	—	—	—	16	»	16 (3,4 %)
Панкреатит	—	—	—	—	4	—	—	—	»	4 (0,8 %)
Цирроз печени	—	—	—	—	—	—	—	7	»	7 (1,5 %)
Этиология не установлена	—	—	—	—	—	—	—	—	»	19 (4,0 %)
Всего	63 (13,4 %)	34 (7,2 %)	6 (1,3 %)	175 (37,3 %)	81 (17,2 %)	61 (13,0 %)	8 (1,7 %)	23 (4,9 %)	19 (4,0 %)	470 (100 %)

бронхолегочно-плеврального синдрома: кашель, одышка, боли в грудной клетке. При осмотре отмечается отставание половины грудной клетки при дыхании, уплотнение кожи и подкожной клетчатки. Голосовое дрожание на стороне поражения становится ослабленным, при перкуссии определяется притупление перкуторного звука. Дыхание при аускультации ослабленное. Указанные признаки редко служат основанием для установления диагноза «плеврит», но они являются показанием для рентгенологического исследования, позволяющего подтвердить диагноз.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определяется синдром затемнения с увеличением гемиторакса в объеме. Об увеличении объема гемиторакса свидетельствует смещение средостения в противоположную сторону и вниз диафрагмы. При свободной от сращений плевральной полости выпот скапливается в нижнебоковых ее отделах и поэтому затемнение на рентгенограммах приобретает форму треугольника с косою верхневнутренней границей. При наличии легочно-плевральных сращений выпот может скапливаться в любом месте плевральной полости, свободном от сращений и проявляется рентгенологически затемнениями любой локализации и любой конфигурации, что нередко вызывает трудности в проведении дифференциальной диагностики. Для более точного определения локализации выпота проводится боковая рентгенография органов грудной клетки. Диагностические трудности могут быть решены при компьютерной томографии и при диагностической пункции плевральной полости. При установлении этиологии основного заболевания и плеврального выпота рентгенологическими методами трудности могут быть не преодолимыми. Экссудат, скапливающийся в плевральной полости, мешает их выявлению. Быстро формирующиеся плевральные фибринозные наслоения создают дополнительные затемнения и не большие по объему патологические изменения в легких на их фоне могут быть совершенно незаметными даже после удаления экссудата.

При появлении экссудата, крови, лимфы или воздуха в плевральной полости необходимо придерживаться мнения, базирующегося на опыте лечения многочисленных пациентов с разными плевральными осложнениями: если легкое отошло от грудной стенки, то, независимо от причин, его необходимо вернуть на свое

место как можно быстрее, иначе невозможно избежать развития новых осложнений [1—4, 8].

Правильность вышеуказанного тезиса несомненна, но если до выявления этиологии плеврального выпота врач, проявляя высокую активность и квалификацию, быстро устранит плеврит методом торакоцентеза и расправит легкое, создав условия для облитерации плевральной полости, то он закроет для себя возможности установления этиологического диагноза, так как после расправления легкого будет трудно использовать видеоторакоскопию и провести биопсию. Поэтому при выявлении плеврального выпота необходимость выявления этиологии является такой же важной и безотлагательной задачей, как и задача устранения выпота и расправления легкого.

Таким образом, при отсутствии четких сведений об основном заболевании, чтобы своевременно установить этиологию плеврального выпота, необходимо в первые дни после его возникновения и до расправления легкого направить пациента в отделение легочной хирургии для проведения торакоскопии с целью получения материала для бактериологического, цитологического и гистологического исследований. Если выпот очень массивный и сопровождается нарушением функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем необходимо провести пункцию плевральной полости и удалить экссудат, оставив часть его в плевральной полости, и перевести пациента в отделение легочной хирургии.

Может возникнуть вопрос, почему нельзя ограничиться исследованием плеврального экссудата, полученного при плевральной пункции? Диагностическая ценность этого метода оказалась значительно меньшей, чем ожидалось и позволяет установить этиологический фактор не более чем в 10—15 % наблюдений [1, 2, 5, 8, 9]. Низкая диагностическая значимость исследования плеврального выпота, полученного при пункциях плевральной полости, в выявлении этиологии позволила предположить, что жидкая составляющая содержимого плевральной полости содержит очень низкую концентрацию клеточного материала и бактерий, или там находятся нежизнеспособные бактерии. Бактериальная обсемененность экссудата низкая, потому что в нем низкое содержание питательных веществ для бактерий. Основной клеточный и бактериальный субстрат содержится в плевре, плевральных наслоениях, в легочной ткани. Эти

предположения явились поводом для применения с диагностической целью видеоторакоскопии. Широкое и раннее применение видеоторакоскопии позволило увеличить до 96 % этиологическую диагностику выпотов.

Главными задачами при организации лечения являются: удаление из плевральной полости экссудата и белковых масс; скорейшее расправление легкого; лечение основного заболевания.

При инфекционно-зависимых выпотах применяются антимикробные препараты с широким спектром действия: природные пенициллины, цефалоспорины 3—4 поколений, макролиды, фторхинолоны, карбапенемы и другие. Объем заместительной терапии определяется выраженностью проявления фактора потерь, который контролируется по показателям количества эритроцитов и гемоглобина крови, по уровню альбумина крови и объема циркулирующей крови. В большинстве случаев при плевральных выпотах заместительная терапия в больших объемах не показана. Следует учитывать, что пациенты с заболеваниями легких плохо переносят гиперволемию. Избыточная влага из кровеносного русла уходит в ткани и паренхиму легких, вызывая ухудшение газообмена. Поэтому суточный объем инфузионных средств при отсутствии кровопотери в большинстве случаев не должен превышать 1500 мл.

Эффективность общего лечения зависит от результатов местного лечения. Если расправление легкого достигается за 1—2 сут после видеоторакоскопического хирургического вмешательства, то на этом фоне интоксикационный синдром исчезает за 2—4 сут. Раннее применение видеоторакоскопии позволяет установить этиологию плеврального выпота и оперативно применить этиотропное лечение, своевременно удалить из плевральной полости белковые массы, предотвратить формирование плевральных наслоений, создать условия для расправления легкого и более качественного излечения без существенных функциональных потерь. Диагностические и лечебные задачи при видеоторакоскопии решаются одновременно.

Видеоторакоскопия проводится под интубационным наркозом. Во время операции забирается из плевральной полости для исследования весь экссудат и фибринозные наслоения с висцеральной и париетальной плевры, проводится биопсия пораженных участков париетальной плевры, удаление лимфатических

узлов и, при возможности, пораженных участков легкого. Если при удалении наслоений с висцеральной плевры возникает угроза повреждения паренхимы легкого, то от декорткации в этих участках следует отказаться. Декорткация трудна в случаях, когда формирование наслоений сочетается с развитием непрямого (клеточно-зависимого) фиброза, прорастающего, в отличие от фибринозных наслоений, через висцеральную плевру в легочную ткань. Основной целью декорткации является «раскрепощение» легкого и увеличение его объема для того, чтобы в послеоперационном периоде легкое могло заполнить всю плевральную полость. Способность легкого к расправлению можно увеличить особенно существенно, если удастся хотя бы частично разделить междолевую щель. Междолевая поверхность легкого меньше вовлекается в воспалительный процесс и сохраняет хорошую способность к растяжимости. Необходимо в процессе операции добиваться сохранения герметичности легкого. Герметичность легкого — залог быстрого и полного расправления легкого и устранения выпота. Заключительным этапом операции является дренирование плевральной полости. Необходимо использовать только методику форсированного расправления легкого, суть которой состоит в непрерывной эвакуации воздуха из плевральной полости с контролем за величиной создаваемого отрицательного давления и количеством удаляемого экссудата. Дренажи должны быть постоянно подключены к непрерывно действующей аспирационной системе.

При цитологическом и гистологическом исследовании полученного материала признаки туберкулезного гранулематозного воспаления выявлены у 103 (21,9 %) больных, у 48 из них были обнаружены микобактерии туберкулеза в биопсионном материале. У 7 (6,8 %) пациентов в возрасте от 14 до 22 лет диагностирован первичный туберкулез в виде малой формы туберкулеза бронхопульмональных лимфоузлов. Туберкулезные изменения в лимфатических узлах были минимальными и трудно выявляемыми рентгенологическими методами, поэтому создавалось впечатление, что экссудативный плеврит предшествует возникновению туберкулеза в лимфатических узлах и легких. Туберкулезный плевральный выпот без явных других органических поражений в 70-е годы XX в. вызвал необходимость ввести в перечень клинических

форм туберкулеза органов дыхания изолированный «туберкулез плевры» [5, 7].

При первичном туберкулезе плеврит чаще всего возникает в первые 2—8 нед после заражения туберкулезом, когда уровень специфической сенсибилизации становится очень высоким, а противотуберкулезный иммунитет еще не сформировался. Гистологические исследования материала, полученного при использовании современных видеоторакоскопов, показывают, что почти всегда при туберкулезных плевритах при отсутствии рентгенологически выявляемых туберкулезных изменений в легких удается обнаружить туберкулезные изменения в лимфатических узлах с мелкоочаговым обсеменением плевры [2, 6]. Это вновь ставит под сомнение возможность возникновения изолированного туберкулеза плевры без предшествующего поражения лимфатических узлов. После развития иммунитета малая форма бронхоаденита и плеврит обычно подвергаются обратному развитию.

Плевральный выпот при вторичном туберкулезе легких отмечался у 96 (93,2 %) пациентов. Вторичный туберкулез возникает при ослаблении иммунитета и усилении специфической сенсибилизации. При этом первым наиболее заметным проявлением вторичного туберкулеза может явиться плеврит, вызванный скрытой активизацией туберкулеза в лимфоузлах и в легких. О том, что пациенты перенесли в прошлом первичный туберкулез можно судить по остаточным изменениям в виде кальцинированных мелких очагов в лимфатических узлах и в легочной ткани. Свежие очаговые и инфильтративные изменения, как правило, также имеются, но они на фоне выпота трудно выявляются стандартными методами рентгенологического исследования.

В отделение легочной хирургии своевременно были направлены 56 пациентов и у них плевральный выпот протекал в виде экссудативного плеврита. Полное удаление экссудата, фибринозных тел позволило в короткие сроки устранить плеврит и создать условия для эффективного противотуберкулезного лечения.

У 26 пациентов к моменту госпитализации в хирургическое отделение сформировалась закрытая эмпиема. Развитию эмпиемы во всех случаях предшествовал экссудативный плеврит. У 16 из них излечение достигнуто методом дренирования плевральной полости и противотуберкулезными препаратами, 10 пациентам для

расправления легкого и устранения эмпиемы была необходима плеврэктомия.

У 8 пациентов отмечалась туберкулезная эмпиема с бронхолегочно-плевральными свищами по типу решетчатого легкого. В течение 4—6 нед им через дренажи или, реже, через торакастому осуществлялась санация плевральной полости. Затем у 5 пациентов проводили декортикацию, плеврэктомию, ушивание легочно-плевральных свищей утопающим швом. Троим делали плеврэктомию и лобэктомию. У всех достигнуто излечение.

Наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось у 6 пациентов с туберкулезным пиопневмотораксом. У них отмечался распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез. Причиной развития пиопневмоторакса являлась перфорация каверны в плевральную полость. Развитие пиопневмоторакса резко отягощает течение заболевания и часто ведет к декомпенсации функции всех систем организма. Торакальные хирурги ограничиваются дренированием плевральной полости и интенсивной противовоспалительной и заместительной терапией. Но улучшение при таком лечении отмечается не более чем у 20 % пациентов. Летальность при такой тактике составляет не менее 70 % [2]. В течение года летальность приближается к 100 %. Учитывая неблагоприятные исходы консервативного лечения, 3 пациентам в 1—5-е сутки после развития пиопневмоторакса применили хирургическое лечение: проведено иссечение наружных стенок каверны, ушивание дренирующих каверну бронхов утопающим швом, сделана плеврэктомия. Париетальную плевру удаляли с целью создания условий для облитерации плевральной полости. Троим пациентам оперативное лечение применить было невозможно в связи с тяжелой полиорганной недостаточностью. У них в ранние сроки после развития осложнения наступил летальный исход.

Неспецифический плевральный выпот, наблюдавшийся у 201 пациента (у 98 пациентов с пневмонией и у 103 пациентов с абсцессами легких), развивался на фоне заметных клинико-рентгенологических проявлений неспецифического воспалительного процесса в легочной ткани при прогрессирующем его течении. При пневмонии и гнойных деструктивных поражениях легких экссудативный плеврит по патогенезу бывает только перифокальным. Маскирующийся плевральным выпотом неспецифический воспалительный

процесс в легких часто рассасывается раньше, чем плевральный выпот. Однако при детальном рентгенологическом исследовании, проведенном после устранения плеврального осложнения и полного расправления легкого, обычно удается выявить заметные остаточные изменения в легочной паренхиме, возникшие после излечения абсцесса или пневмонии.

36 (17,1 %) из 201 пациентов с неспецифическими выпотами в хирургическое отделение направлены своевременно (в 1-ю неделю после возникновения заболевания). У них выявлен серозный экссудативный плеврит. Плевральные наслоения были минимальными. При торакоскопии проводили только биопсию плевры и в некоторых случаях удаление лимфоузла. Дренажированием плевральной полости достигалось быстрое расправление легкого и устранение плеврита.

К моменту госпитализации в отделение легочной хирургии у 68 (33,8 %) пациентов экссудативный плеврит трансформировался в закрытую эмпиему. Средний срок до госпитализации в торакальное отделение после развития заболевания составил 11 сут. При торакокопии проводилась декорткация, разделение междольевых щелей. У 14 пациентов из 68 отмечалась хроническая эмпиема. Для создания условий к расправлению легкого им делали плеврэктомию и декорткацию легкого. У всех наступило излечение.

У 35 (17,4 %) пациентов выявлена эмпиема с бронхолегочно-плевральным свищом. Средний срок существования выпота до госпитализации в торакальное отделение составил 15 сут. У 14 из них выявлены многочисленные свищи по типу решетчатого легкого. Санацию плевральной полости проводили через дренаж. У 6 пациентов с ограниченной эмпиемой на фоне непрерывной аспирации свищи закрылись и эмпиема устранена в течение 2—4 нед. У 8 пациентов после завершения санации плеврэктомию, декорткация и ушивание свищей проведены при торакокопии.

У 12 пациентов из 35 боковым доступом проведены плеврэктомию и декорткация с ушиванием свища утопающим швом. У 6 пациентов — плеврэктомию и лобэктомию. У 2 возникло легочное кровотечение, по жизненным показаниям им проведена плевралоэктомию. Умер 1 пациент в период санации плевральной полости. Причиной явилась тромбоэмболия легочной артерии. Излечение достигнуто у 34 пациентов.

У 62 (30,9 %) пациентов диагностирована распространенная гнойная деструкция легких, осложненная пиопневмотораксом, возникшим вследствие перфорации абсцесса в плевральную полость. У 23 из них гнойно-некротический процесс был двухсторонний. Местное лечение проводилось дренированием плевральной полости с непрерывной аспирацией. Интенсивная терапия включала антибиотики, возмещение белков, устранение анемии, назначение эргонасыщенных инфузионных средств, дезинтоксикацию, симптоматическое лечение. У 4 пациентов наступил летальный исход в связи с внезапным массивным легочным кровотечением. У 42 пациентов в течение 2—5 нед закрылись бронхоплевральные сообщения и эмпиема устранена. У 16 — бронхо-легочно-плевральное сообщение не закрылось и у них сформировалась хроническая эмпиема. По плановым показаниям им проведены хирургические вмешательства. Полное или клиническое излечение достигнуто у 58 пациентов.

У 91 пациента со злокачественными образованиями в легких появлению выпота всегда предшествовала параканкрозная вторичная пневмония, осложнением которой являлся плеврит. Именно пневмония фигурирует в качестве основного предварительного диагноза при направлении этих пациентов в отделение легочной хирургии. Для всех пациентов характерен нерезко выраженный интоксикационный синдром в варианте гиподинамического в сочетании с субфебрильной температурой. Плевральный выпот, в отличие от парапневмонического, длительно остается серозным. Параканкрозные эмпиемы мы не наблюдали. На фоне плеврального осложнения рентгенологическая картина в большинстве случаев не характерна для опухолевого процесса. Но после удаления экссудата и расправления легкого часто появляются скалилогические симптомы, позволяющие предполагать наличие опухоли. Чаще всего выявляется синдром нарушения бронхиальной проходимости, с вовлечением в процесс сегментарного, долевого или главного бронхов с уменьшением в объеме соответствующих отделов легочной ткани. У 12 пациентов диагноз установлен клинко-рентгенологическими методами, у 46 — при гистологическом исследовании ткани, взятой при бронхоскопии, у 33 — при гистологическом исследовании ткани, полученной при видеоторакокопии; 7 пациентам с трудно дифференцируемой периферической опухолью

проведены плевроробэктомии с удалением лимфоузлов средостения, 84 пациента направлены для лечения в онкологические центры.

У 21 пациента диагностирован плевральный выпот, возникший после закрытой травмы грудной клетки. Сюда мы не включали гемотораксы и гемопневмотораксы. Часто эти выпоты отличаются затяжным течением, которому способствует нередко отмечающийся при травме ушиб легкого. В таких случаях возникает необходимость более длительное время (2—3 раза в неделю) забирать медленно накапливающийся экссудат из плевральной полости до прекращения его образования.

Травматический хилоторакс диагностирован у 5 пациентов: у одного из них после операции верхней лобэктомии слева, сопровождавшейся экстраплевральным выделением легкого из массивных сращений; у 4 пациентов — после закрытой травмы грудной клетки с переломом ребер. Хилезный выпот распознавался по характерному виду, трехслойному составу при отстаивании, по высокому количеству триглицеридов. У 3 пациентов хилоторакс устранен применением плевродеза с введением в плевральную полость раствора тетрациклина на фоне непрерывной аспирации. У 2 пациентов хилоторакс в течение 5 сут плевродезом устранить не удалось. Излечение достигнуто после плеврэктомии и ушивания грудного лимфатического протока.

Псевдохилоторакс диагностирован у 3 пациентов с ранее возникшей хронической туберкулезной эмпиемой плевры. Обострения туберкулеза не наблюдалось. У пациентов отмечалось ригидное легкое и сохранялась в течение многих лет остаточная плевральная полость, в которой продолжался тлеющий воспалительный процесс. Основанием для установления диагноза явилось увеличение количества экссудата, наличие в нем кристаллов холестерина при отсутствии признаков нагноения. Излечение достигнуто устранением остаточной плевральной полости применением торакопластики.

У 4 пациентов экссудативный плеврит явился осложнением панкреатита. О наличии панкреатита можно было предполагать на основании жалоб пациента. Диагноз подтвержден высоким содержанием диастазы крови. Кроме местного лечения плеврального осложнения, проводилось лечение основного заболевания

с последующим переводом пациентов в специализированное учреждение.

У 23 пациентов при детальном изучении клинических проявлений основного заболевания и результатов биохимического исследования установлено, что выпот в плевральную полость связан с увеличением проницаемости сосудистой стенки и является трансудатом. У 16 пациентов диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения, у 7 — цирроз печени с гипоальбуминемией. Пациенты переведены в специализированные лечебные учреждения. Госпитализацию в отделение легочной хирургии пациентов с панкреатитом, циррозом печени, сердечно-сосудистыми заболеваниями следует считать не вполне целесообразной. Но это вызвано нередко возникающими трудностями дифференциальной диагностики, когда у врача может отсутствовать необходимый объем информации для установления диагноза, характера выпота и, учитывая неудовлетворительное состояние пациента, он направляет его в отделение легочной хирургии и такое решение, видимо, не следует квалифицировать как ошибочное.

Из 470 пациентов с плевральными выпотами при комплексном обследовании этиология заболевания установлена у 451 (96,0 %) пациента. Из них клинико-рентгенологические методы оказались информативными у 139 (29,6 %) пациентов; цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, позволило установить этиологию дополнительно только у 61 (13,0 %) из 470 пациентов; бактериологическими, цитологическими и гистологическими исследованиями биопсионного материала, полученного при торакоскопии, этиология установлена у 205 (43,6 %) и у 46 (9,8 %) — при бронхоскопии. У 19 (4,0 %) пациентов этиология плевральных выпотов не установлена и никаких патологических изменений в легких также не выявлено. Выпот у них вероятно был парапневмоническим, но пневмония рассосалась раньше, чем был устранен плеврит. Остаточных изменений в легких у них также не обнаружено.

Излечение достигнуто у 356 (75,7 %) пациентов, 106 (22,6 %) направлены для дальнейшего наблюдения в другие специализированные медицинские учреждения. Умерли 8 (1,7 %) пациентов, из них 5 — с распространенными гнойно-некротическими деструкциями легких

и 3 — с двухсторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Выводы

1. Плевральный выпот — часто встречающееся осложнение разных заболеваний легких, при несвоевременном устранении которого увеличивается вероятность появления более тяжелых осложнений.

2. Выявление плеврального выпота клинико-рентгенологическими методами исследования не представляет существенных трудностей. Диагностические трудности возникают при выявлении этиологии.

3. Клинико-рентгенологические методы в выявлении этиологии плеврального выпота оказались информативными у 139 (29,6 %) пациентов. Цитологическое и бактериологическое исследование экссудата, полученного при пункциях плевральной полости, позволило установить этиологию дополнительно только у 61 (13,0 %) из 470 пациентов. При исследовании материала, полученного при бронхоскопии, этиологический диагноз установлен у 46 (15,5 %) из 296 пациентов, при видеоторакоскопии — у 205 (51,9 %) из 395 пациентов. Этиология установлена у 451 (96 %) из 470 пациентов.

4. Пациентов с плевральными выпотами неустановленной этиологии или при возникновении трудностей при лечении необходимо в первую неделю после возникновения заболевания направлять в отделение легочной хирургии.

5. Результаты исследования показали, что видеоторакоскопия, бронхоскопия и другие методы исследования, проведенные своевременно у пациентов с плевральными выпотами, позволяют получить достаточный по количеству и качеству материал для гистологического и бактериологического исследований, что позволяет увеличить до 96 % выявление этиологии плеврального выпота.

6. Лечебные мероприятия, используемые при видеоторакоскопии, у большинства больных с плевральными выпотами позволяют за счет полного удаления белковых масс и плевральных наслоений создать условия для быстрого расправления легкого и достижения более качественного излечения с полной функциональной реабилитацией.

Контактная информация:

Лаптев Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки 3, к. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 304-23-10.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Л.
Сбор и обработка материала: А. Н. Л., И. В. О., М. И. Д., А. Л. Ш., Е. С. К.

Написание текста: А. Н. Л., А. Л. Ш., И. В. О., М. И. Д.
Редактирование: Е. С. К., И. В. О., Е. И. К

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайт Р. У. *Болезни плевры*. Пер. с англ. М.: Медицина; 1986. 375 с.
2. Лаптев А. Н., Горенок Д. И., Голайдо М. М. и др. *Диагностическая и лечебная тактика при плевритах*. Медицинская панорама. 2012; 9: 3—6.
3. Лишенко В. В., Зайцев Д. А., Беликова М. Я., Чижова Е. В. *Лечебная тактика при плевральном выпоте различного объема*. Пульмонология. 2011; 1: 23—6.
4. Перельман М. И., Корякин В. А., Богдельникова И. В. *Фтизиатрия: Учебник*. М.: Медицина; 2004. 520 с.
5. *Пульмонология. Национальное руководство*. Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2009. 540 с.
6. Тяхтин Н. С., Стогова Н. В., Гиллер Д. Б. *Болезни плевры*. Под ред. В. В. Ерохина. М.: Медицина; 2010. 256 с.
7. *Туберкулез органов дыхания (Руководство для врачей)*. Под ред. А. Г. Хоменко. М.: Медицина; 1981, 560 с.
8. Чучалин А. Г., Шойхет Я. Н., Абакумов М. М. *Болезни плевры*. М.: Атмосфера; 2018. 370 с.
9. Berger H. W., Megia E. *Tuberculous pleurisy*. *Chest*. 1997; 63: 88—92.

REFERENCES

1. Light R. U. *Diseases of the pleura*. Translation from English by E.G. Fedorova. M.: Medicine; 1986. 375 p. [(in Russian)]
2. Laptev A. N., Gorenok D. I., Golaido M. M. et al. *Diagnostic and therapeutic tactics in pleurisy*. *Medical panorama*. 2012; 9: 3—6. [(in Russian)]
3. Lishenko V. V., Zaitsev D. A., Belikova M. Ya., Chizhova E. V. *Therapeutic tactics for pleural effusion of various sizes*. *Pulmonology*. 2011; 1: 23—6. [(in Russian)]
4. Perelman M. I., Koryakin V. A., Bogadelnikova I. V. *Phthiisology: Textbook*. M.: Medicine; 2004. 520 p. [(in Russian)]
5. *Pulmonology. National Guide*, ed. A. G. Chuchalin. M.: Atmosphere; 2009. 540 p. [(in Russian)]
6. Tyukhtin N. S., Stogova N. V., Giller D. B. Ed. V. V. *Erokhin. Diseases of the pleura*. M.: Medicine; 2010. 256 p. [(in Russian)]
7. *Tuberculosis of the respiratory organs (Guide for physicians)*. Ed. A. G. Khomenko. M.: Medicine; 1981, 560 p. [(in Russian)]
8. Chuchalin A. G., Shoikhet Ya. N., Abakumov M. M. *Diseases of the pleura*. M.: Atmosphere; 2018. 370 p. [(in Russian)]
9. Berger H. W., Megia E. *Tuberculous pleurisy*. *Chest*. 1997. 63: 88—92.

Поступила 28.08.2023.

Принята к печати 27.10.2023.

¹А. А. РАГУЗИН, ¹А. В. СТРОЦКИЙ, ²Р. Р. СИДОРОВИЧ, ²Г. В. ЗАБРОДЕЦ

РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²РНПЦ «Неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить структуру расстройств мочеиспускания у пациентов с повреждениями спинного мозга на различных уровнях.

Материал и методы. Обследованы 60 пациентов с повреждениями спинного мозга и наличием нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря. Диагноз выставлялся на основании представленного алгоритма диагностики или ассистируемое опорожнение мочевого пузыря («выстукивание», «выдавливание») и/или использование уропрезерватива, памперса — у 20 (33,4 %) пациентов; 2) ассистируемое опорожнение мочевого пузыря и самокатетеризация — у 20 (33,4 %) пациентов; 3) периодическая самокатетеризация — у 18 (29,9 %) пациентов; 4) постоянный уретральный катетер/цистостома были у 2 (3,3 %) пациентов.

Результаты. Анализ 60 пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря после травматического повреждения спинного мозга показал обоснованным выделить 2 основных типа расстройства мочеиспускания: 1) пациенты с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, а также пациенты с частично сохраненным самостоятельным мочеиспусканием и самокатетеризацией (1-я группа, 33,3 %); 2) пациенты, у которых отсутствует самостоятельный акт мочеиспускания, отведение мочи осуществляется только самокатетеризацией, постоянным уретральным катетером или с помощью цистостомы (2-я группа). Пациенты 1-й группы — это пациенты с гиперрефлексией детрузора (с гиперрефлекторным мочевым пузырем), пациенты 2-й группы — с гипорефлексией детрузора (с гипорефлекторным мочевым пузырем).

Заключение. Предложенное разделение на группы оправдано с точки зрения различия в отведении мочи, а также имеющимся различиями в причинах и уровнях повреждения спинного мозга, емкости мочевого пузыря и осложнений со стороны верхних мочевых путей, и может быть использовано при планировании лечения.

Ключевые слова: нервно-мышечная дисфункция, мочевого пузыря, травма, спинной мозг.

Objective. To study the structure of neurogenic urination disorders in patients with spinal cord injuries at various levels.

Materials and methods. 60 patients with spinal cord injuries and neuromuscular bladder dysfunction were examined. The diagnosis was made on the basis of the presented diagnostic algorithm. Urine diversion by patients was carried out in four main ways: 1) uncontrolled urination or assisted emptying of the bladder («tapping», «squeezing») and / or using a urocondom, diaper — in 20 patients (33,4 %); 2) assisted emptying of the bladder and self-catheterization — in 20 patients (33,4 %); 3) periodic self-catheterization — in 18 patients (29,9 %); 4) an indwelling urethral catheter/cystostomy was present in 2 (3,3 %) patients.

Results. Thus, an analysis of 60 patients with neuromuscular dysfunction of the bladder after traumatic spinal cord injury showed that it is reasonable to distinguish 2 main types of urination disorders: 1) patients with preserved spontaneous urination, as well as patients with partially preserved independent urination and self-catheterization (1 group, 33,3 %). 2) patients who do not have an independent act of urination, urine diversion is carried out only by self-catheterization, a permanent urethral catheter or using a cystostomy (2 group). Patients of the first group are patients with detrusor hyperreflexia (with a hyperreflex bladder), patients of the second group — with detrusor hyporeflexia (with a hyporeflex bladder).

Conclusion. The proposed division into groups is justified in terms of differences in urinary diversion, as well as existing differences in the causes and levels of spinal cord injury, bladder capacity, and upper urinary tract complications.

Key words: neuromuscular dysfunction, bladder, trauma, spinal cord.

HEALTHCARE. 2023; 12: 14—20.

URINATION DISORDERS IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY.

A. A. Rahuzin, A. V. Strotsky, R. R. Sidorovich, G. V. Zabrodets

Ежегодно в развитых странах от травм и их последствий погибают сотни тысяч людей, а миллионы получают серьезные увечья, резко ограничивающие их жизнедеятельность. Сосредоточение людей в крупных городах, быстрые темпы экономического роста, механизация промышленного производства ведут к увеличению числа па-

циентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ). Распространенность повреждений спинного мозга (ПСМ) варьирует от 54,7 до 64 случаев на 100 000 человек в год [1]. В мирное время закрытая ПСМТ составляет от 5 до 20 % от всех травм скелета. При этом травмируются люди трудоспособного возраста — 20—50 лет [2].

Частота проявлений нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря после повреждения спинного мозга составляет от 89 до 92 % [3, 4]. Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря возникает вследствие нарушения иннервации мочевого пузыря после травмы спинного мозга. Это понятие включает следующие проявления функционирования нижних мочевых путей вследствие поражения нервной системы на различных ее уровнях: детрузорную гиперрефлексию — непроизвольные сокращения мышечной стенки мочевого пузыря во время фазы накопления, поддерживающие повышенное давление внутри мочевого пузыря; детрузорную гипо- или арефлексию — недостаточность сократительной функции мышечной стенки, приводящую к задержке мочеиспускания; детрузорно-сфинктерную диссинергию — одновременное патологическое сокращение мышцы, изгоняющей мочу и поперечно-полосатого сфинктера уретры [4, 6, 7].

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) — одно из наиболее частых урологических осложнений ПСМ. Влияние ее на течение основного заболевания прослеживается как в остром, так и на протяжении последующих восстановительных этапов ПСМ [4]. Среди основных причин развития ИМВП выделяют нарушения пассажа мочи и занос инфекции в мочевыводящие пути при постоянной или периодической катетеризации мочевого пузыря [5].

Значительное снижение заболеваемости и смертности от септических осложнений произошло благодаря регулярному совершенствованию алгоритмов диагностики и лечения пациентов с ПСМ, имеющих нервно-мышечную дисфункцию мочевого пузыря. При этом внедрение алгоритмов контроля над негативными последствиями нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря создала условия для роста качества, продолжительности и жизни пациентов с ПСМ, которая приближается к показателям в общей популяции.

Одной из основных причин, существенно влияющих на качество жизни пациентов с ПСМ, а у некоторых из них приводящее к уменьшению ее продолжительности, являются расстройства мочеиспускания вследствие посттравматического нарушения иннервации мочевого пузыря — нервно-мышечной дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП). Исследование частоты и характера этих нарушений позволяет про-

гнозировать течение заболевания, разрабатывать алгоритмы лечения и индивидуальные программы реабилитации, проводить профилактику осложнений со стороны верхних мочевых путей и развития хронической болезни почек (ХБП). Выявление возможной взаимосвязи различных видов НДНМП с характером и уровнем повреждения спинного мозга создаст условия для своевременной диагностики видов НДНМП и оказания помощи с учетом новых методов по реиннервации и электронейромодуляции детрузора.

Цель исследования — изучение структуры расстройств мочеиспускания у пациентов с повреждениями спинного мозга на различных уровнях.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов с повреждениями спинного мозга и наличием нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря.

Обследование состояло из сбора анамнеза заболевания, заполнения опросника SF-Qualiveen, который используется для оценки качества жизни пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря, ведения дневников мочеиспусканий как минимум за двое суток, общего анализа мочи, посева мочи на наличие микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам, общего анализа крови, биохимического анализа крови, ультразвукового исследования мочевыводящих путей, радиоизотопной ренографии, обзорной и экскреторной урографии, восходящей цистографии, выполнения комплексного уродинамического исследования (КУДИ) с использованием оборудования Laborie Medical Technologies (Канада). Изучали следующие параметры: FS — первое ощущение; FD — начальный позыв; SD — сильный позыв; Pdet — давление детрузора, Pves — внутрипузырное давление, Pabd — внутрибрюшное давление и разница между последними. КТ и МРТ выполняли по показаниям (табл. 1).

Забор мочи у данной категории пациентов осуществляли путем получения средней порции утренней мочи после предварительной обработки наружных половых органов. Бактериологическое исследование мочи проводили в лаборатории городского центра эпидемиологии и микробиологии. Посев проводили на твердую питательную среду — 5 % кровяной агар.

Таблица 1

Проблемы с мочевым пузырем и то, как вы выделяете мочу в настоящее время (отметьте соответствующий квадратик)

Вопрос	Совсем нет	Слегка	Умеренно	Довольно сильно	Чрезвычайно
1. В целом, усложняют ли проблемы с мочевым пузырем Вашу жизнь?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Обеспокоены ли Вы тем, сколько времени Вы тратите на мочеиспускание или катетеризацию?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Бойтесь ли Вы ухудшения проблем с Вашим мочевым пузырем?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Беспokoитесь ли Вы о том, что от Вас пахнет мочой?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Чувствуете ли Вы беспокойство из-за проблем с Вашим мочевым пузырем?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Испытываете ли Вы смущение из-за проблем с Вашим мочевым пузырем?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Вопрос	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
7. Управляют ли Ваши проблемы с мочевым пузырем Вашей жизнью?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Можете ли вы куда-то выйти, не планируя этого заранее?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Степень бактериурии определяли методом секторальных посевов, а чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам — диско-диффузионным методом. Клинически значимое микробное число было 10^5 КОЕ/мл и выше.

Для оценки качества жизни пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря использовали опросник SF-Qualiveen, состоящий из 8 вопросов и 4 доменов: 1) беспокойства из-за ограничений; 2) страхи (от усугубления проблем с мочевым пузырем, а также от наличия запаха мочи); 3) ощущения; 4) частота ограничений (связанные с пребыванием вне дома) [8, 9].

На первом этапе суммируются пункты по вопросам по доменам, сумма баллов каждого домена делится на 2. Исходя из полученных данных можно сравнивать преобладание тех или иных доменов в зависимости от типа нервно-мышечной дисфункции. Далее суммируются баллы всех четырех доменов, полученная сумма делится на 4. Получается общее количество баллов, которые в дальнейшем мож-

но использовать для оценки эффективности применяемых методов лечения (табл. 2, 3).

Результаты и обсуждение

Обследованы 60 пациентов (25 женщин и 35 мужчин) с травматическим повреждением спинного мозга и наличием нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря в возрасте от 18 до 59 лет. Средний возраст пациентов составил $41,82 \pm 9,76$ года. Большинство пациентов (90 %) были в возрасте 28—57 лет, то есть в трудоспособном возрасте, что подчеркивает актуальность исследования.

Из исследования исключены пациенты в остром периоде после травмы. Среднее время, прошедшее после травмы, составило $14,35 \pm 9,77$ года. Следовательно, после повреждения уже произошла максимальная отстройка позвоночника и спинного мозга, окончательно сформировались рубцовые изменения в местах повреждения, состояние пациентов было стабильным и не сопровождалось существенными изменениями общего и неврологического

Таблица 2

Подсчет баллов по разделам SF-Qualiveen

Домен	Беспокойства из-за ограничений	Страхи	Ощущения	Частота ограничений
Номер ответа	1.	3.	5.	7.
	2.	4.	6.	8.
Сумма пунктов по вопросам	=	=	=	=
Разделить на	/2	/2	/2	/2
Балл	=	=	=	=

Таблица 3
Общее количество баллов SF-Qualiveen

Домен	Балл
Беспокойства из-за ограничений	=
Страхи	=
Ощущения	=
Частота ограничений	=
Сумма баллов	=
Разделить на	/4
Общее количество баллов	=

статуса на период исследования. Распределение пациентов по времени, прошедшему после ПСМ к моменту исследования, представлено на рис 1.

Наибольшее количество пациентов, включенных в исследование, обследованы через 6—23 года после травмы (65 %).

Исследование причин повреждения спинного мозга у пациентов выявило следующее. Наиболее часто среди пациентов с травмами спинного мозга были пациенты после дорожно-транспортных аварий (40 %) и в результате падений с высоты (30 %). Это отражено на рис. 2.

Разнообразие причин, которые привели к повреждению позвоночника и спинного мозга, сопровождалось значительным диапазоном уровней травм спинного мозга:

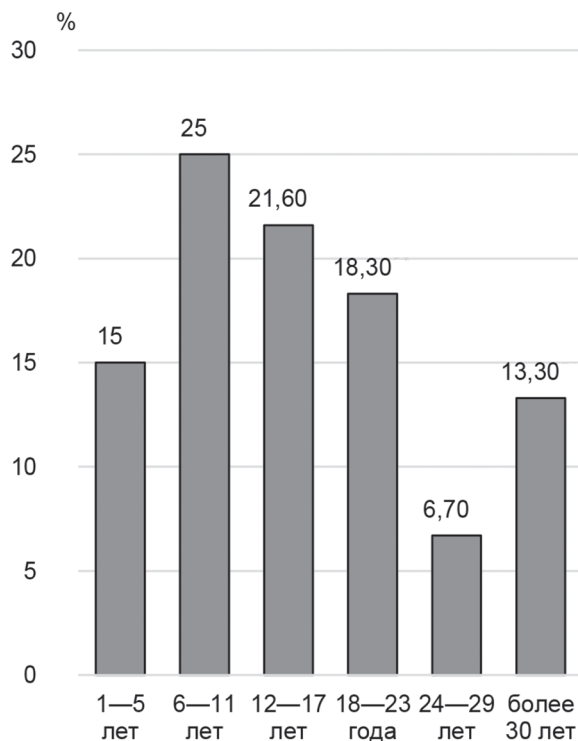


Рис. 1. Распределение пациентов по времени с момента травмы

— шейный отдел позвоночника — 3 (5 %) пациента;
 — грудной отдел — 10 (16,7 %) пациентов;
 — грудопоясничный отдел — 23 (38,3 %) пациента;
 — поясничный отдел — 17 (28,3 %) пациентов;
 — пояснично-крестцовый — 7 (11,7 %) пациентов.

В конечном итоге судьбу пациентов с повреждениями спинного мозга в отдаленном периоде после травмы определяют не столько причины, которые привели к повреждению, сколько именно уровень нарушения проводящих путей спинного мозга и спинальных центров. Верхние отделы позвоночника — шейный, грудной, и грудопоясничный (уровень Th_{xII}-L_I) — встречались наиболее часто — у 36 (60 %) пациентов. У остальных повреждения локализовали в поясничном и пояснично-крестцовом отделах.

Все вышеперечисленные признаки не позволяют выделить из общего количества обследованных более или менее однородные группы, которые позволили бы сравнивать их между собой, оценивать те или иные показатели, что дало бы возможность проанализировать эффективность различных видов лечения.

Отведение мочи пациентами осуществлялось четырьмя основными путями: 1) неуправляемое мочеиспускание или ассистируемое

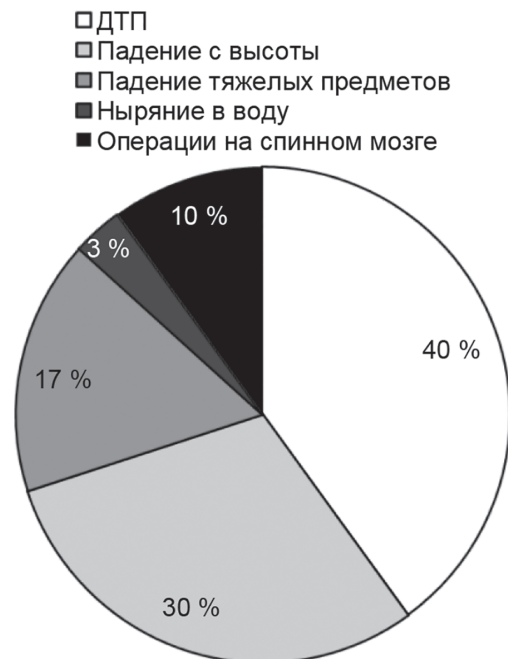


Рис. 2. Причины повреждений спинного мозга

опорожнение мочевого пузыря («выстукивание», «выдавливание») и/или использование уропрезерватива, памперса — у 20 (33,4 %) пациентов; 2) ассистируемое опорожнение мочевого пузыря и самокатетеризация — у 20 (33,4 %) пациентов; 3) периодическая самокатетеризация — у 18 (29,9 %) пациентов; 4) постоянный уретральный катетер/цистостома отмечался у 2 (3,3 %) пациентов.

В группе пациентов, у которых не было самостоятельного мочеиспускания или его аналогов, все пациенты отмечали необходимость самокатетеризации 4—5 раз в сутки, у них существовал высокий риск установки цистостомы; рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей; потенциальное прогрессирующее нарушение функции верхних мочевых путей, что сопровождалось значительным снижением качества жизни, требовало частых госпитализаций для проведения курса противовоспалительной терапии.

Пациенты с полностью и частично сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, как правило, страдали от недержания мочи, что требует применения вспомогательных средств медицинского назначения. У этих пациентов значительно учащена частота неконтролируемых мочеиспусканий, но отсутствует остаточная моча, а также реже возникают нарушения со стороны верхних мочевых путей и инфекции мочевыводящих путей.

С учетом большого разнообразия отведения мочи у пациентов с различными уровнями повреждения спинного мозга и возникающих при этом осложнений пациентов разделили на 2 группы. За основу этого деления взяли характер мочеиспускания и отведения мочи у пациентов в отдаленные сроки после травмы.

1-я группа: у пациентов сохранено самостоятельное или частичное мочеиспускание, что дополняется самокатетеризацией. Этим достигается отсутствие остаточной мочи и связанных с этим осложнений; 2-я группа: самостоятельное мочеиспускание отсутствует, отведение мочи осуществляется самокатетеризацией, периодической установкой постоянного уретрального катетера или цистостомой. Пациентов в 1-й группе было в 2 раза меньше ($n=20$), чем пациентов во 2-й группе ($n=40$), то есть в отдаленные сроки после травмы позвоночника преобладали пациенты с отсутствием мочеиспускания. При этом статистически достоверных различий в возрасте между пациента-

ми обеих групп не выявлено. Следует отметить, что в 1-й группе не было ни одного пациента с повреждением поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, в то время как во 2-й группе эти отделы позвоночника были повреждены у 24 (60 %) пациентов. При этом среди причин, приведших к травматическому повреждению спинного мозга, падение с высоты встречалось в 5 раз чаще, а падение тяжелых предметов в 2 раза чаще во 2-й группе.

Оправданность такого разделения подтверждается и сравнительной характеристикой указанных групп. Так, если у пациентов 2-й группы преимущественно наблюдалась задержка мочеиспускания, то в 1-й группе, наоборот, отмечалось недержание мочи, в основном императивное, что создавало значительные неудобства пациентам. Поэтому они использовали уропрезервативы или медицинские подгузники, а пациенты 2-й группы — ассистируемое опорожнение мочевого пузыря или самокатетеризацию. Особенно важным различием между выделенными группами является редкое нарушение уродинамики со стороны верхних мочевых путей у пациентов 1-й группы и частые уродинамические нарушения (пузырно-мочеточниковые рефлюксы, уретерогидронефроз) нередко с образованием камней и пиелонефритическими изменениями полостных систем почек) у пациентов 2-й группы.

Объем однократно выпущенной мочи также существенно различался. Если у пациентов 1-й группы он составил $110 \pm 55,25$ мл, то во 2-й группе — $450 \pm 202,68$ мл, что является дополнительным критерием в пользу мионейрогенной атонии мочевого пузыря и хронической задержки мочи у пациентов этой группы. Объективным подтверждением мионейрогенной атонии мочевого пузыря у пациентов 2-й группы является низкое давление детрузора у них при цистометрии — $5,8 \pm 1,2$ см вод. ст. по сравнению с $40,8 \pm 12$ см вод. ст. у пациентов 2-й группы.

Объективным подтверждением полученных ранее данных является цистография у пациентов обеих групп (рис. 3)

На цистограмме у пациента из 1-й группы определяется емкость 90 мл. Контуры мочевого пузыря неровные за счет множества ложных дивертикулов. При заполнении мочевого пузыря контрастным веществом пациент ощущал сильные позывы к мочеиспусканию (признаки гиперрефлексии).

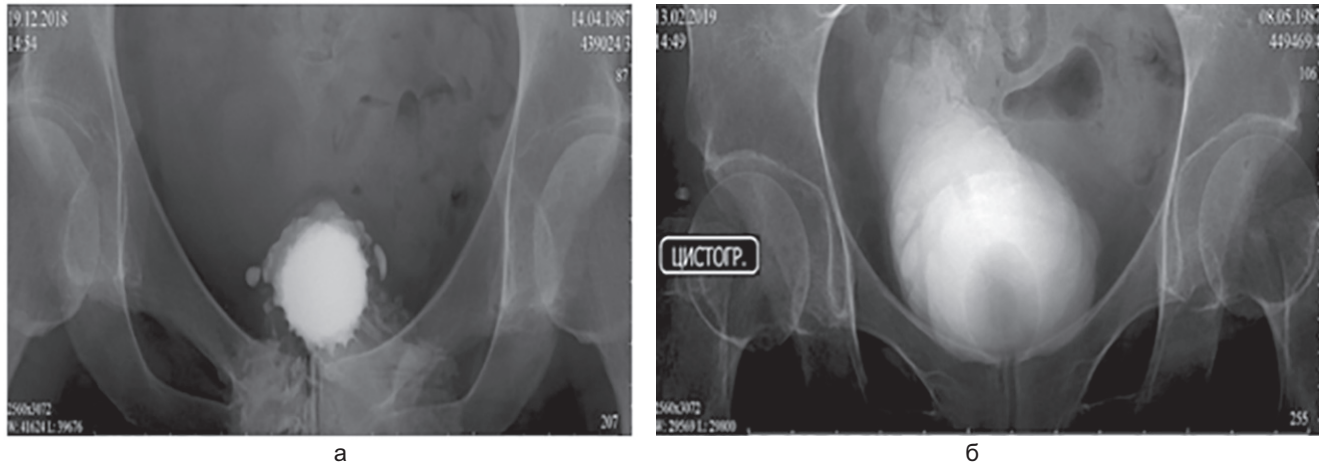


Рис 3. Типичная восходящая цистограмма пациентов из 1-й (а) и 2-й группы (б)

На цистограмме пациента 2-й группы контуры мочевого пузыря ровные без ложных дивертикулов. Позывов к мочеиспусканию и болей в животе пациент не ощущал. Емкость мочевого пузыря при этом составила 500 мл (гипорефлексия детрузора).

Согласно данным опросника SF-Qualiveen, наиболее актуальной проблемой у всех пациентов с нервно-мышечной дисфункцией явился домен «частота ограничений», средний балл $3,5 \pm 0,5$. Для пациентов без сохраненного самостоятельного мочеиспускания (2-я группа) особенно проблемным явился домен «ощущения» — средний балл $3,5 \pm 0,5$. Это свидетельствует о разнице и особенностях в оценке качества жизни обеих групп пациентов, что может иметь значение при дальнейшей оценке эффективности предлагаемых им методов лечения.

Таким образом, анализ 60 пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря после ПСМ показал обоснованность выделения 2 основных типов расстройства мочеиспускания: 1) пациенты с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, а также пациенты с частично сохраненным самостоятельным мочеиспусканием и самокатетеризацией (1-я группа, 33,3 %); 2) пациенты, у которых отсутствует самостоятельный акт мочеиспускания, отведение мочи осуществляется только самокатетеризацией, постоянным уретральным катетером или с помощью цистостомы (2-я группа). Пациенты 1-й группы — это пациенты с гиперрефлексией детрузора (с гиперрефлекторным мочевым пузырем), 2-й — с гипорефлексией детрузора (с гипорефлекторным мочевым пузырем).

Предложенное разделение на группы оправдано с точки зрения различий в отведении мочи, а также имеющимися различиями в причинах и уровнях повреждения спинного мозга, емкости мочевого пузыря и осложнений со стороны верхних мочевых путей.

Клиническое значение разделения групп заключается также в разном прогнозировании лечения пациентов. Если планировать сакральную нейромодуляцию для улучшения функции мочевого пузыря, то пациентам 1-й группы следует использовать возможности подавления избыточного нервного импульса со стороны спинного мозга для снятия гиперрефлекторного воздействия на детрузор, а пациентам 2-й, наоборот, стимулировать работу детрузора для усиления его сократимости.

Контактная информация:

Рагузин Андрей Александрович — ассистент кафедры урологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 628-71-40.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Р., А. В. С., Р. Р. С., Г. В. З.

Сбор информации и обработка материала: А. А. Р., Г. В. З.

Статистическая обработка данных: А. А. Р., Г. В. З.

Написание текста: А. А. Р., Г. В. З.

Редактирование текста: А. В. С., Р. Р. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринь А. А. Хирургическое лечение больных с повреждением позвоночника и спинного мозга при сочетанной травме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 48 с.
2. Крылов В. В., Гринь А. А. Травма позвоночника и спинного мозга. М.: Принт-Студио; 2014. 420 с.
3. Dahlberg L., Ikeda R., Kresnow M. Guns in the home and risk of a violent death in the home: findings from a national study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (10): 929—36. doi: 10.1093/aje/kwh309. PMID: 15522849.

4. Manack A., Motsko S. P., Haag-Molkenteller C. et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30 (3): 395—401.
5. Siroky M. B. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am. J. Med.* 2002; 113 (Suppl.): 67S—79.
6. Cruz C. D., Cruz F. Spinal cord injury and bladder dysfunction: new ideas about an old problem. *Scientific. World J.* 2011; 11: 214—34. doi: 10.1100/tsw. 2011.26. PMID: 21258763.
7. Huang S. T. The role of antimuscarinics in the treatment of neurogenic detrusor. *Incont. Pelvic. Floor Dysfunct.* 2008; 2 (Suppl 1): 25—8.
8. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 1417—32.
9. Terwee C. B., Bot S. D., de Boer MR. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60: 34—42.
3. Dahlberg L., Ikeda R., Kresnow M. Guns in the home and risk of a violent death in the home: findings from a national study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (10): 929—36. doi: 10.1093/aje/kwh309. PMID: 15522849.
4. Manack A., Motsko S. P., Haag-Molkenteller C. et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30 (3): 395—401.
5. Siroky M. B. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am. J. Med.* 2002; 113 (Suppl.): 67S—79.
6. Cruz C. D., Cruz F. Spinal cord injury and bladder dysfunction: new ideas about an old problem. *Scientific. World J.* 2011; 11: 214—34. doi: 10.1100/tsw. 2011.26. PMID: 21258763.
7. Huang S. T. The role of antimuscarinics in the treatment of neurogenic detrusor. *Incont. Pelvic. Floor Dysfunct.* 2008; 2 (Suppl. 1): 25—8.
8. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 1417—32.
9. Terwee C. B., Bot S. D., de Boer MR. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60: 34—42.

REFERENCES

1. Grin' A. A. Surgical treatment of patients with the spine and spinal cord injuries in concomitant trauma: abstract of dis. ... of doctor of med. sciences. Moscow, 2008. 48 p. [(in Russian)]
2. Krylov V. V., Grin' A. A. Trauma of the spine and spinal cord. Moscow: Print-Studio; 2014. 420 p. [(in Russian)]

Поступила 14.09.2023.
Принята к печати 27.10.2023.



Т. В. МАЛИНКА, С. С. ГАЛИЦКАЯ

ЧЕК-ЛИСТ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОБУЗА ИЛИ ТОЧКА ОПОРЫ?

Республиканский клинический медицинский центр
Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Значительно возросший объем информации в системе здравоохранения потенциально может привести к увеличению числа ошибок, совершаемых медицинскими работниками. Одним из способов снижения рисков, по мнению ряда исследователей, является применение чек-листов. Грамотная разработка и последующее внедрение в работу данного инструмента может повысить качество оказываемой медицинской помощи и привести к сокращению количества ошибок. В данной статье отражены функции чек-листа и потенциальные точки его приложения, особенности структуры данного документа, а также представлен опыт его применения.

Ключевые слова: чек-лист, риски, функции, структурирование.

Significant increase of the amount of information in the health care system has the potential to lead to an increase in the number of mistakes made by health professionals. According to a number of studies, usage of checklists is one of the ways to reduce risks. Proper development and subsequent implementation of this tool can improve the quality of medical care and lead to a decrease in the number of errors. This article reflects the functions of the checklist and potential points of its application, the features of the structure of this document, and also presents the experience of its application.

Key words: checklist, risks, functions, structure.

HEALTHCARE. 2023; 12: 21—23.

CHECKLIST IN THE HEALTHCARE SYSTEM: A BURDEN OR A POINT OF SUPPORT?

T. V. Malinka, S. S. Galitskaya

Сложность профессиональных медицинских знаний существенно возросла в течение последних десятилетий. Так, ранее в МКБ-10 фигурировало 14 400 наименований патологических состояний, а в МКБ-11 их уже 55 000 [1].

Клиницисты в настоящее время имеют в своем распоряжении более 6 тыс. лекарственных препаратов и порядка 4 тыс. лечебных и хирургических процедур с характерными для них особенностями, рисками и ограничениями. Такой объем информации потенциально может привести к увеличению числа ошибок, совершаемых медицинскими работниками. Израильские ученые опубликовали результаты круглосуточного наблюдения за пациентами в палате интенсивной терапии. Установлено, что в среднем с ними совершается более 178 индивидуальных действий, каждое из которых сопряжено с рисками. Исследование показало, что медицинские работники делают ошибки в среднем в 1 % случаев. Это означает, что на каждого пациента приходится около двух ошибок ежедневно [2].

Чек-лист — это контрольный список действий, который помогает систематизировать

работу, избежать ошибок и отслеживать процесс реализации поставленных задач. В настоящее время данный инструмент активно внедряется в деятельность клиник разных стран и показывает значимый потенциал в нивелировании рисков медицинской деятельности. Так, в исследовании, проведенном в нейрохирургическом стационаре, 411 пациентам в план ведения включили чек-лист. Данный документ содержал следующие позиции: контрольный список для согласования лекарств, в том числе для профилактики тромboэмболий и дезкалации антибактериальной терапии, мониторинг уровня гликемии, оценка рациональности диеты, мониторинг продолжительности функционирования катетера. В выводах авторы публикации указали на способность структурированных и систематизированных чек-листов уменьшать количество осложнений и улучшать уход за пациентами. Так, группа вмешательства показала значительное снижение общего числа новых инфекций (19,66 % против 12,65 %, $p=0,003$) и показателей числа инфекций мочевыводящих путей (5,38 % против 1,46 %, $p=0,001$) [3].

Чек-листы — это полезная инструкция, которая может выполнить следующие функции:

1. Руководство к действию. Чек-листы — это готовый план действий для полной концентрации над задачей.

2. Оптимизация. Данный инструмент позволит структурировать и привести к единообразию

повторяющиеся этапы, с которыми медицинские работники сталкиваются в повседневной работе. В свою очередь это позволяет нивелировать эффект «замыленного взгляда», чтобы не пропустить детали, нюансы и отдельные элементы работы.

3. Контроль. Чек-лист помогает разделить сложную задачу на несколько простых этапов, чтобы облегчить процесс реализации.

4. Оценка качества работы. Наличие данного документа позволяет осуществить стандартизированный анализ качества выполняемых задач.

5. Обучение. Наличие структурированного плана действия позволяет минимизировать риск ошибок и формирует навык корректного выполнения манипуляций. Данный аспект особенно актуален у специалистов первых лет работы. Так, в ряде публикаций показано, что у медицинских сестер стаж работы 6 лет является определяющим в данном контексте, так как в последующем каждый дополнительный год работы снижает риск ошибок на 11 % [4].

Однако, несмотря на значительный потенциал, составлять чек-листы для каждого конкретного этапа лечения не представляется возможным. Основная ниша данного инструмента — клинические ситуации, в которых принципиально важно акцентировать внимание на минимальном количестве нужных шагов и сделать их наглядными. Чек-лист не только упрощает проверку, но и вводит строгую дисциплину, при которой повышается производительность.

Основной вопрос, который нужно поставить при разработке данного документа — зачем нужен чек-лист в структурном подразделении? Какую конкретную задачу он должен решить? Потенциально чек-лист можно составлять для любой ситуации, однако оптимально концентрироваться на ключевых проблемах, актуальных для данного конкретного стационара. Например, насущным направлением для многих клиник является профилактика катетер-ассоци-

ированной инфекции мочевых путей, которая составляет порядка 40 % от всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. 70—80 % этих инфекций обусловлены установкой мочевых катетров, при этом до 30 % катетеризаций не имеют достаточных оснований. Внедрение чек-листов в данной ситуации позволяет наладить действенный контроль за процессами постановки и наблюдения за мочевым катетером. Еще одним примером внедрения контрольных перечней может быть профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии, частота которой составляет 1—4 случая на 1000 ИВЛ-дней. В этом случае чек-лист акцентирует внимание на регулярность обработки полости рта, наличие факта аспирации секрета из надманжеточного пространства, позиционирование пациента (подъем изголовья на 30°), проведение оценки возможности экстубации [5].

Для разработки чек-листа высокого качества необходимо учитывать основные требования, что позволит сформировать работающий инструмент, принимаемый сотрудниками.

Чек-лист должен отвечать двум основным критериям: с одной стороны гарантировать реализацию всех даже самых банальных шагов, а с другой — давать возможность осуществлять множество контрольных проверок, мотивирующих на обсуждение проблем, координацию действий и принятие на себя ответственности. При этом медицинский персонал должен обладать достаточной свободой, чтобы наилучшим образом учитывать всевозможные нюансы и непредсказуемые ситуации.

Дополнительной важной характеристикой чек-листа является его универсальность. В таком случае все сотрудники, пользуясь данным документом, смогут следовать единому стандарту выполнения процедуры.

Особо подчеркивается, что не рекомендуется нагромождать документ в попытках одномоментно решить все имеющиеся проблемы, но стоит помнить о возможности структурировать план действий в чек-листе. Если задача действительно большая и сложная, тогда лучше группировать ее в тематические блоки, что позволит сфокусироваться на выполнении одного конкретного этапа.

Идею, содержащуюся в контрольном списке, рекомендуется излагать просто и доступно для понимания. Один пункт — одно действие.

Оформление чек-листа должно быть лаконичным — 2—5 слов на один пункт. Необходимо четко прописывать требуемые действия, а также соблюдать логическую последовательность между пунктами. Дополнительные предложения выносятся в отдельный документ. Размещение чек-листа на 1 странице позволит максимально акцентировать внимание на значимых позициях.

Таким образом, действенные чек-листы отличаются большой точностью, эффективностью, конкретикой и простотой в использовании. В них перечислены только наиболее важные действия, которые в напряженной ситуации может пропустить даже профессионал.

При этом функциональность чек-листа ограничена: они могут напомнить, как управлять сложным процессом, четче распределить приоритеты и стимулировать коллективные действия, но не могут принудить их исполнять. Поэтому для формирования позитивного отношения к внедрению нового инструмента рекомендуется предварительно провести его апробацию на нескольких рабочих местах, что позволит максимально учесть замечания сотрудников и приблизит формируемый алгоритм к реалиям конкретного медицинского учреждения.

Таким образом, грамотно разработанный и корректно внедренный чек-лист может стать серьезным подспорьем в оптимизации ряда рутинных процедур, что в свою очередь приведет к снижению числа ошибок и повысит качество оказываемой медицинской помощи.

Контактная информация:

Малинка Тамара Валерьевна — врач-клинический фармаколог. Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь. Ждановичский с/с, 81/5, р-н агр. Ждановичи, 223052, Минский р-н., Минская обл.
Сл. тел. +375 17 543-43-58.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. С. Г.
Сбор информации и обработка материала: Т. В. М.
Написание статьи: С. С. Г., Т. В. М.
Редактирование текста: С. С. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): [Электронный доступ]. Режим доступа: <https://mkb-10.com/>. Дата доступа: 28.03.2023
2. Гаванде А. Чек-лист. Система предотвращения ошибок. Пер. с англ. М.: Альпина Паблишер; 2022. 200 с.
3. Escamilla-Ocanas C. E., Torrealba-Acosta G., Mandava P. et al. Implementation of systematic safety checklists in a neurocritical care unit: a quality improvement study. *BMJ Open Quality*. 2022; 11: e001824. doi: 10.1136/bmjopen-2022-001824.
4. Westbrook J. I., Rob M. I., Woods A., Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual. Saf.* 2011; 20: 1027e1034. doi:10.1136/bmjqs-2011-000089.
5. Клейменова Е. Б., Яшина Л. П. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре: уч.-метод. пос. Под ред. Д. А. Сычева. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М., 2019. 352 с.

REFERENCES

1. International Classification of Diseases, 10th revision Available at: <https://mkb-10.com/>. (accessed 28 March 2023). [(in Russian)]
2. Gawande A. *The Checklist Manifesto. How to Get Things Right*. Al'pina Pablisher. 2022. 200 p. [(in Russian)]
3. Escamilla-Ocanas C. E., Torrealba-Acosta G., Mandava P. et al. Implementation of systematic safety checklists in a neurocritical care unit: a quality improvement study. *BMJ Open Quality*. 2022; 11: e001824. doi: 10.1136/bmjopen-2022-001824.
4. Westbrook J. I., Rob M. I., Woods A., Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual. Saf.* 2011; 20: 1027e1034. doi:10.1136/bmjqs-2011-000089.
5. Kleimenova E. B., Yashina L. P. *Protocols for ensuring the safety of medical care in a multidisciplinary hospital: Educational and methodological manual*. Ed. D. A. Sychev. FGBOU DPO «Rossiyskaya meditsinskaya akademiya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya», 2019. 352 p. [(in Russian)]

Поступила 22.08.2023.

Принята к печати 29.09.2023.



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Прошло около 150 лет с тех пор, как Пауль Эрлих впервые описал тучные клетки, но и в наше время продолжается углубленное изучение функций тучных клеток, детализация участия их как в сохранении здоровья, так и выяснении их роли при различных патологических состояниях. Современные достижения в исследованиях тучных клеток укрепили понимание того, что тучные клетки обладают уникальными иммунными функциями, более глубокое изучение которых окажет большое влияние на состояние здоровья человека. Появляется все больше доказательств их участия в патогенезе не только аллергических, но и других заболеваний, включая инфекцию SARS-CoV-2, псориаз, миалгический энцефаломиелит, рассеянный склероз, заболевания системы пищеварения, ревматоидный артрит, интерстициальный цистит, развитие опухолей, сердечно-сосудистых заболеваний и другой патологии, связанной с хроническим воспалением. Современные данные о функции тучных клеток, первичной и вторичной дисфункции их, включая синдром активации тучных клеток, требуют нового аналитического подхода — нового мировоззрения. В литературе последних лет активно обсуждается потенциал тучных клеток и их многочисленных медиаторов в качестве терапевтических мишеней и биомаркеров тяжести заболеваний и результатов лечения, что согласуется с принципами прецизионной медицины.

Ключевые слова: тучные клетки, первичная и вторичная дисфункция тучных клеток, синдром активации тучных клеток, рациональная фармакотерапия, прецизионная медицина.

About a century and a half has passed since Paul Ehrlich first described mast cells, but even today, in-depth study of the functions of mast cells continues, detailing their participation both in maintaining health and elucidating their role in various pathological conditions. Modern advances in mast cell research have strengthened the understanding that mast cells have unique immune functions, a better understanding of which will have a major impact on human health. There is increasing evidence of their participation in the pathogenesis of not only allergic, but also other diseases, including SARS-CoV-2 infection, psoriasis, myalgic encephalomyelitis, multiple sclerosis, diseases of the digestive system, rheumatoid arthritis, interstitial cystitis, tumor development, cardiovascular vascular diseases and other pathologies associated with chronic inflammation. Modern data on the function of mast cells, their primary and secondary dysfunction, including mast cell activation syndrome, require a new analytical approach - a new worldview. The potential of mast cells and their numerous mediators as therapeutic targets and biomarkers of disease severity and treatment outcome has been actively discussed in the recent literature, which is consistent with the principles of precision medicine.

Key words: mast cells, primary and secondary mast cell dysfunction, mast cell activation syndrome, rational pharmacotherapy, precision medicine.

HEALTHCARE. 2023; 12: 24—35.

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: POSSIBILITIES FOR PHARMACOTHERAPY

I. V. Vasilevsky

Тучные клетки (ТК) представляют собой резидентные в ткани гранулоциты, которые составляют неотъемлемую часть аллергического ответа, а также играют роль в иммунной толерантности, врожденном иммунитете, ангиогенезе и заживлении ран [1]. ТК встречаются по всему телу, но чаще на поверхности слизистых оболочек (кожи, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта), которые взаимодействуют с внешней средой, часто в непосредственной близости от кровеносных сосудов и нервов, где они образуют барьеры для хозяина. Их дей-

ствие против болезнетворных микроорганизмов важно для врожденного иммунитета, они являются важными защитниками в борьбе с инфекционными патогенами. ТК, не представляя собой гомогенную популяцию клеток, демонстрируют значительную функциональную и фенотипическую гетерогенность в зависимости от среды, в которой они созревают [2]. Эта неоднородность проявляется различиями в морфологии, биологических функциях, чувствительности к факторам роста и чувствительности к лекарствам и стимуляторам секрета.

Человеческие ТК классифицируются по содержанию сериновых протеаз: содержащие только триптазы (ТКТ), только химазы (ТКХ) или и триптазы, и химаза (ТКТХ) [3]. Человеческие ТКТ расположены преимущественно в слизистых тканях, таких как в кишечнике и дыхательных путях, тогда как ТКХ в основном обнаруживаются в соединительных тканях, таких как кожа, но также могут встречаться в подслизистой оболочке и собственной мышечной ткани кишечного тракта. ТК содержат медиаторы, активные как в воспалительных, так и в иммунологических реакциях. Эти клетки способны реагировать в течение нескольких минут или часов на физические, биологические и химические стимулы с локальным или системным действием [4]. ТК активируются путем перекрестного связывания IgE на поверхности клетки с антигенами, а также посредством не-IgE-зависимой стимуляции (продукты активации компонента, микробные компоненты, лекарства, травмирование тканей) [5]. Активация приводит к высвобождению широкого спектра биоактивных медиаторов в прилегающие ткани, где они прямо или косвенно вызывают физиологические реакции через активацию других эффекторных клеток [6].

ТК при стимуляции выделяют многочисленные медиаторы, которые различаются по своей биологической активности. Спектр медиаторов и цитокинов, продуцируемых и высвобождаемых гетерогенными ТК, различается в зависимости от субпопуляции ТК и типа стимуляции [4, 6]. Медиаторы делятся на 2 группы: предварительно сформированные и вновь синтезированные. Преформированные медиаторы хранятся в гранулах и включают биогенные амины (гистамин), протеогликаны, нейтральные протеазы и цитокины — комбинацию из более чем 50 активных факторов, которые способствуют вазодилатации артериол и проницаемости сосудов [6]. Вновь синтезированные медиаторы включают метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D₂, лейкотриен В₄, фактор активации тромбоцитов, лейкотриен С₄) и цитокины; эти медиаторы нуждаются в транскрипции РНК и высвобождаются в течение нескольких минут или часов после стимуляции ТК [1, 6, 7]. Предварительно сформированное высвобождение медиатора после стимуляции ТК может привести к высвобождению большого количества накопленного

гистамина в течение 15—90 с. Этот процесс вызывает как острые анафилактические реакции, так и обострение хронической аллергической патологии. При этом происходит рекрутирование лейкоцитов в места инвазии патогенов, активация врожденных иммунных процессов и развитие воспалительных реакций. Отсроченные ответы, связанные с медиаторами, происходящими из гранул, включают процессы заживления ран и ремоделирования тканей посредством взаимодействия с другими клетками (пролиферация фибробластов и образование внеклеточного матрикса) [2].

Хотя ТК представляют собой незначительную клеточную популяцию по сравнению с другими иммунными клетками, они распространены почти во всех тканях человека и обычно обнаруживаются в непосредственной близости от кровеносных сосудов в тканях, которые служат физическими барьерами и постоянно подвергаются воздействию внешних раздражителей, таких как кожа, органы дыхания и желудочно-кишечного тракта [8]. Появляется все больше доказательств их участия в патогенезе не только аллергических, но и других заболеваний, включая псориаз, миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости, интерстициальный цистит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит (РА), в развитии опухолей, сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний, связанных с воспалением. В литературе активно обсуждается потенциал ТК и их многочисленных медиаторов в качестве терапевтических мишеней и биомаркеров тяжести заболеваний и результатов лечения, что согласуется с принципами прецизионной медицины [9—11].

В настоящее время считается, что ТК выполняют важную провоспалительную функцию, а также играет определенную иммунорегуляторную роль при различных иммунных расстройствах посредством высвобождения медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены, цитокины, хемокины и нейтральные протеазы (химаза и триптаза). Триптаза представляет собой сериновую протеазу, которая преимущественно продуцируется тканевыми ТК и хранится в секреторных гранулах вместе с другими заранее сформированными медиаторами. Активация, дегрануляция и высвобождение медиаторов ТК способствуют различным иммунологическим процессам, а также некоторым

специфическим заболеваниям, таким как IgE-зависимая аллергия и клональные нарушения ТК. Биологически активные тетрамеры триптазы в основном контролируются двумя генами — *TPSB2* (кодирующий β -триптазу) и *TPSAB1* (кодирующий либо α -, либо β -триптазу). На основании наиболее распространенного числа копий генов три генотипа: $0\alpha:4\beta$, $1\alpha:3\beta$ и $2\alpha:2\beta$ были определены как «канонические». Около 4—6 % населения в целом являются носителями увеличения количества копий *TPSAB1*- α зародышевой линии ($2\alpha:3\beta$, $3\alpha:2\beta$ или более α -экстракопий), что приводит к повышенным базальным уровням триптазы в сыворотке крови. Это состояние названо наследственной альфа-триптаземией ($H\alpha T$). Хотя многие носители $H\alpha T$ не имеют клинических проявлений, с $H\alpha T$ связан ряд более или менее специфических симптомов. Недавние исследования выявили значительно более высокую распространенность $H\alpha T$ у пациентов с системным мастоцитозом (СМ) и связь с сопутствующей тяжелой анафилаксией, вызванной ядом перепончатокрылых. Более того, $H\alpha T$, по-видимому, более распространен при идиопатической анафилаксии и синдромах активации ТК (САТК). Следовательно, генотипирование *TPSAB1* должно быть включено в диагностический алгоритм у пациентов с СМ, тяжелой анафилаксией или САТК [12].

Новейшие исследования показали, что триптаза является преобладающим ферментом, присутствующим в ТК. Триптаза представляет собой тетрамерную нейтральную сериновую протеазу, экспрессирующуюся преимущественно в тканевых ТК и в гораздо меньшей степени в базофилах крови. Триптаза упаковывается и хранится в секреторных гранулах ТК вместе с другими медиаторами и высвобождается при дегрануляции после активации клеток. Кроме того, часть триптаз, особенно про-альфа- и пре-бета-формы фермента, постоянно высвобождаются из ТК, независимо от клеточной активации (базальной секреции). Активность триптазы-сериновой протеазы на пептидных субстратах участвует в ряде физиологических процессов в различных системах органов. Основные известные субстраты, которые инактивируются при воздействии бета-триптазы, включают фибриноген, фибронектин, коллаген типа VI и липопропротеин высокой плотности (ЛПВП). Триптаза также участвует в активации,

пролиферации и миграции различных мезенхимальных клеток, включая эндотелиальные клетки и фибробласты, при многих физиологических и патологических состояниях, частично посредством активации различных эффекторных молекул, то есть белков адгезии (ICAM)-1), факторов роста (TNF- α) и цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и фактор стволовых клеток), а также посредством взаимодействия с рецепторами, активируемыми протеазой (PAR, особенно PAR2) [13, 14]. Кроме того, описано влияние триптаз на коагуляцию, метаболизм соединительной ткани и сократимость гладкомышечных клеток. Биологическая функция триптазы связана с протеолизом пептидных субстратов посредством расщепления полипептида карбоксиконцевого домена остатков аргинина и лизина или непрямого протеолиза, опосредованного нижестоящими молекулами (например, PAR). Ферментоактивные тетрамеры триптазы имеют молекулярную массу около ~135 кДа и состоят из четырех мономерных субъединиц (~30—33 кДа каждая) [15]. В ТК покоящейся ткани триптаза присутствует в двух разных формах — мономерной про- α - и про- β -триптазы и зрелой тетрамерной α - и β -триптазы. Мономерные про- α - и про- β -триптазы спонтанно и конститутивно секретируются в ткани и диффундируют в системный кровоток. Они являются преобладающей формой триптазы в сыворотке крови при отсутствии системной активации ТК [16].

Базальный уровень сывороточной триптазы (БСТ) отражает постоянное высвобождение триптазы (про- α - и про- β -триптазы) из ТК зрелых тканей. Связанное с событием высвобождение β -триптазы при дегрануляции увеличивает этот исходный уровень триптазы в сыворотке и представляет собой маркер активации ТК [17]. Измерение общей секреторируемой человеком триптазы (про- и зрелой α - и β -триптазы, кодируемой *TPSB2* и *TPSAB1*) установлено как рутинный лабораторный показатель в клинической практике в области аллергии, иммунологии и гематологии. Базальный уровень сывороточной триптазы в сыворотке крови здоровых людей достаточно стабилен и у большинства лиц составляет в среднем около 5 нг/мл.

ТК играют все более признанную роль в поддержании здоровья и развитии болезней. Недавние достижения в исследованиях ТК укрепили понимание того, что они обладают

уникальными иммунными функциями, более глубокое понимание которых окажет большое влияние на состояние здоровья человека [18]. Участие ТК в прогрессировании многих заболеваний человека становится все более очевидным и разрабатывается множество терапевтических средств для контроля аномальной активации и пролиферации тучных клеток при воспалительных заболеваниях, включая аллергическую астму, ринит, конъюнктивит, дерматит, пищевую аллергию, хронические заболевания, риносинусит, полипы носа, респираторные заболевания, хроническую крапивницу. Первичная дисфункция ТК приводит к мастоцитозу и нарушениям активации тучных клеток (САТК) [19]. В то время как мастоцитоз предполагает aberrантное накопление ТК во многих тканях и органах, САТК предполагает хроническую неконтролируемую активацию ТК. Важно отметить, что у пациентов с мастоцитозом было выявлено несколько причинных мутаций, наиболее распространенной из которых является *KIT D816V*. Мутация *KIT D816V* приводит к аутоактивации тирозинкиназы рецептора *KIT*, которая затем конститутивно стимулирует пролиферацию тучных клеток [20].

ТК находятся в тканях как окончательно дифференцированные клетки, способные пролиферировать и мигрировать под действием специфических внешних сигналов. Предшественники ТК, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток, циркулируют в крови и заселяют все васкуляризованные ткани, особенно в местах, подверженных воздействию внешней среды, включая кожу, конъюнктиву, верхние дыхательные пути, легкие и кишечник [21]. Дифференцировка, фенотип, функция и выживаемость ТК в этих тканях во многом определяются их микроокружением, активирующими факторами и цитокиновой средой [22]. Характерной особенностью ТК является наличие в их цитоплазме гранул, содержащих разнообразные биологически активные молекулы, в том числе протеазы (триптазу, химазу); лизосомальные ферменты (катепсины); биоактивные амины (гистамин, серотонин); цитокины (TNF, IL-15); другие ферменты, включая гранзим В, β -гексозаминидазу и β -глюкуронидазу [23]. Кроме того, гепарин, протеогликан, является жизненно важным компонентом гранул ТК, который необходим для упаковки гистамина и протеаз ТК. Примечательно, что в активации ТК участвуют несколько

рецепторов клеточной поверхности, в том числе высокоаффинный рецептор IgE Fc ϵ R1 и специфические рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), такие как рецептор эндотелина типа А (ETA), рецептор компонента комплемента 5a (C5AR), аденозин рецептор А3 (ADORA3). ТК также генерируют цитокины, хемокины, факторы роста и липидные медиаторы воспаления (простагландины и лейкотриены) [24].

Таким образом, ТК, обладающие огромной способностью реагировать на различные сигналы, играют уникальную и разностороннюю роль в иммунной системе. Важно отметить, что терапевтические вмешательства по модуляции функций тучных клеток могут осуществляться на нескольких уровнях путем блокирования действия высвобождаемых медиаторов или предотвращения транскрипции или высвобождения медиаторов. Другие цели включают модуляцию миграции ТК, дифференцировки, выживания и межклеточных взаимодействий. Следовательно, глубокое понимание биологии и гетерогенности ТК, а также их роли для состояния здоровья и заболеваний человека имеет первостепенное значение [18, 25].

САТК, по данным Академии аллергии, астмы и иммунологии США, «проявляется спонтанными эпизодическими признаками и симптомами системной анафилаксии, одновременно поражающей как минимум две системы органов и возникающей в результате секретиремых медиаторов тучных клеток» [26, 27]. По классификации САТК подразделяется на: 1) первичный (клональный); 2) вторичный и 3) идиопатический САТК. Общепринято, что первичный САТК определяется клональной экспансией ТК и обусловлен существующими мутациями в гене *KIT*, кодирующем рецептор фактора роста ТК. Первичный САТК является системным мастоцитозом. При вторичном САТК нормальные ТК активируются многими триггерами. Если ни клональная экспансия, ни триггеры активации ТК не могут быть идентифицированы, то в этом случае считают, что имеет место идиопатический САТК.

САТК представляет собой гетерогенную группу состояний, связанных с повторяющимися признаками и симптомами высвобождения медиаторов ТК, в первую очередь гистамина [1, 28, 29]. Симптомы зависят от пораженного органа и включают кожные покровы (гиперемия, зуд, крапивница, ангионевротический отек, дерматографизм),

желудочно-кишечный тракт (гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота, рвота, диарея и спазмы в животе), сердечно-сосудистые заболевания (гипотензия, обморок, тахикардия), респираторные (свистящее дыхание, отек гортани), носоглазные (заложенность носа, инъектирование конъюнктивы, зуд в носу), анафилактические и неврологические (головные боли, плохая концентрация, проблемы с памятью, мозговой туман) [30]. САТК можно разделить на 3 отдельные категории: первичные (клональные), вторичные (реактивные) и идиопатические [28, 29]. Первичные САТК связаны с KIT D816V или другими мутациями KIT экзона 17 и характеризуются ненормальным качественным или количественным образованием ТК [5, 31]. Первичная САТК включает мастоцитоз и синдром активации моноклональной ТК; диагноз основан на объективных патологических данных, как указано в диагностических критериях ВОЗ [28, 31]. Классификация ВОЗ делит мастоцитоз на 7 категорий, каждая из которых имеет свои клинико-патологические и прогностические особенности. Кожный мастоцитоз является наиболее частой формой у детей, составляя более 90 % случаев мастоцитоза у них [5, 31]. Мастоцитоз у детей ограничен поражением кожи, без вовлечения костного мозга или других органов. Системный мастоцитоз, при котором поражаются несколько систем органов (с поражением костного мозга), у детей встречается редко. Вторичные формы САТК более распространены, чем первичные и идиопатические и встречаются при IgE-зависимых аллергических заболеваниях, хронической воспалительной патологии, неопластических заболеваниях, физической крапивнице и хронической аутоиммунной крапивнице [28]. ТК при этом продуцируются нормально и обычно присутствуют в тканях в нормальном количестве, но могут увеличиваться в ответ на основной воспалительный процесс (реактивная гиперплазия ТК) [31]. Идиопатический фенотип САТК не имеет поддающейся идентификации причины. Гипотезы, касающиеся лежащей в основе этиологии данного варианта САТК, включают в себя внутренний дефект ТК, неидентифицированный эндогенный стимул или стимул окружающей среды, или и то, и другое, что приводит к фенотипу гиперактивного состояния ТК [32]. Согласованного определения идиопатического варианта САТК не существует, но предлагаемые диагностические критерии включают: 1) эпизодические мультисистемные симптомы, соответствующие высвобождению

медиаторов ТК; 2) повышенные уровни медиаторов ТК выше исходного уровня в периоды симптомов; 3) клиническое улучшение на фоне применения антагонистов H1 и H2-рецепторов, антилейкотриеновых ЛС или стабилизаторов мембраны ТК; и 4) отсутствие доказательств первичного или вторичного нарушения активации ТК [31, 33].

Недавно появились доказательства того, что ТК могут играть ключевую роль в патогенезе инфекции SARS-COV-2 [34]. Обнаружен факт наличия повышенной плотности периваскулярных и септальных ТК в посмертных биоптатах легких пациентов с COVID-19 и большее количество активированных ТК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 по сравнению с образцами здоровых людей [35, 36]. S. Gebremeskel и соавт. сообщили, что в сыворотке крови пациентов с COVID-19 отмечались значительно более высокие уровни химазы, β -триптазы и CPA3 по сравнению с неинфицированным контролем, что указывает на системную активацию ТК у этих пациентов [37]. Цитируемые авторы также обнаружили повышенную экспрессию генов *TPSB2* и *TPSAB1*, которые кодируют триптазу ТК, в легких пациентов с COVID-19 по сравнению с таковыми у здоровых людей, что предполагает активацию ТК легких у этих пациентов [37]. Практически важным является сообщение J. Tap и соавт. о том, что в крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 во время острой фазы наблюдалась активация генов, связанных с функциями ТК и созреванием предшественников ТК. Кроме того, в данном наблюдении выявлен факт того, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 повышен уровень плазменной химазы, что еще раз указывает на активацию ТК у пациентов с COVID-19 [38].

В обзорной работе H. Y. Lam и соавт., посвященной роли ТК в патогенезе COVID-19 и использования их в качестве потенциальных мишеней для лечения инфекции SARS-COV-2, анализируются установленные механизмы их влияния на коронавирус [25]. Сводятся они к следующему. ТК активируются через TLR3, TLR7, TLR8 и RIG-I РНК-вирусом, таким как коронавирус. Это приводит к выработке противовирусного интерферона (IFN) и CXCL8 ТК. Указанные агенты привлекают NK-клетки, которые продуцируют больше IFN, обладающих противовирусным действием. Эти IFN также

дополнительно усиливают цитотоксическую активность NK-клеток против инфицированных вирусом клеток. ТК также представляют антиген CD8⁺ Т-клеткам через МНС класса I, и эти CD8⁺Т-клетки выделяют гранзим В, который цитотоксичен для пораженных вирусом клеток. Напротив, ТК могут дегранулировать с высвобождением химазы и триптазы, что приводит к воспалению дыхательных путей, дисфункции сосудистого барьера и легочному фиброзу. Кроме того, ТК могут также высвобождать провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1 и IL-6, которые способствуют воспалению легких и вызывают лихорадку. Активированные вирусом ТК также могут высвобождать гистамин, PGD2 и LTC4, что приводит к острой бронхоконстрикции и пневмонии. Секретируемый гистамин может также активировать макрофаги, чтобы усугубить воспаление, в то время как PAF, высвобождаемый ТК, приведет к микротромбозу [25].

В многочисленных исследованиях была подтверждена патологическая роль ТК при ревматоидном артрите (РА). При гистологических исследованиях синовиальной оболочки обнаруживается увеличенная доля ТК у пациентов с РА в сравнении с здоровыми людьми. Характерно, что ТК взаимодействуют с различными иммунными клетками и демонстрируют потенциальную патологическую роль и при других аутоиммунных заболеваниях [39]. L. Tetlow и соавт. изучали активацию и дегрануляцию ТК в CPJ (соединение хряща и паннуса). Уровни стромелизина-1, TNF- α , IL-1 β , внеклеточной триптазы ТК и медиаторов дегградации матрикса в CPJ значительно повышены, что позволяет предположить, что дегрануляция ТК связана с локальной дегградацией матрикса и воспалением [40]. В синовиальной ткани РА количество и доля субпопуляций ТК характеризуются значительными изменениями. В нормальной синовиальной оболочке ТК составляют примерно 5 % синовиальных клеток и в основном содержат субпопуляции клеток ТКТХ. Количество синовиальных клеток ТКТ у пациентов с ранним РА увеличилось в 3 раза по сравнению с количеством клеток ТКТХ, и это соотношение сильно коррелировало с гистологическими характеристиками воспаления [41].

ТК также могут участвовать в разрушении костей, способствуя высвобождению протеаз, гистамина, TNF- α , IL-6, IL-11, IFN- γ , RANKL и дру-

гих медиаторов. Они повышают уровень экспрессии генов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, RANKL и MMP-9 в ответ на стимуляцию IL-33 и способствуют дифференцировке моноцитов CD14⁺ человека в TRAP-положительные остеокласты [42]. F. Rivellese и соавт. идентифицировали на ранней стадии РА различные фенотипы синовиита в зависимости от плотности инфильтрации ТК, тем самым подтверждая факт, что основные механизмы патогенеза РА являются гетерогенными и ТК могут играть важную роль в патогенезе РА. Указанные авторы по количеству синовиальных ТК ранний РА разделили на три гистологических типа: миоматозный (низкая плотность ТК), миелоидный (средняя плотность ТК) и лимфоидный (высокая плотность ТК). Плотность ТК положительно коррелирует с острыми реагентами (С-реактивный белок, СОЭ) и показателем активности заболевания. Соотношение ТКТ и ТКТХ различается в зависимости от подтипа (соотношение ТКТ:ТКТХ при миоматозном 1:6, лимфоидном 1:2), а ТКТ значимо коррелирует с синовиальным воспалением, что указывает на потенциальную роль прежде всего ТКТ в остром воспалении РА [43].

Внимание исследователей все более привлекает факт активного участия ТК в патофизиологии желудочно-кишечных заболеваний [44]. С рождения и в течение всего детства наблюдается постепенный рост плотности ТК, интенсивность которого с возрастом уменьшается. Считается, что ТК регулируют важные физиологические функции в кишечнике, включая эпителиальную функцию (секреция воды и электролитов, плотное соединение/целостность эпителиального барьера), эндотелиальную функцию (кровооток, сокращение сосудов, проницаемость эндотелия, коагуляцию/фибринолиз), перемещение в ткани различных клеток (нейтрофилов эозинофилов, лимфоцитов), нейроэнтеральную функцию (перистальтика кишечника, опосредование боли) и трансформацию тканей (заживление ран, фиброз) [45]. Будучи полезными в борьбе с патогенами и принятии защитных мер, ТК в желудочно-кишечном тракте при определенных обстоятельствах вовлекаются в патологические процессы. В частности, активация ТК может привести к воспалению, которое влияет на моторику, проницаемость слизистой оболочки, барьерную функцию кишечника и висцеральную чувствительность. Увеличивая проницаемость слизистой оболочки, ТК могут способствовать

продолжающемуся воспалительному процессу, независимо от того, инициирован ли процесс микробным патогеном или аллергеном [45].

Повышенное количество ТК с высоким содержанием триптазы в слизистой оболочке пищевода (до 20-кратного увеличения) является информативным биомаркером тяжелой степени эозинофильного эзофагита у детей и подростков [46, 47]. Имеются данные о том, что ТК являются ключевым физиологическим фактором патогенеза функциональной диспепсии (ФД) у детей. Повышенная плотность наличия ТК в антральном отделе и их активация связана с более медленным опорожнением желудка у детей с ФД. J. S. Yeom и соавт. показали, что головная боль, связанная с симптомами диспепсии у детей с ФД, связана с плотностью ТК слизистой оболочки желудка, предполагая, что ТК могут функционально связывать кишечник и мозг (ось: кишечник — мозг) при ФД у детей. Авторы полагают, что ТК, по-видимому, играют ключевую роль в патогенезе ФД, модулируя как моторику желудка, так и его висцеральную гиперчувствительность желудка [48]. Считается, что хронические заболевания ЖКТ у детей и подростков, включая эозинофильный эзофагит, функциональную диспепсию, синдром раздраженного кишечника, целиакию, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Гиршпрунга, дисплазию нейронов кишечника, синдром энтероколита, вызванный пищевыми белками, связаны с гиперплазией ТК и их гуморальной активностью [44].

К настоящему времени разработаны препараты или малые молекулы для воздействия на различные медиаторы ТК и активацию ТК, которые используют при лечении заболеваний человека. Так, монтелукаст является антагонистом лейкотриеновых рецепторов, широко применяемым при лечении астмы, и может использоваться для предотвращения действия лейкотриенов при бронхоконстрикции и воспалении легких во время инфекции SARS-CoV-2. Более того, монтелукаст может также обладать противовирусным эффектом, воздействуя на протеазу 3CL SARS-CoV-2 [49]. Метилпреднизолон, используемый для лечения кожного мастоцитоза, может облегчить гипервоспаление у пациентов с COVID-19, вызванное неконтролируемой активацией ТК [50]. Кетотифен, применяемый при астме и аллергическом рините, действует как стабилизатор мембран ТК, инги-

бируя воспаление дыхательных путей и бронхоконстрикцию, что позволяет рекомендовать его применение при COVID-19 [51].

Механизм действия ТК до конца не изучен, что затрудняет разработку методов лечения их патологического состояния. В клинических условиях у пациентов с аллергией традиционно применяются различные стратегии воздействия на внутриклеточные или внеклеточные медиаторы ТК, и некоторые из них широко используются в клинической практике. Однако некоторые из этих методов лечения эффективны лишь частично, имеют седативные побочные эффекты, переносятся не всеми пациентами или считаются небезопасными для длительного применения как у взрослых, так и у детей [18]. Ранее было указано о том, что существуют различные внеклеточные цитокины, которые высвобождаются из ТК или регулируют реакцию ТК после связывания с соответствующими рецепторами на ТК. На некоторые из этих цитокинов воздействуют блокирующие моноклональные антитела, которые используются для лечения аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма. Эти цитокины включают TNF, IL-1, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17A, IL-33, GM-CSF и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Кроме того, на внеклеточный IgE воздействует омализумаб, а на гистамин — антигистаминные ЛС. Аналогичным образом, многие рецепторы клеточной поверхности, участвующие в активации тучных клеток, также являются терапевтическими мишенями. Эти рецепторы включают IL-4R α (общий рецептор IL-4 и IL-13), цистеинил-лейкотриеновый рецептор 1 (CYSLTR1) и β -2-адренергический рецептор (ADRB2). Внутриклеточные мишени в ТК включают киназу Syk (опосредующую фосфорилирование LAT и распространение сигнала), внутриклеточный кальций, арахидонат-5-липоксигеназу (ALOX5, важна для синтеза лейкотриенов), циклооксигеназу 2 (COX-2, важна для синтеза простагландинов), кальциневрин (активирующий фосфатазу) и глюкокортикоидный рецептор (ингибирующий синтез провоспалительных цитокинов). Ингибирующий рецептор Siglec 8 также является еще одной терапевтической мишенью [18].

Ингибирующие рецепторы, такие как рецепторы Ig-подобного лектина (Siglec), связывающие сиаловую кислоту, представляют собой дополнительные новые терапевтические

мишени для воздействия на ТК. Хотя существует множество рецепторов Siglec с различным характером экспрессии в иммунных клетках, Siglec 8 специфически экспрессируется в ТК человека и эозинофилах, а предварительная обработка ТК человека, полученных из предшественников CD34+, антителом, активирующим Siglec 8, ингибирует дегрануляцию ТК [52]. Важно отметить, что клинические испытания антител, активирующих Siglec 8 (AK001 и AK002), продолжаются у пациентов с назальным полипозом и системным мастоцитозом. Аналогично, было показано, что Siglec 7 подавляет FcεR1-зависимую активацию ТК и антитела, активирующие Siglec 7, также могут стать перспективным терапевтическим вариантом в будущем [53].

Разработанные моноклональные антитела нацелены на несколько аспектов функций ТК и могут считаться многообещающими лекарствами при САТК. Первые доступные моноклональные антитела (омализумаб) использованы для снижения уровней свободного IgE в сыворотке, что может дополнительно подавлять присутствие рецептора FcεR1 на ТК и базофилах. Таким образом, эти препараты действуют, устраняя сигнал активации ТК, чтобы препятствовать дегрануляции. Новое антитело, прошедшее клинические испытания, — MTPS9579A. Оно направлено против активной триптазы, которая высвобождается из ТК в больших количествах в процессе дегрануляции. В этом случае активность высвобождаемой триптазы лимитируется диссоциацией ее тетрамерной формы на неактивные мономеры. Другой подход был применен к антителу CDX-0159 (в клинических испытаниях), которое действует как аллостерический ингибитор рецептора c-kit/CD117, присутствующего на поверхности тучных клеток [54].

Одним из традиционных подходов к лечению наиболее частого вида — вторичного САТК, является использование стабилизаторов мембраны ТК. Эти препараты предотвращают дегрануляцию клеток за счет стабилизации клеточной мембраны и, таким образом, блокируют высвобождение множества медиаторов. К таким препаратам относятся кромогликат натрия, кетотифен и др. Почти все клетки реагируют непосредственно на появление гистамина взаимодействием лиганд—рецептор и его появление влияет на биологические функции этих

клеток, повышая миграцию эозинофилов за счет обширного присутствия молекул адгезии на поверхности клеток; нарушение связывания гистаминовых рецепторов может способствовать достижению гомеостаза иммунной системы. Антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения могут быть использованы для конкурентного захвата участка рецептора гистамина 1 в клетках и, таким образом, предотвращения связывания лиганда с рецептором [55].

Стабилизаторы мембран ТК представляют собой препараты, препятствующие открытию кальциевых каналов и входу кальция в ТК. Они угнетают кальцийзависимую дегрануляцию клеток и выход из них гистамина (в ТК депонировано 90 % этого медиатора), фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, лимфокинов и других биологически активных веществ, индуцирующих аллергические и воспалительные реакции. Стабилизация мембран ТК обусловлена блокадой фосфодиэстеразы и накоплением в них цАМФ. Важным аспектом противоаллергического влияния стабилизаторов мембран ТК является повышение чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Кроме этого, препараты обладают способностью блокировать хлорные каналы и предупреждать, таким образом, деполяризацию парасимпатических окончаний в бронхах. Они препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов и тормозят развитие замедленной реакции гиперчувствительности. Некоторые из ЛС этой группы (кетотифен и др.) обладают способностью блокировать H1-рецепторы (антигистаминное действие). Стабилизаторы мембран ТК устраняют отек слизистой оболочки бронхов и предупреждают (но не купируют) повышение тонуса гладких мышц. Основным показанием к их назначению является предупреждение бронхообструкции. Стабилизаторы мембран ТК хорошо сочетаются с другими средствами для профилактики бронхообструктивного синдрома. В ряде случаев их использование позволяет уменьшить дозу или прекратить прием кортикостероидов и бронходилататоров.

В заключение представленной информации считаем необходимым привести практически важные данные из обзорной статьи A. Wilcos и соавт. о вторичной дисфункции ТК помимо их участия в IgE-опосредованных аллергических реакциях [56]. Как указывают авторы, вторичная

дисфункция ТК часто является плохо распознаваемым признаком при многих хронических воспалительных заболеваниях. Появляется все больше данных о том, что гипоксические состояния у новорожденных детей и в раннем детстве могут вызывать дегрануляцию ТК и последующую патологию глаз (ретинопатию), головного мозга (гипоксически-ишемическую энцефалопатию), легких (бронхолегочную дисплазию), нарушения кровообращения с синдромом внезапной детской смерти. Кроме этого, дисфункция ТК с усилением процессов неоваскуляризации и ремоделирования сосудов может способствовать атеросклеротическим изменениям сосудов, развитию аневризм, а также возникновению рака и опухолевым метастазам [56]. Следует полностью согласиться с мнением Н. В. Микрюковой и соавт., которые считают, что современные данные о функции ТК, первичной и вторичной дисфункции их, включая САТК, требуют нового аналитического подхода — «нового мировоззрения» [57].

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет, Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл.тел. +375 17 282-91-32.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cookson H., Grattan C. An update on mast cell disorders. *Clin. Med. (Lond)*. 2016; 16: 580—3.
2. Moon T. C., Befus A. D., Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front. Immunol.* 2014; 5: 569.
3. Vliagoftis H., Befus A. D. Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.* 2005; 206: 190—203.
4. Mekori Y. A., Metcalfe D. D. Mast cells in innate immunity. *Immunol. Rev.* 2000; 173: 131—40.
5. Akin C. Mast cell activation disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 252—7.e1.
6. Yu L. C., Perdue M. H. Role of mast cells in intestinal mucosal function: studies in models of hypersensitivity and stress. *Immunol. Rev.* 2001; 179: 61—73.
7. Bischoff S. C. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin. Immunopathol.* 2009; 31: 185—205.
8. Varricchi G., De Paulis A., Marone G., Galli S. J. Future needs in mast cell biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 4397.
9. Theoharides T., Tsilioni I., Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation: or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15: 639—56.
10. Rivellese F., Rossi F. W., Galdiero M. R. et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 20: 1—13.
11. Ragipoglu D., Dudeck A., Haffner-Luntzer M. et al. The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders. *Front. Immunol.* 2020; 11: 163.
12. Sprinzi B., Greiner G., Uyanik G. et al. Genetic regulation of tryptase production and clinical impact: hereditary alpha tryptasemia, mastocytosis and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2458.
13. Bagher M., Larsson-Callertfelt A. K., Rosmark O. et al. Mast cells and mast cell tryptase enhance migration of human lung fibroblasts through protease-activated receptor 2. *Cell. Commun. Signal.* 2018; 16: 59.
14. Desai A., Jung M. Y., Olivera A. et al. IL-6 promotes an increase in human mast cell numbers and reactivity through suppression of suppressor of cytokine signaling 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1863—71.
15. Hallgren J., Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J.* 2006; 273: 1871—95.
16. Schwartz L. B., Min H. K., Ren S. et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J. Immunol.* 2003; 170: 5667—73.
17. Schwartz L. B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26: 451—63.
18. Cildir G., Pant H., Lopez A. F., Tergaonkar V. The transcriptional program, functional heterogeneity, and clinical targeting of mast cells. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (9): 2491—506.
19. Ustun C., Arock M., Kluin-Nelemans H. C. et al. Advanced systemic mastocytosis: From molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica.* 2016; 101: 1133—43.
20. Valent P., Akin C., Hartmann K. et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017; 77: 1261—70.
21. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 362—75.
22. Galli S. J., Borregaard N., Wynn T. A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: Macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 1035—44.
23. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: Armed for battle. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 478—94.
24. Abraham S. N., St. John A. L. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 440—52.
25. Lam H. Y., Tergaonkar V., Kumar A. P., Ahn K. S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMBLife.* 2021; 73 (11): 1278—92.
26. Galli S. J., Gaudenzio N., Tsai M. Mast cells in inflammation and disease: recent progress and ongoing concerns. *Ann. Rev. Immunol.* 2020; 38: 49—77.
27. Weiler C. R., Austen K. F., Akin C. et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (4): 883—96.
28. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* 2013; 68: 417—24.
29. Lee M. J., Akin C. Mast cell activation syndromes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111: 5—8.
30. Picard M., Giavina-Bianchi P., Mezzano V., Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin. Ther.* 2013; 35: 548—62.

31. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 349—55.
32. Frieri M. Mast cell activation syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54: 353—65.
33. Valent P., Akin C., Arock M. et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 157: 215—25.
34. Kritas S. K., Ronconi G., Caraffa A. et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost Agents* 2020; 34 (1): 9—14.
35. Motta J. J., Miggiolaro A. F., Nagashima S. et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 574862.
36. Zhou Z., Ren L., Zhang L., et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 883—890.e2.
37. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K. M. et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front. Immunol.* 2021; 12: 1—12.
38. Tan J., Anderson D. E., Rathore A. P. et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *medRxiv.* 2021; 21255594.
39. Xu Y., Chen G. Mast cell and autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2015; 246126.
40. Tetlow L., Woolley D. Mast Cells, Cytokines, and Metalloproteinases at the Rheumatoid Lesion: Dual. *Immunolocalisation Studies. Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54 (11): 896—903.
41. Gotis-Graham I., Smith M. D., Parker A., McNeil H. P. Synovial mast cell responses during clinical improvement in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57 (11): 664—71.
42. Kim K. W., Kim B. M., Won J. Y. et al. Regulation of Osteoclastogenesis by Mast Cell in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 124.
43. Rivellese F., Mauro D., Nerviani A. et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis associate with disease severity and support B cell autoantibody production. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (12): 1773—81.
44. Василевский И. В. Роль тучных клеток при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Материалы 28 Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 23—25 марта 2021 г. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021. С. 13—15.
45. Bischoff S. C., Kramer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol. Rev.* 2007; 217: 329—37.
46. Василевский И. В. Современные подходы к пониманию сущности эозинофильного эзофагита. *Медицинские новости.* 2021; 8: 27—32.
47. Василевский И. В. Молекулярно-патофизиологические механизмы возникновения аллергического эзофагита. Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М.: ИД «Медпрактика-М»; 2023. С. 119—121.
48. Yeom J. S., Buchowski J. M., Kim H. J. et al. Risk of vertebral artery injury: comparison between C1—C2 transarticular and C2 pedicle screws. *Spine J.* 2013; 13 (7): 775—85.
49. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934—43.
50. Czarny J., Lange M., Lugowska-Umer H., Nowicki R. J. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35 (6): 541—5.
51. Siebenhaar F., Sander B., Ho L.H. et al. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy.* 2018; 73 (7): 1489—96.
52. Kiwamoto T., Kawasaki N., Paulson J. C., Bochner B. S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol. Ther.* 2012; 135: 327—36.
53. Mizrahi S., Gibbs B.F., Karra L. et al. Siglec-7 is an inhibitory receptor on human mast cells and basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 230—233.e3.
54. Burchett J. R., Dailey J. M., Kee S. A. et al. Targeting Mast Cells in Allergic Disease: Current Therapies and Drug Repurposing. *Cells.* 2022; 11: 3031.
55. Baran J., Sobiepanek A., Mazurkiewicz-Pisarek A. et al. Mast cells as a target — a comprehensive review of recent therapeutic approaches. *Cells.* 2023; 12 (8): 1187.
56. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P. D. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74 (Issue 1): 53—63.
57. Микрюкова Н. В., Калинина Н. М. Синдром активации тучных клеток: новое мировоззрение. Медицинская иммунология. Режим доступа: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2662>.

REFERENCES

- Cookson H., Grattan C. An update on mast cell disorders. *Clin. Med. (Lond).* 2016; 16: 580—3.
- Moon T. C., Befus A. D., Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front. Immunol.* 2014; 5: 569.
- Vliagoftis H., Befus A. D. Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.* 2005; 206: 190—203.
- Mekori Y. A., Metcalfe D. D. Mast cells in innate immunity. *Immunol. Rev.* 2000; 173: 131—40.
- Akin C. Mast cell activation disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 252—7.e1.
- Yu L. C., Perdue M. H. Role of mast cells in intestinal mucosal function: studies in models of hypersensitivity and stress. *Immunol. Rev.* 2001; 179: 61—73.
- Bischoff S. C. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin. Immunopathol.* 2009; 31: 185—205.
- Varricchi G., De Paulis A., Marone G., Galli S. J. Future needs in mast cell biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 4397.
- Theoharides T., Tsilioni I., Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation: or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15: 639—56.
- Rivellese F., Rossi F. W., Galdiero M. R. et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 20: 1—13.
- Rhagipoglu D., Dudeck A., Haffner-Luntzer M. et al. The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders. *Front. Immunol.* 2020; 11: 163.

12. Sprinzl B., Greiner G., Uyanik G. et al. Genetic regulation of tryptase production and clinical impact: hereditary alpha tryptasemia, mastocytosis and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2458.
13. Bagher M., Larsson-Callerfelt A. K., Rosmark O. et al. Mast cells and mast cell tryptase enhance migration of human lung fibroblasts through protease-activated receptor 2. *Cell. Commun. Signal.* 2018; 16: 59.
14. Desai A., Jung M. Y., Olivera A. et al. IL-6 promotes an increase in human mast cell numbers and reactivity through suppression of suppressor of cytokine signaling 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1863—71.
15. Hallgren J., Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J.* 2006; 273: 1871—95.
16. Schwartz L. B., Min H. K., Ren S. et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J. Immunol.* 2003; 170: 5667—73.
17. Schwartz L. B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26: 451—63.
18. Cildir G., Pant H., Lopez A. F., Tergaonkar V. The transcriptional program, functional heterogeneity, and clinical targeting of mast cells. *J. ExpMed.* 2017; 214 (9): 2491—506.
19. Ustun C., Arock M., Kluin-Nelemans H. C. et al. Advanced systemic mastocytosis: From molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica.* 2016; 101: 1133—43.
20. Valent P., Akin C., Hartmann K. et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017; 77: 1261—70.
21. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 362—75.
22. Galli S. J., Borregaard N., Wynn T. A.. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: Macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat. Immunol.* 2011; 12:1035—44.
23. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: Armed for battle. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 478—94.
24. Abraham S. N., St. John A. L. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 440—52.
25. Lam H. Y., Tergaonkar V., Kumar A. P., Ahn K. S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMLife.* 2021; 73 (11): 1278—92.
26. Galli S. J., Gaudenzio N., Tsai M. Mast cells in inflammation and disease: recent progress and ongoing concerns. *Ann. Rev. Immunol.* 2020; 38: 49—77.
27. Weiler C. R., Austen K. F., Akin C. et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy ClinImmunol.* 2019; 144 (4): 883—96.
28. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* 2013; 68: 417—24.
29. Lee M. J., Akin C. Mast cell activation syndromes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111: 5—8.
30. Picard M., Giavina-Bianchi P., Mezzano V., Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin. Ther.* 2013; 35: 548—62.
31. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 349—55.
32. Frieri M. Mast cell activation syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54: 353—65.
33. Valent P., Akin C., Arock M. et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 157: 215—25.
34. Kritas S. K., Ronconi G., Caraffa Al. et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Home ost Agents* 2020; 34 (1): 9—14.
35. Motta J. J., Miggiolaro A. F., Nagashima S. et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 574862.
36. Zhou Z., Ren L., Zhang L., et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 883—890.e2.
37. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K. M. et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front. Immunol.* 2021; 12: 1—12.
38. Tan J., Anderson D. E., Rathore A. P. et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *medRxiv.* 2021; 21255594.
39. Xu Y., Chen G. Mast cell and autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2015; 246126.
40. Tetlow L., Woolley D. Mast Cells, Cytokines, and Metalloproteinases at the Rheumatoid Lesion: Dual. *Immunolocalisation Studies. Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54 (11): 896—903.
41. Gotis-Graham I., Smith M. D., Parker A., McNeil H. P. Synovial mast cell responses during clinical improvement in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57 (11): 664—71.
42. Kim K. W., Kim B. M., Won J. Y. et al. Regulation of Osteoclastogenesis by Mast Cell in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 124.
43. Rivellesse F., Mauro D., Nerviani A. et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis associate with disease severity and support B cell autoantibody production. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (12): 1773—81.
44. Vasilevsky I.V. The role of mast cells in diseases of the gastrointestinal tract in children. *Materials of the 28th Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS Countries «Current Problems of Abdominal Pathology in Children».* Moscow, March 23—25, 2021. M.: ID «MEDPRACTIKA-M», 2021. p. 13—15. [(in Russian)]
45. Bischoff S. C., Kramer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol. Rev.* 2007; 217: 329—37.
46. Vasilevsky I. V. Modern approaches to understanding the essence of eosinophilic esophagitis. *Meditsinskie novosti.* 2021; 8: 27—32. [(in Russian)]
47. Vasilevsky I. V. Molecular pathophysiological mechanisms of allergic esophagitis. *Materials of the Anniversary XXX Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS Countries «Current Problems of Abdominal Pathology in Children».* M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2023. p. 119—21. [(in Russian)]
48. Yeom J. S., Buchowski J. M., Kim H. J. et al. Risk of vertebral artery injury: comparison between C1—C2 transarticular and C2 pedicle screws. *Spine J.* 2013; 13 (7): 775—85.
49. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients

with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934—43.

50. Czarny J., Lange M., Lugowska-Umer H., Nowicki R. J. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35 (6): 541—5.

51. Siebenhaar F., Sander B., Ho L.H. et al. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy.* 2018; 73 (7): 1489—96.

52. Kiwamoto T., Kawasaki N., Paulson J. C., Bochner B. S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol. Ther.* 2012; 135: 327—36.

53. Mizrahi S., Gibbs B.F., Karra L. et al. Siglec-7 is an inhibitory receptor on human mast cells and basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 230—233.e3.

54. Burchett J. R., Dailey J. M., Kee S. A. et al. Targeting Mast Cells in Allergic Disease: Current Therapies and Drug Repurposing. *Cells.* 2022; 11: 3031.

55. Baran J., Sobiepanek A., Mazurkiewicz-Pisarek A. et al. Mast cells as a target — a comprehensive review of recent therapeutic approaches. *Cells.* 2023; 12 (8): 1187.

56. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P. D. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74 (Issue 1): 53—63.

57. Mikryukova N. V., Kalinina N. M. Mast cell activation syndrome: a new world view. *Meditinskaya immunologiya.* Available at: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2662>. [(in Russian)]

Поступила 19.09.2023.

Принята к печати 27.10.2023.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Строгая Н. В. и соавт. Железодефицитные состояния и анемия у детей с ювенильным идиопатическим артритом
- ✓ Кубарко А. И. и соавт. Динамическая острота зрения: измерение, механизмы, диагностическая значимость и перспективы практического использования

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Чубрик А. С. и соавт. Направление действий для снижения потребления алкоголя в Республике Беларусь

Лекции и обзоры

- ✓ Сивец Н. Ф., Толкач Я. А. Пищевод Барретта (клиника, диагностика, лечение)

В помощь практическому врачу

- ✓ Шепетько Н. М. Диагностические сложности при оценке ожоговой травмы у детей на различных этапах оказания медицинской помощи

Обмен опытом

- ✓ Рагузин А. А. и соавт. Сакральная нейромодуляция как метод лечения нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга: тестовая фаза

Случаи из практики

- ✓ Еськов С. А. и соавт. Трехмерное компьютерное моделирование в реконструктивной хирургии местнораспространенного рака легких



Редакция журнала «Здравоохранение» получила статью кандидата медицинских наук, доцента кафедры травмы травматологии, ортопедии и ВПХ Гродненского государственного медицинского университета Г. А. Кошмана «Диагностика и лечение субхондрального перелома недостаточности костной ткани коленного сустава», посвященную нозологической единице, которую травматологи-ортопеды традиционно лечат как первичный аваскулярный некроз. Ранняя диагностика данного вида патологии при своевременно начатом лечении способствует благоприятному прогнозу с полным выздоровлением пациента. Однако, у части больных возникают осложнения в виде остеонекроза, субхондрального коллапса с последующим развитием вторичного остеоартроза, способных привести к инвалидизации.

Рецензии от авторитетных специалистов содержат неоднозначную оценку представленных результатов исследования автора. В положительной рецензии отмечается, что статья содержит «новую полезную информацию о субхондральном переломе недостаточности, несомненно, обладает практической значимостью для травматологов ортопедов, хирургов, врачей лучевой диагностики и может быть опубликована в научно-практическом рецензируемом журнале «Здравоохранение. Healthcare». В другой рецензии отмечено, что «содержание работы не проливает свет на необходимость перехода от термина «спонтанный остеонекроз коленного сустава» к термину «субхондральный перелом недостаточности костной ткани коленного сустава»... Предлагаемая статья не рекомендуется для опубликования... Дополнительно необходимо отметить, что применение термина «перелом» к нетравматической патологии приведет к юридическим, страховым и деонтологическим конфронтациям».

Учитывая отсутствие в Республике Беларусь публикаций, посвященных «субхондральному стрессовому перелому от «недостаточности» костной ткани мыщелков коленного сустава», актуальность, практическую значимость и малую освещенность данной патологии в русскоязычной литературе, вопреки неоднозначной оценке рецензентами представленных результатов исследования автора, принято решение о публикации статьи Г. А. Кошмана. Предлагаем специалистам высказать свое мнение.

Редколлегия

Г. А. КОШМАН

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СУБХОНДРАЛЬНОГО ПЕРЕЛОМА НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Субхондральный перелом недостаточности костной ткани коленного сустава (*subchondral insufficiency fracture of the knee, SIFK*) является новой нозологической единицей, которая пришла на смену диагнозу «спонтанный остеонекроз коленного сустава» (*spontaneous osteonecrosis of the knee, SONK*). Первичный аваскулярный некроз мыщелков бедра является диагнозом дифференциальной диагностики с субхондральным переломом недостаточности костной ткани коленного сустава, требующим иного подхода к лечению.

В данной статье рассматриваются принципы диагностики и результаты консервативного лечения субхондрального перелома недостаточности костной ткани коленного сустава.

Ключевые слова: субхондральный перелом недостаточности костной ткани коленного сустава (*SIFK*), спонтанный остеонекроз коленного сустава (*SONK*), стрессовый перелом, остеопороз, остеопения, остеоартрит.

Subchondral insufficiency fracture of the knee (SIFK) is a new nosologic entity that has replaced the diagnosis of spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK). Primary avascular necrosis of the femoral condyles is a differential diagnosis with subchondral fracture of bone insufficiency of the knee joint, which requires a different approach to treatment.

This article reviews the principles of diagnosis and results of conservative treatment of subchondral bone insufficiency fracture of the knee (SIFK).

Key words: *Subchondral insufficiency fracture of the knee (SIFK), spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK), stress fracture, osteoporosis, osteopenia, osteoarthritis.*

HEALTHCARE. 2023; 12: 36—41.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SUBCHONDRAL INSUFFICIENCY FRACTURE OF THE KNEE

G. A. Koshman

Впервые диагноз «спонтанный остеонекроз коленного сустава» (SONK) был описан S. Ahlback и соавт. в 1968 г., причиной которого долгое время считалась ишемия костной ткани, приводившая к некрозу [1]. Однако впоследствии появились данные об отсутствии роли ишемии в патогенезе спонтанного остеонекроза коленного сустава [2—4]. При патоморфологическом исследовании были выявлены наличие перелома субхондральных костных трабекул с признаками костной регенерации и отсутствие очагов некроза костной ткани [2, 5—8]. В настоящее время большинство авторов рекомендуют заменить термин «спонтанный остеонекроз коленного сустава» и «постартроскопический остеонекроз» на «субхондральный перелом недостаточности костной ткани коленного сустава» (SIFK), поскольку первый не отражает патогенез заболевания [4, 9—11].

SIFK возникает в 5 раз чаще у лиц женского пола, в 3,4 % случаев в возрасте старше 50 лет и в 9,4 % — старше 65 лет [12—14]. A. S. Wilmoth и соавт. показали одинаковую частоту субхондрального перелома недостаточности коленного сустава у обоих полов, однако отметили более высокое число осложнений SIFK у женщин в виде субхондрального коллапса и вторичного остеонекроза [15]. Основной причиной данной патологии является снижение плотности костной ткани либо перегрузка субхондральной кости вследствие поражения гиалинового суставного хряща (хондромалиция, повреждение или резекция менисков, пластика передней крестообразной связки) [4, 16, 17]. Однако есть данные, что уменьшение плотности костной ткани не всегда вызывает SIFK [18].

Наиболее частым местом поражения является центральная часть внутреннего мыщелка бедренной кости, реже плато большеберцовой кости [10, 17]. В наружном мыщелке бедра чаще всего поражается центральная часть, однако частота поражения наружной части и задней поверхности больше, чем в области медиального мыщелка [19]. Поражение внутреннего компартмента сустава-мышцелка бедренной и большеберцовой костей наблюдается в 89 % [17].

Такая частая локация поражения объясняется особенностями кровоснабжения медиального мыщелка бедра, частотой повреждения внутреннего мениска и разной костной плотностью между внутренним и наружным мыщелками большеберцовой кости [20, 21].

Пациенты с SIFK жалуются на резко возникающую боль в коленном суставе, часто усиливающуюся ночью и плохо купирующуюся приемом НПВП. Часто наблюдается выпот в суставе, наличие хруста и кисты Бейкера [10].

При выполнении рентгенографии на ранней стадии заболевания, лучевая картина соответствует норме, лишь позднее появляются характерные признаки осложнений субхондрального перелома недостаточности коленного сустава — субхондральный коллапс и деформация суставной поверхности [9, 10, 22].

Магнитно-резонансная томография позволяет выявить признаки субхондрального перелома недостаточности на ранней стадии заболевания. Вначале в виде выраженного отека костного мозга, достигающего заднего кортикального слоя бедренной кости и распространяющегося на мягкие ткани (*mm. vastus medialis et lateralis*), занимающего 2/3 и более объема мыщелка, а впоследствии проявляющейся линией перелома, которая может быть параллельной щели сустава на ранней стадии, либо дугообразной [15, 23].

Патогенетически вторичный некроз на фоне SIFK развивается вследствие межтрабекулярного отека, возникающего при переломе костных трабекул, и впоследствии окклюзии питающих кость сосудов [24]. Характерной ранней картиной при МРТ-исследовании является «признак метафизарного разрыва»: отек мягких тканей и надкостницы, окружающих пораженный мыщелок [25].

До настоящего времени не существует универсальной классификации стадийности патологического процесса при субхондральном переломе недостаточности. Первую попытку классификации данной патологии предприняли S. Sayyid и соавт., выделив четыре стадии процесса [10]. Первая стадия характеризуется наличием отека костного мозга (остеит) и отсутствием видимого субхондрального перелома. Вторая стадия — наличием линии перелома, но при этом отсутствуют некротические или кистозные изменения. Для третьей стадии отличительной чертой является наличие перелома и кистозных изменений. Четвертая стадия процесса характеризуется субхондральным коллапсом или вторичным остеонекрозом.

Выделены факторы риска неблагоприятного прогноза при SIFK: выраженный отек костного мозга, хондромалиция III и IV степени, сопутствующее повреждение мениска, размеры очага

окруженного линией перелома более 16,5 мм в сагиттальной плоскости и 10,5 мм во фронтальной (в сумме более 26 мм) [10]. Позже А. Pareek и соавт. выделили факторы, приводящие к прогрессу остеоартрита и увеличению риска эндопротезирования коленного сустава: возраст старше 65 лет, нахождение очага перелома в медиальной мыщелке бедренной и большеберцовой кости, *genu varum*, экструзия внутреннего мениска [17]. Важным прогностическим признаком является объем движений в суставе в начальном периоде заболевания [14].

Дифференциальную диагностику субхондрального перелома недостаточности коленного сустава необходимо проводить с первичным аваскулярным некрозом коленного сустава (инфарктом костного мозга), транзиторным отеком костного мозга, рассекающим остеохондритом, субхондральным переломом мыщелка бедра или большеберцовой кости (тип Schatzker III), хроническим остеомиелитом, опухолевыми заболеваниями (хондробластома, метастазы) [22, 26].

Важную роль в дифференциальной диагностике играет сбор анамнеза, с учетом наличия факторов риска, травмы, сопутствующей патологии, приема фармпрепаратов, вредных привычек и т. д.

Транзиторный отек костного мозга встречается у мужчин среднего возраста и у женщин в III триместре беременности или послеродовом периоде [22]. МРТ-картина характеризуется выраженным отеком костного мозга и позднее локальным остеопорозом (через 3—6 нед). Транзиторный отек костного мозга не требует специфического лечения.

Для аваскулярного некроза характерна постепенно нарастающая, ноющая боль. В некоторых случаях болевой синдром возникает лишь после субхондрального коллапса [22, 26]. Характерны специфические факторы риска, вызывающие окклюзию сосудов, такие как хроническая интоксикация (алкоголизм, наркомания), прием глюкокортикостероидов и цитостатиков, наличие инфекционных заболеваний (гепатит, ВИЧ, COVID-19) и пр. [17, 22].

На МРТ-сканах для аваскулярного некроза характерно несколько очагов с секвестрацией костных фрагментов и наличием так называемой двойной линии на ранних стадиях заболевания, а позднее присоединением реактивного отека костного мозга. Как правило, наблюдает-

ся несколько зон аваскулярного некроза с распространением в метафизарную зону. При этом очаги характеризуются четкими, серпигинозными границами (так называемый инфаркт костного мозга) [26]. SIFK характеризуется первично наличием отека костного мозга, а затем появлением субхондральной линии перелома [26].

Так, рассекающий остеохондрит развивается чаще у лиц мужского пола молодого возраста (10—40 лет) с усилением болей при физической нагрузке. Переломы мыщелков бедра и большеберцовой кости возникают в возрасте 20—50 лет и имеют четкий травматический анамнез [26].

Остеоартрит коленного сустава характеризуется истончением либо отсутствием суставного хряща, наличием в зоне хондромалиции субхондрального отека костного мозга (остеит) с последующей деформацией мыщелков без наличия линии перелома [22, 26].

В настоящее время не разработан признанный алгоритм лечения пациентов с SIFK. Основными методами лечения являются предотвращение субхондрального коллапса, развития вторичного аваскулярного некроза, создание условий для костной консолидации и устранение факторов риска, таких как хондромалиция и повреждение мениска.

При большой площади поражения для улучшения биомеханики коленного сустава может применяться высокая корригирующая остеотомия большеберцовой кости (у молодых пациентов при отсутствии субхондрального коллапса), радиочастотная абляция геникулярных нервов, а при развитии субхондрального коллапса применяется одномыщелковое или тотальное эндопротезирование коленного сустава [10, 11, 22, 27].

Основным методом лечения данной патологии является разгрузка сустава, прием НПВП. Применение бисфосфонатов и терипаратида остается предметом дискуссий [27, 28].

Материал и методы

С сентября 2022 г. по август 2023 г. были обследованы и пролечены 8 пациенток с диагнозом SIFK. Средний возраст составил 59 ± 11 [48—70] лет. Средний срок наблюдения — 6 ± 5 мес.

Критериями включения в исследование было наличие клинической картины в виде появления внезапных болей, отсутствие травматического

анамнеза, наличие признаков субхондрального перелома недостаточности по данным МРТ: отек костного мозга в гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном сканировании, гипоинтенсивная линия перелома в T2- и PD-режимах сканирования.

Критериями исключения были: наличие травмы или оперативного вмешательства на коленном суставе в последние 3 мес, боль в коленном суставе, длящаяся более 1 года, наличие факторов риска и признаки первичного аваскулярного некроза: алкоголизм, прием глюкокортикостероидов, ревматоидные заболевания, хроническая болезнь почек, признак «двойной линии» и серпигинозных границ очага поражения.

МРТ-исследование выполняли на томографе Philips Ingenia 1.5 Тл (Philips, Германия). Всем пациенткам перед МРТ проводили рентгенографию коленного сустава в 2 проекциях, а также измеряли концентрацию витамина D в крови, общего и ионизированного кальция, осуществляли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) на остеоденситометре STRATOS dR (DMS, Франция).

На МРТ-сканах оценивали размер поражения во фронтальной и сагиттальной плоскостях. При эллипсоидной форме поражения объем костной ткани под линией перелома оценивали с помощью формулы $4/3 \times (\pi abc)$, где a — переднезадний размер очага, b — поперечный размер очага, c — краниально-каудальный размер очага (рис. 1).

Лечение пациенток осуществляли в течение 3 мес ортопедического режима, в виде снижения осевой нагрузки на конечность и использования костылей в течение 2 мес с последую-

щим переходом на трость на протяжении еще 1 мес. У всех использовали методику высокоинтенсивной магнитотерапии импульсным магнитным полем [29]. При наличии показателей концентрации витамина D и кальция ниже референсных значений применяли супплементарную терапию препаратами витамина D и кальция. Для купирования болевого синдрома всем пациенткам назначали НПВП из группы оксикамов и коксибов.

Эффективность проводимой терапии оценивали через 3 и 6 мес после начала лечения. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты и обсуждение

Период между появлением симптомов в виде болей в коленном суставе и постановкой диагноза составил в среднем 10 нед. У всех пациенток было поражение медиального мыщелка бедренной кости. Средний уровень концентрации витамина D составил 26 ± 7 нг/мл. Содержание общего и ионизированного кальция находилось в пределах нормы $2,52 \pm 0,3$ и $1,22 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно.

Показатели остеоденситометрии составляли в среднем Tscore $-1,4 \pm 0,8$, Zscore $-1,9 \pm 0,4$, что указывало на наличие остеопении и остеопороза.

Перед началом лечения степень выраженности болевого синдрома составила 7,2 и 1,2 через 6 мес после начала лечения.

У 2 из 8 пациенток с субхондральным переломом недостаточности произошло осложнение в виде субхондрального коллапса (рис. 2).

Данный вид осложнения связан с поздней диагностикой заболевания (позднее 6 мес от начала

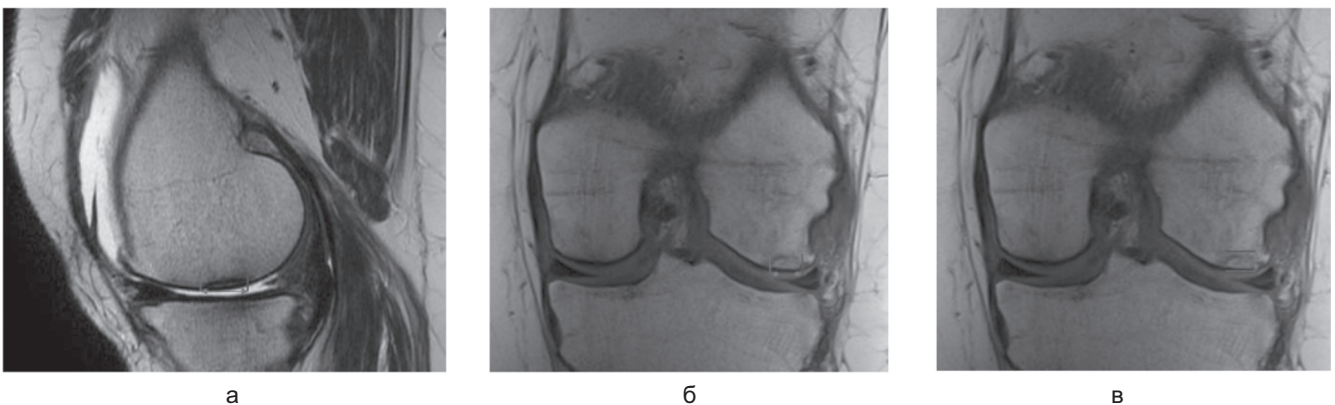


Рис. 1. Оценка переднезаднего (а), поперечного (б) и краниально-каудального (в) размеров очага субхондрального перелома недостаточности

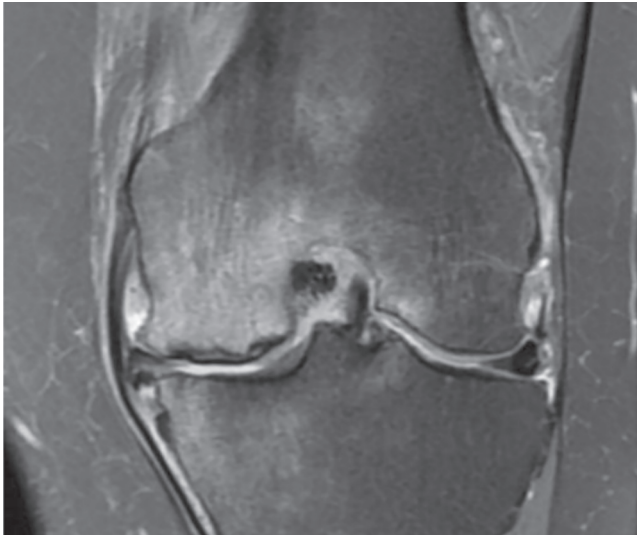


Рис. 2. Субхондральный коллапс у пациентки О. через 2 мес после начала терапии и 8 мес после появления симптомов

симптомов) и большими размерами очага поражения (переднезадний и поперечный размер очага более 16,5 и 10,5 мм соответственно).

Выполняемое консервативное лечение привело к регрессу заболевания у 6 из 8 пациентов (рис. 3).

Таким образом, SIFK является новой нозологической единицей, пришедшей на смену устаревшему диагнозу спонтанный остеонекроз коленного сустава (SONK).

Данный тип патологии необходимо учитывать у пациентов с внезапно возникшей болью в коленном суставе, отсутствием травмы, наличием очага хондромалиции, выполнявшейся ранее менискэктомии в анамнезе и отсутствием видимой патологии при рентгенологическом исследовании. Большинству таких пациентов выставляется диагноз гонартроз и проводится лечение по соответствующему протоколу, что может иметь негативные последствия.

Учитывая, что рентгенографические признаки заболевания проявляются лишь после наступления субхондрального коллапса и деформации мыщелков, золотым стандартом диагностики данной патологии является МРТ.

Консервативный метод лечения является основным в лечении субхондрального перелома недостаточности при ранней диагностике и малых размерах очага поражения.

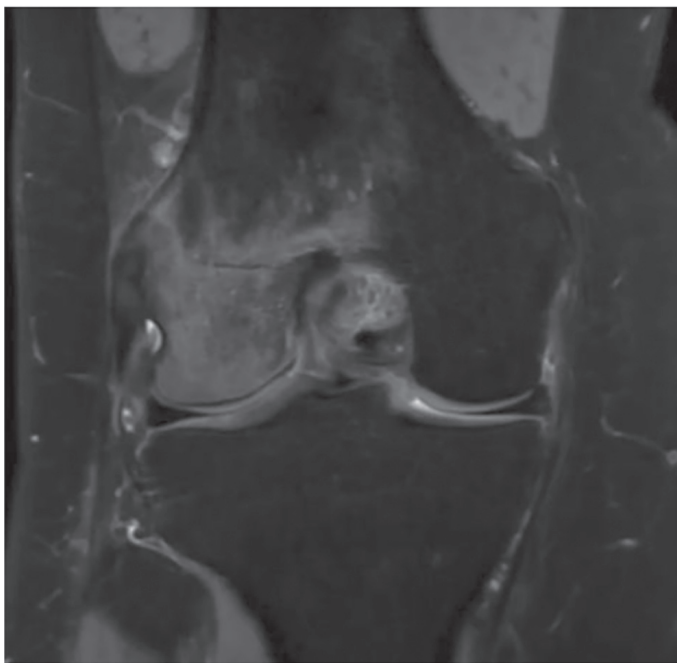
Контактная информация:

Кошман Геннадий Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 (152) 68-19-69.

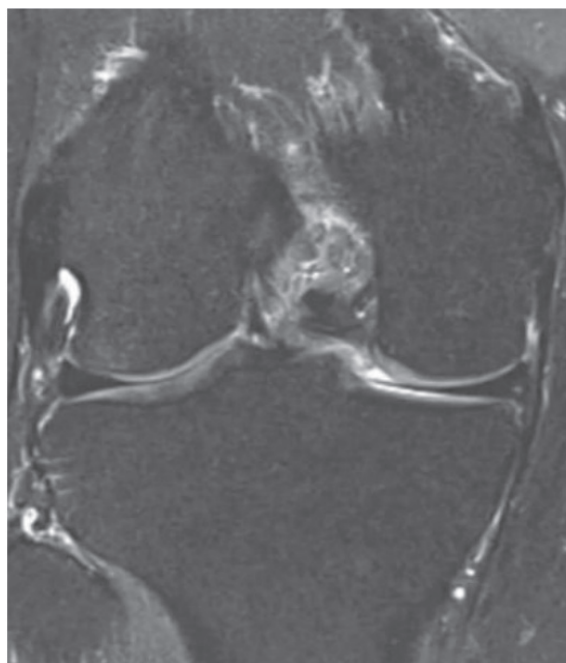
Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность.

Пациенты дали согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

Конфликт интересов отсутствует.



а



б

Рис. 3. МРТ коленного сустава пациентки К.: а — в начале лечения; б — через 3 мес

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlback S., Bauer G. C., Bohne W. H. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum* 1968; (11): 705—33.
2. Yamamoto T., Bullough P. G. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2000; (82): 858—66.
3. Kidwai A. S., Hemphill S. D., Griffiths H. J. Radiologic case study. Spontaneous osteonecrosis of the knee reclassified as insufficiency fracture. *Orthopedics* 2005; 28 (3): 236, 333—6.
4. Hussain Z. B., Chahla J., Mandelbaum B. R. et al. The role of meniscal tears in spontaneous osteonecrosis of the knee: a systematic review of suspected etiology and a call to revisit nomenclature. *Am. J. Sports. Med.* 2019; 47 (2): 501—7.
5. Hatanaka H., Yamamoto T., Motomura G. et al. Histopathologic findings of spontaneous osteonecrosis of the knee at an early stage: a case report. *Skeletal Radiol.* 2016; 45: 713—6.
6. Tanaka Y., Mima H., Yonetani Y. et al. Histological evaluation of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle and short-term clinical results of osteochondral autografting: a case series. *Knee.* 2009; 16 (2): 130—5.
7. Takeda M., Higuchi H., Kimura M. et al. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *J. Bone J. Surg Br.* 2008; 90: 324—9.
8. MacDessi S. J., Brophy R. H., Bullough P. G. et al. Subchondral fracture following arthroscopic knee surgery a series of eight cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2008; 90: 1007—12.
9. Jose J., Pasquotti G., Smith M. K. et al. Subchondral insufficiency fractures of the knee: review of imaging findings. *Acta Radiol.* 2015; 56: 714—9.
10. Sayyid S., Younan Y., Sharma G. et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: grading, risk factors, and outcome. *Skeletal Radiol* 2019; 48: 1961—74.
11. Barras L. A., Pareek A., Parkes C. W. et al. Post-arthroscopic subchondral insufficiency fractures of the knee yield high rate of conversion to arthroplasty. *Arthroscopy.* 2021; 37(8): 2545—53.
12. Husain R., Nesbitt J., Tank D. et al. Spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK): The role of MR imaging in predicting clinical outcome. *J. Orthop.* 2020, 22, 606—11.
13. Pape D., Seil R., Fritsch E. et al. Prevalence of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle in elderly patients. *Knee Surg. Sport. Traumatol. Arthrosc.* 2002; 10, 233—40.
14. Plett S. K., Hackney L. A., Heilmeyer U. et al. Femoral condyle insufficiency fractures: associated clinical and morphological findings and impact on outcome. *Skelet Radiol.* 2015; 44: 1785—94.
15. Wilmot A. S., Ruutinen A. T., Bakhru P. T. et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: a recognizable associated soft tissue edema pattern and a similar distribution among men and women. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85: 2096—103.
16. Lansdown D. A., Shaw J., Allen C. R. et al. Osteonecrosis of the knee after anterior cruciate ligament reconstruction: a report of 5 cases. *Orthop. J. Sports Med.* 2015; 3 (3): 2325967115576120.
17. Pareek A., Parkes C. W., Bernard C. et al. Spontaneous osteonecrosis/subchondral insufficiency fractures of the knee: high rates of conversion to surgical treatment and arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2020; 102: 821—9.
18. Nelson F. R., Craig J., Francois H. et al. Subchondral insufficiency fractures and spontaneous osteonecrosis of the knee may not be related to osteoporosis. *Arch. Osteoporos.* 2014; 9: 194.
19. Farrell T.P., Deely D. M., Zoga A. C., McClure K. E. Lateral femoral condyle insufficiency fractures: imaging findings, demographics, and analysis of outcomes *Skeletal Radiol.* 2021; 50 (1): 189—99.
20. Reddy A. S., Frederick R. W. Evaluation of the intraosseous and extraosseous blood supply to the distal femoral condyles. *Am. J. Sports Med.* 1998; 26 (3): 415—9.
21. Harada Y., Wevers H. W., Cooke T. D. Distribution of bone strength in the proximal tibia. *J. Arthroplast.* 1988; 3: 167—75.
22. Ochi J., Nozaki T., Nimura A. et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: review of current concepts and radiological differential diagnoses. *Jpn. J. Radiol.* 2022; 40: 443—57.
23. Ramnath R. R., Kattapuram S. MR appearance of SONK-like subchondral abnormalities in the adult knee: SONK redefined. *Skelet Radiol.* 2004; 33: 575—81.
24. Madry H., van Dijk C. N., Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18: 419—33.
25. Vidoni A., Shah R., Mak D. et al. Metaphyseal burst sign: A secondary sign on MRI of subchondral insufficiency fracture of the knee. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2018; 62 (6): 764—8.
26. Gorbachova T., Melenevsky Y., Cohen M., Cerniglia B.W. Osteochondral lesions of the knee: differentiating the most common entities at MRI. *Radiographics.* 2018; 38: 1478—95.
27. Broida S. E., Wong P. K. W., Umpierrez E. et al. Alternate treatment approach to subchondral insufficiency fracture of the knee utilizing genicular nerve cooled radiofrequency ablation and adjunctive bisphosphonate supplementation: A case report. *Radiol. Case Rep.* 2020; 15(6): 691—6.
28. Meier C., Kraenzlin C., Friederich N. F. et al. Effect of Ibandronate on Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Osteoporos. Int.* 2014; 25: 359—66.
29. Marcheggiani Muccioli G. M., Grassi A., Setti S. et al. Conservative treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee in the early stage: Pulsed electromagnetic fields therapy. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82: 530—7.

Поступила 04.09.2023.

Принята к печати 29.09.2023.



А. Т. ЩАСТНЫЙ, А. С. ОСОЧУК, А. Ф. МАРЦИНКЕВИЧ, С. С. ОСОЧУК

ВЛИЯНИЕ ТАКРОЛИМУСА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Изучить влияние такролимуса на некоторые клеточные показатели иммунной системы у пациентов обоего пола второго периода зрелого возраста через 1, 3 и 5 лет после пересадки почки.

Материал и методы. Методом проточной цитометрии обследованы 63 человека второго периода зрелого возраста с пересаженной почкой со сроками после операции более 1 года, более 3 лет и 5 лет. Контрольная группа сформирована из 15 мужчин и 15 женщин того же возраста. Статистический анализ данных выполнен при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Результаты. В ходе исследования выявлено снижение количества DC2 через 1 год после операции у мужчин как по сравнению с женщинами той же группы, так и по сравнению с контрольной группой, при этом в более поздние сроки гендерные различия нивелируются, а количество DC2 остается сниженным по сравнению с лицами из контрольной группы. Анализ соотношения DC2/DC1 выявил его уменьшение по сравнению со здоровыми людьми во все сроки исследования. В то же время через 5 лет после операции было выявлено более низкое соотношение DC2/DC1 у мужчин по сравнению с женщинами той же группы. Так, во все сроки после трансплантации почки отмечается статистически значимое увеличение процентного содержания общих T-лимфоцитов, понижение NK-клеток и пре-B- и B-лимфоцитов.

Заключение. Обнаруженные гендерные различия в содержании дендритных клеток и их соотношении могут свидетельствовать о возможности повышенной интенсивности антигенпрезентации у мужчин по сравнению с женщинами. Выявленное повышение содержания T-лимфоцитов может являться компенсаторной реакцией на снижение NK-клеток и пре-B- и B-лимфоцитов либо недостаточной дозировкой такролимуса.

Ключевые слова: такролимус, пересадка почки, дендритные клетки, T-лимфоциты.

Objective. To study the effect of tacrolimus on some cellular parameters of the immune system in patients 1, 3 and 5 years after kidney transplantation.

Materials and methods. The method of flow cytometry examined 63 people of the second period of adulthood with a transplanted kidney with terms after surgery of more than 1 year, more than 3 years and more than 5 years. The control group consisted of 15 men and 15 women of the same age. Statistical data analysis was performed using the R version 4.0.5 application package (2021-03-31).

Results. The study revealed a decrease in the number of DC2 1 year after surgery in men, both in comparison with women of the same group and in comparison with the control group, while at a later date, gender differences are leveled, and the number of DC2 remains reduced in comparison with control group. Analysis of the DC2/DC1 ratio revealed its decrease in comparison with healthy people in all periods of the study. At the same time, 5 years after the operation, a lower DC2/DC1 ratio was found in men compared to women in the same group. Also at all times after kidney transplantation, there is a statistically significant increase in the percentage of total T-lymphocytes and a decrease in NK cells and pre-B and B-lymphocytes.

Conclusions. The found gender differences in the content of dendritic cells and their ratio may indicate the possibility of an increased intensity of antigen presentation in men compared to women. The revealed increase in the content of T-lymphocytes may be a compensatory response to a decrease in NK cells and pre-B and B-lymphocytes, or an insufficient dosage of tacrolimus.

Key words: tacrolimus, kidney transplant, dendritic cells, T-lymphocytes.

HEALTHCARE. 2023; 12: 42—47.

EFFECT OF TACROLIMUS ON SOME IMMUNE SYSTEM INDICATORS IN MEN AND WOMEN AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

A. T. Shchastny, A. S. Osouchuk, A. F. Marcinkevich, S. S. Osouchuk

Такролимус является одним из иммунодепрессантов, обязательных для фармакотерапии после пересадки органов [1]. Согласно фармакодинамическим характеристикам такролимус

является ингибитором кальциневрина, связывающегося с рецепторами FK506 (FK506-binding protein — FKBP) с образованием комплекса, ингибирующего кальциневринфосфатазу,

необходимую для переноса нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро [2]. Результатом действия такролимуса является снижение активности и пролиферации CD4+ (Т хелперов), а также снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, α -ФНО, интерферона-гамма) [3]. Кроме того, такролимус действует на Т-лимфоциты и лейкоциты, включая моноциты (CD3, CD14+), ингибируя не только кальциневрин, но и митоген-активированную протеинкиназу р38, для которой описано участие в отторжении аллотрансплантата сердца [4—6].

В 2022 г. показано, что фармакокинетика такролимуса имеет расовые и гендерные различия, обусловленные вариабельностью структуры цитохрома 3A5 (CYP3A5) и полиморфизмом гена АТФ-связывающего кассетного транспортера В1 (ABCB1), обеспечивающих элиминацию такролимуса из кровотока и таким образом определяющих длительность его циркуляции в крови [7, 8]. Известно, что отторжение донорской почки при ее трансплантации выше у мужчин, чем у женщин [9]. Кроме того, такролимус обладает различиями фармакодинамики в зависимости от возраста [10].

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью увеличено количество НК-клеток и более низкое содержание DC1-клеток у женщин по сравнению с мужчинами [11]. Установлено, что в 1-е сутки после пересадки почки уменьшается количество DC1- и DC2-клеток и общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, а назначение такролимуса в ранние послеоперационные сроки (до 7 сут после операции) возвращает количество общих Т-лимфоцитов к дооперационным значениям за счет Т-хелперов и уменьшает количество НК-клеток [12].

Не смотря на имеющиеся сведения о наличии гендерных различий в действии такролимуса, в доступных источниках литературы не нашли отражения особенности реакции клеток иммунной системы на длительное введение такролимуса после трансплантации почки у мужчин и женщин зрелого возраста.

Целью настоящей работы было исследование влияния такролимуса на некоторые клеточные показатели иммунной системы у пациентов обоего пола второго периода зрелого возраста через 1, 3 и 5 лет после пересадки почки [13].

Материал и методы

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020—2022 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305.

Для достижения поставленной цели были сформированы группы пациентов с пересадкой почки более 1 года (17 мужчин и 7 женщин), более 3 лет (6 мужчин и 8 женщин) и более 5 лет (15 мужчин и 10 женщин) после ее трансплантации. Всего обследовано 63 человека второго периода зрелого возраста (36—60 лет — мужчины и 36—55 лет — женщины) [13]. В контрольную группу включены по 15 здоровых мужчин и женщин того же возраста. Материал для исследований предоставлен НПЦ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Кровь обследуемых лиц группы сравнения и пациентов отбирали в утренние часы натощак в вакутайнеры с ЭДТА и в течение не более 4 ч исследовали на проточном цитометре.

Субпопуляции лимфоцитов и дендритные клетки определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLyric («Becton Dickinson», США), оснащенного тремя лазерами 488, 633 и 405 нм. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1)

Настройку проточного цитометра выполняли с использованием калибровочной системы FC Beads 5-color kit и FC Beads 7-color kit (Becton & Dickinson).

Мониторинг стабильности работы прибора осуществляли с использованием калибровочных систем Cytometer Setup and Tracking.

Субпопуляции лимфоцитов и дендритных клеток идентифицировали с использованием моноклональных антител: CD3 (FITC, Ex Bio), CD11c (PE, Beckman Coulter), CD56 (PerCP, Ex Bio), CD123 (PE Cy-7, Ex Bio), CD8 (APC, Beckman Coulter), CD4 (APC Cy-7, Ex Bio), CD19 (APC Cy-7, Ex Bio), CD14 (Pacific Blue, Beckman Coulter), HLA-DR (Krome Ornge, Beckman Coulter), CD45 (BV605, Biolegend).

В исследовании использовали клетки периферической крови. Моноклональные антитела добавляли в соответствии с инструкциями фирм-производителей. Инкубацию проводили в фосфатно-солевом буфере с 1 % ЭТС в темноте при +4 °С в течение 25 мин. После

инкубации проводили лизис эритроцитов лизирующим раствором с NH_4Cl с последующей отмывкой фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Для загрузки образца к клеточному осадку добавляли 250 мкл ФСБ.

Для анализа загружали не менее 50 событий в регион плазмоцитойдных дендритных клеток.

Статистический анализ данных выполнен при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Распределение исследуемых показателей оценивали согласно критерию Шапиро — Уилка, при условии нормального гауссовского распределения для анализа использовали методы параметрической статистики, в обратном случае — непараметрические методы. Парное сравнение осуществляли на основании критерия Стьюдента или критерия Манна — Уитни. Множественное сравнение выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или H-критерия Краскела — Уоллиса. Анализ *post hoc* выполняли согласно критерию Тьюки или H-критерию Краскела — Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини — Йекутиели.

Анализ повторных измерений проводили при помощи линейных моделей со смешанными эффектами, где фиксированным фактором считали период после трансплантации и пол пациента, а случайным — идентификатор пациента [14]. Оценку значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) осуществляли путем построения контрастов линейной модели [15]. Корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмена.

Результаты и обсуждение

Оценка влияния послеоперационной терапии на содержание дендритных клеток показала отсутствие такового на DC1. В группе пациентов от 1 до 3 лет после операции наблюдаются статистически значимые гендерные различия. У женщин проводимая терапия не оказала влияния на процентное содержание DC2, в то время как у мужчин количество DC2 было снижено как по сравнению со здоровым контролем ($p=0,029$), так и женщинами той же группы ($p=0,027$) через 1 год регулярного использования такролимуса.

Обращает на себя внимание тот факт, что гендерные различия в содержании DC2 нивелируются в последующие сроки исследований, при этом оно становится статистически значимо ниже чем у здоровых людей ($p=0,0017$ и $p=0,0038$ соответственно). Результат свидетельствует о том, что угнетение DC2 такролимусом у женщин происходит в значительно более поздние сроки после операции пересадки почки. Известно, что по эффективности антигенпрезентации дендритные клетки в 2 раза превосходят макрофаги и только они способны активировать наивные T-лимфоциты, при этом активность DC2 ниже, чем активность DC1 [16, 17]. Учитывая полученные данные, такролимус не снижает количество более высоко активных антигенпрезентирующих клеток DC1 ряда, а угнетение DC2-клеток имеет гендерные и временные различия.

Анализ изменений соотношения DC2/DC1 клеток выявил его уменьшение по сравнению со здоровыми людьми во все сроки исследований ($p<0,001$, $p=0,03$ и $p<0,001$ для мужчин соответственно). При этом через 5 лет приема такролимуса выявляются гендерные различия, заключающиеся в более низком отношении DC2/DC1 у мужчин, чем у женщин ($p<0,001$), что, возможно, свидетельствует о несколько более активной презентации антигена у мужчин в поздние сроки приема такролимуса. По-видимому, данный факт является одним из факторов, способствующих описанному ранее частому отторжению трансплантированной почки у мужчин [9].

Таким образом, наиболее активная часть DC1 антигенпрезентирующее звено, не подвержено действию постоперационной терапии с применением такролимуса. Менее активная часть DC2 у мужчин подавляется в срок от 1 до 3 лет после операции трансплантации почки. У женщин подавление активности DC2 происходит через 3 и 5 лет после операции. Отношение DC2/DC1 также имеет гендерные различия через 5 и более лет после пересадки почки, преобладая у женщин.

Вместе с тем, учитывая, что такролимус действует на метаболические пути внутри самих дендритных клеток, для окончательного ответа о наличии гендерных различий в активности антигенпрезентации необходимы дополнительные исследования [18].

Анализ изменений остальных показателей клеточного иммунитета не выявил гендерных

различий, однако было отмечено значительное количество статистически значимых изменений. Так, во все сроки после трансплантации почки отмечается статистически значимое увеличение процентного содержания общих Т-лимфоцитов (CD3) ($p < 0,001$ для всех сроков исследований) (таблица).

При этом в срок от 1 года до 3 лет после операции рост процентного содержания Т-лимфоцитов обуславливался увеличением содержания Т-хелперов (CD3+CD4+, $p = 0,01$), а через 3 и 5 лет — увеличением содержания Т-киллеров (CD3+CD8+, $p < 0,001$ и $p = 0,0029$ соответственно). Вероятно, рост содержания Т-хелперов может носить компенсаторный характер и обуславливаться статистически значимым снижением содержания CD19 (пре-В- и В-лимфоцитов, $p = 0,0014$), а также натуральных киллеров (NK-клетки, $p < 0,001$). Увеличение содержания Т-хелперов также связано с недостаточной дозой вводимого такролимуса, поскольку для его фармакодинамики характерно снижение количества этих клеток [3]. В более поздние сроки увеличение содержания Т-киллеров может быть связано со снижением содержания NK-клеток (CD56) ($p < 0,001$ для 3 и 5 лет) и являться

косвенным свидетельством процесса уничтожения клеток пересаженного органа, поскольку Т-киллеры способны выделять перфорин, образующий поры в мембране, атакуемой им клетки, и впрыскивать в них обеспечивающие апоптоз гранзимы [19, 20].

Несмотря на то что применяемый такролимус угнетает наиболее значимые пути отторжения трансплантированного органа, вероятно, компенсаторно, включаются и прослеживаются в течение не менее 5 лет механизмы отторжения органа, связанные с Т-киллерами.

Выводы

1. Изменение процентного содержания DC2 и соотношения DC2/DC1 под влиянием длительного приема такролимуса имеет гендерные различия, заключающиеся в более позднем угнетении содержания DC2 (через 3—5 лет) у женщин и более глубоком снижении отношения DC2/DC1 через 5 лет приема такролимуса у мужчин.

2. Угнетение содержания NK-клеток и пре-В- и В-лимфоцитов сопровождается увеличением содержания общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов через 1 год и Т-киллеров через 3 и 5 лет после операции трансплантации почки.

Показатели клеточного иммунитета у пациентов и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	Через 1 год		Через 3 года	Через 5 лет	
CD3 (общие Т-лимфоциты)	71,91±7,72	82,00±5,40 $p_k < 0,001$		84,22±4,36 $p_k < 0,001$	82,46±7,83 $p_k < 0,001$	
CD 19 (пре-В и В-лимфоциты)	9,46±2,82	7,21±2,38 $p_k = 0,0014$		6,54±2,40 $p_k < 0,001$	7,14±4,14 $p_k < 0,012$	
CD56 (натуральные киллеры)	18,27±8,06	10,72±4,72 $p_k < 0,001$		9,27±3,34 $p_k < 0,001$	10,27±5,99 $p_k < 0,001$	
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	45,01±6,76	49,85±6,99 $p_k = 0,012$		45,00±7,77	47,29±7,47	
CD3+CD8+ (Т-киллеры)	26,34±6,48	29,65±7,94		35,99±6,88 $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,049$	32,20±7,43 $p_k = 0,0029$	
CD3+HLA-DR+ (Активированные Т-лимфоциты)	4,17±2,42	4,96±4,37		7,42±4,10 $p_k = 0,01$	5,15±5,77	
DC1 (Миелоидные клетки)	0,91±0,44	1,02±0,42		0,89±0,48	1,08±0,64	
DC2 (Лимфоидные клетки)	0,18±0,1	Ж	М	0,10±0,04 $p_k = 0,0017$	0,10±0,07 $p_k = 0,0038$	
		0,17±0,07	0,11±0,05 $p_{ж} < 0,022$ $p_k < 0,029$			
DC2/DC1	0,21±0,1	0,14±0,08 $p_k < 0,001$		0,13±0,08 $p_k = 0,03$	Ж	М
					0,14±0,07	0,08±0,06 $p_{ж} < 0,001$ $p_k < 0,001$

Примечание: $p_{ж}$ — по сравнению с женщинами; p_k — по сравнению со здоровым контролем; p_1 — по сравнению с 1-м годом после операции.

Контактная информация:

Осочук Александр Сергеевич — аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК. Витебский государственный медицинский университет. Ул. Фрунзе 27, г. Витебск. Сл. тел. +375 29 595-04-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Т. Щ., С. С. О.
Сбор и обработка материала: А. С. О.
Статистическая обработка данных: А. Ф. М.
Написание текста: А. С. О.
Редактирование: С. С. О.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клим Ф., Набоков А.В. Такролимус в базовой иммуносупрессии после трансплантации почки: практические рекомендации по применению. *Нефрология*. 2007; 11(4): 95—8.
2. Liu J., Farmer J. D. Jr., Lane W. S. et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991; 66 (4): 807—15.
3. Stuetz A., Grassberger M., Meingassner J. G. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2001; 20 (4): 233—41.
4. Udomkarnjananun S., Francke M. I., Dieterich M. et al. Association between the intracellular tacrolimus concentration in CD3+ T lymphocytes and CD14+ monocytes and acute kidney transplant rejection. *Ther Drug Monit.* 2022; 44 (5): 625—32.
5. Vafadari R., Hesselink D. A., Cadogan M. M. et al. Inhibitory effect of tacrolimus on p38 mitogen-activated protein kinase signaling in kidney transplant recipients measured by whole-blood phosphospecific flow cytometry. *Transplantation*. 2012; 93 (12): 1245—51.
6. Tatakawa Y., Kanehiro H., Dohi Y. et al. Intra-graft expression of p38 and activated p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) in rat small bowel transplantation. *Transpl. Int.* 2001; 14 (4): 211—6.
7. Tornatore K. M., Meaney C. J., Attwood K. et al. Race and sex associations with tacrolimus pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2022; 42 (2): 94—105.
8. He Y., Ma Y., Fu Q. et al. The CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in kidney transplant patients and establishment of initial daily tacrolimus dosing formula. *Ann. Pharmacother.* 2022; 56 (4): 393—400.
9. Горяйнов В. А., Каабак М. М., Бабенко Н. Н. и др. Влияние гендерного фактора на результаты пересадки родственных почек. *Хирургия*. 2016; 6: 62—7.
10. Tornatore K. M., Attwood K., Venuto R. C., Murray B. Age associations with tacrolimus and mycophenolic acid pharmacokinetics in stable Black and White kidney transplant recipients: Implications for health inequities. *Clin. Transl. Sci.* 2023; 16 (5): 861—71.
11. Щастный А. Т., Осочук А. С., Марцинкевич А. Ф., Осочук С. С. Влияние почечной недостаточности на некоторые показатели иммунной системы мужчин и женщин перед операцией пересадки почки. *Здравоохранение*. 2022; 11: 5—10.
12. Щастный А. Т., Осочук А. С., Марцинкевич А. Ф., Осочук С. С. Влияние такролимуса на динамику измененных показателей клеточного иммунитета в ранние сроки после трансплантации почки. *Новости хирургии*. 2022; 30(5): 434—439.

13. Бунак В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. *Советская педагогика*. 1965; 11: 105—19.

14. Bates D., Machler M., Bolker B. Walker S. *Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4*. *J. Stat. Softw.* 2015; 67 (1): 1—48.

15. Searle S. R., Speed F. M., Milliken G. A. *Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means*. *Am. Stat.* 1980; 34 (4): 216—21.

16. Ярилин А. А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 749 с.

17. Боробова Е. А. Биология и функциональные особенности дендритных клеток. *Евразийский Союз ученых*. 2014; 6: 92—6.

18. Lee Y. R., Yang I. H., Lee Y. H. et al. Cyclosporin A and tacrolimus, but not rapamycin, inhibit MHC-restricted antigen presentation pathways in dendritic cells. *Blood*. 2005; 105 (10): 3951—5.

19. Гайбулаев А. А., Камалов З. С., Маджидов А. В. Функциональная активность натуральных киллеров и Т-киллеров при трансплантации яичников у мышей. *Биул. Эксп. Биол. Мед.* 1991; 112 (9): 273—5.

20. Овсянников Д. Ю., ред. *Основы клинической иммунологии и аллергологии детского возраста: Учебное пособие*. Москва; 2022. 136 с.

REFERENCES

1. Kliem V., Nabokov A.V. Tacrolimus in base immunosuppression after renal transplantation: reasons, dosing and management. *Nefrologiya*. 2007; 11 (4): 95—8. [(in Russian)]
2. Liu J., Farmer J. D. Jr., Lane W. S. et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991; 66 (4): 807—15.
3. Stuetz A., Grassberger M., Meingassner J. G. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2001; 20 (4): 233—41.
4. Udomkarnjananun S., Francke M. I., Dieterich M. et al. Association between the intracellular tacrolimus concentration in CD3+ T lymphocytes and CD14+ monocytes and acute kidney transplant rejection. *Ther Drug Monit.* 2022; 44 (5): 625—32.
5. Vafadari R., Hesselink D. A., Cadogan M. M. et al. Inhibitory effect of tacrolimus on p38 mitogen-activated protein kinase signaling in kidney transplant recipients measured by whole-blood phosphospecific flow cytometry. *Transplantation*. 2012; 93 (12): 1245—51.
6. Tatakawa Y., Kanehiro H., Dohi Y. et al. Intra-graft expression of p38 and activated p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) in rat small bowel transplantation. *Transpl. Int.* 2001; 14 (4): 211—6.
7. Tornatore K. M., Meaney C. J., Attwood K. et al. Race and sex associations with tacrolimus pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2022; 42 (2): 94—105.
8. He Y., Ma Y., Fu Q. et al. The CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in kidney transplant patients and establishment of initial daily tacrolimus dosing formula. *Ann. Pharmacother.* 2022; 56 (4): 393—400.
9. Gorjajnov V. A., Kaabak M. M., Babenko N. N. et al. Influence of the gender factor on the results of transplantation of relative kidneys. *Hirurgija*. 2016; 6: 62—7. [(in Russian)]

10. Tornatore K. M., Attwood K., Venuto R. C., Murray B. Age associations with tacrolimus and mycophenolic acid pharmacokinetics in stable Black and White kidney transplant recipients: Implications for health inequities. *Clin. Transl. Sci.* 2023; 16 (5): 861—71.
11. Shchastnyy A. T., Osochuk A. S., Martsinkevich A. F., Osochuk S. S. Impact of renal insufficiency on some parameters of the immune system of men and women before kidney transplant operation. *Zdravookhranenie.* 2022; 11: 5—10. [(in Russian)]
12. Shchastnyy A. T., Osochuk A. S., Martsinkevich A. F., Osochuk S. S. Influence of tacrolimus on the dynamics of changes in parameters of cellular immunity in the early terms after kidney transplantation. *Novosti khirurgii.* 2022; 30(5): 434—39. [(in Russian)]
13. Bunak V. V. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. *Sovetskaja pedagogika.* 1965; 11: 105—19. [(In Russian)]
14. Bates D., Machler M., Bolker B. Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* 2015; 67 (1): 1—48.
15. Searle S. R., Speed F. M., Milliken G. A. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am. Stat.* 1980; 34 (4): 216—21.
16. Yarilin A. A. *Immunology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 749 p. [(in Russian)]
17. Borobova A. A. Biology and functional features of dendritic cells. *Evraziyskiy Soyuz Uchenykh.* 2014; 6: 92—6. [(in Russian)]
18. Lee Y. R., Yang I. H., Lee Y. H. et al. Cyclosporin A and tacrolimus, but not rapamycin, inhibit MHC-restricted antigen presentation pathways in dendritic cells. *Blood.* 2005; 105 (10): 3951—5.
19. Gaibullaev A. A., Kamalov Z. S., Madzhidov A. V. Functional activity of natural killers and T-killers in transplantation of the ovary in mice. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1991; 112 (9): 273—5. [(in Russian)]
20. Ovsyannikov D. Y., eds. *Fundamentals of clinical immunology and allergology of childhood.* Moscow; 2022. 136 p. [(in Russian)]

Поступила 05.09.2023.

Принята к печати 27.10.2023.

В статье Крастелевой И. М., Миронова Л. Л., Дьяковой Т. А., Анисимовой А. В., Жуковской А. Н., Ткач Н. Н., Кривенок Д. В., Нагорной Т. Н., Мизуло В. З. «Галактоземия у новорожденных: диагностика, клинические проявления и лечение», опубликованной в журнале «Здравоохранение. Healthcare», №1, 2023 г., стр. 43—49, вместо ФИО Жуковская А. Н. следует читать Жуковская А. А.

П. Е. КОРОТКЕВИЧ, С. Н. ПИВОВАРЧИК, О. Ю. АБРАЖЕЙЧИК, С. Н. ВАСИЛЕВИЧ

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЕГКИХ

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

Цель исследования. Изучить влияние пандемии COVID-19 на результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями легких.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили наблюдения за 1187 пациентами со злокачественными опухолями легких, которым проведено радикальное хирургическое лечение в объеме анатомической резекции легкого (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия, в том числе видеоассистированные и комбинированные) на базе онкологического торакального отделения РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с 01.01.2018 по 31.12.2021 г. Пациенты были разделены на 2 группы: оперированные в 2018—2019 гг. (до начала пандемии) и в 2020—2021 гг. (в период пандемии).

Основными оцениваемыми показателями результатов лечения выбраны 30- и 90-дневная летальность, 1-летняя общая выживаемость.

Результаты. Показатели 30- и 90-дневной летальности в период 2018—2019 гг. и 2020—2021 гг. составили 2,8 и 3,8 % ($p=0,3061$) и 4,4 и 6,4 % ($p=0,1197$) соответственно. Статистически значимых межгрупповых различий в показателях общей выживаемости не выявлено ($p=0,3725$).

Заключение. Пандемия COVID-19 не привела к статистически значимому ухудшению результатов хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями легких в сравнении с допандемийным периодом.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, рак легкого, хирургическое лечение, 30-, 90-дневная летальность, выживаемость.

Objective. To study the effect of COVID-19 pandemic on the results of surgical treatment of patients with malignant lung tumors.

Materials and methods. The material for the study included observations of 1187 patients with malignant lung tumors who underwent radical surgical treatment in the volume of anatomic lung resection (lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy, including video-assisted and combined ones) at the oncologic thoracic department of the Alexandrov Russian Research Center for Oncology and Medical Radiology. The patients were divided into 2 groups: those operated on in 2018—2019 before pandemic onset and in 2020—2021, i.e. in the pandemic period. The 30- and 90-day mortality rates and 1-year overall survival were chosen as the main outcome measures.

Results. The 30- and 90-day mortality rates for 2018—2019 and 2020—2021 were 2,8 % and 3,8 % ($p=0,3061$) and 4,4 % and 6,4 % ($p=0,1197$), respectively. There were no significant intergroup differences in overall survival rates ($p=0,3725$).

Conclusions. The COVID-19 pandemic did not result in a statistically significant worsening of surgical outcomes in patients with malignant lung tumors compared with the pre-pandemic period.

Key words: COVID-19 pandemic, Lung Cancer, Surgery, 30-, 90-days mortality, survival.

HEALTHCARE. 2023; 12: 48—52.

THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG MALIGNANCIES

P. E. Korotkevich, S. N. Pivovarchik, O. Yu. Abrazhejchik, S. N. Vasilevich

Пандемия COVID-19 создала серьезные проблемы для хирургического лечения пациентов с онкологическими заболеваниями легких, ограничив доступность и приоритетность операций [1—6].

Изменения в организации здравоохранения и перераспределение ресурсов во время пандемии привели к задержкам и отменам оперативных вмешательств для пациентов с данной нозологией [2—5, 7].

Введение протоколов по защите от COVID-19 и мер социального дистанцирования создало дополнительные сложности для проведения хирургических вмешательств и требовало изменения хирургической практики [1, 5—10].

Возникла необходимость разработки стратегий для решения проблем, связанных со сроками, объемами выполняемых оперативных вмешательств у пациентов при раке легкого во время пандемии, которые учитывали бы индивидуальные потребности и риски у каждого из них [1, 2, 5—7, 9].

Также в разгар пандемии пациенты, находящиеся на стационарном лечении по поводу рака легкого, столкнулись с риском заражения COVID-19 во время госпитализации и в послеоперационном периоде, что могло сказаться на показателях выживаемости и летальности [2, 3, 6—8, 10].

Важно учитывать показатели летальности, связанные с раком легкого и пандемией. Пациенты, страдающие раком легкого, особенно на более поздних стадиях заболевания, могут иметь более высокую уязвимость и повышенный риск развития тяжелых форм COVID-19. В этой связи необходимо тщательно оценивать пользу и риски проведения хирургического лечения в каждом конкретном случае, принимая во внимание индивидуальные факторы пациента, стадию рака и состояние здоровья [2—5, 9, 10].

Материал и методы

Материалом для исследования послужили наблюдения за 1187 пациентами со злокачественными опухолями легких, которым проведено радикальное хирургическое лечение в объеме анатомической резекции легкого (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия, в том числе видеоассистированные и комбинированные) на базе онкологического торакального отделения РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с 01.01.2018 по 31.12.2021 г.

Сведения о клинических наблюдениях получены в результате изучения медицинских карт амбулаторного пациента, медицинских карт стационарного пациента и данных Белорусского канцер-регистра.

Основными оцениваемыми показателями результатов лечения выбраны 30- и 90-дневная летальность, 1-летняя общая выживаемость. В работе использованы стандартные методы вариационной статистики. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ^2 . Выживаемость рассчитывали методом Каплана — Мейера. Сравнение выживаемости в различных группах осуществляли с использованием *log-rank* теста. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления выполнены в пакете R, версия R-STATISTICS 4.1.1.

Характеристика пациентов. Для оценки влияния пандемии коронавирусной инфекции на результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями легких выбран 4-летний период времени, включающий 2 года до пандемии (2018—2019) — 1-я группа и 2 года пандемии (2020—2021) — 2-я группа. В исследование вошли 1187 пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение. У 1072 пациентов операция выполнена по поводу рака легкого, у 115 — по поводу

метастазов опухолей других локализаций. За 2018—2019 гг. прооперированы 613 пациентов, за 2020—2021 гг. — 574 пациента. Средний возраст пациентов составил 61,2 года (мин.=21,6, макс.=83,7).

При сравнении по категориальным признакам группы были сопоставимы. Однако в 2020—2021 гг. достоверно увеличилась частота встречаемости аденокарциномы легкого ($p=0,0451$), что отражает общемировую тенденцию. Достоверно увеличилось количество видеоассистированных лобэктомий ($p=0,0194$), что связано с внедрением малоинвазивных технологий в лечении рака легкого (рис. 1). Значительно возросло количество бронхо- и трахеопластических операций ($p < 0,0001$), что обусловлено стремлением к выполнению органосохраняющих операций (рис. 2).

Таким образом, имеющиеся различия обусловлены не изменениями в популяции пациентов, а в первую очередь научными исследованиями, проводимыми в онкологическом торакальном отделении, а также внедрением малоинвазивных технологий (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий в показателях 30- и 90-дневной летальности не выявлено. Отмечен рост 30-дневной летальности с 2,8 до 3,8 % и 90-дневной летальности с 4,4 до 6,4 % в период пандемии, что возможно связано с влиянием коронавирусной инфекции, одна-

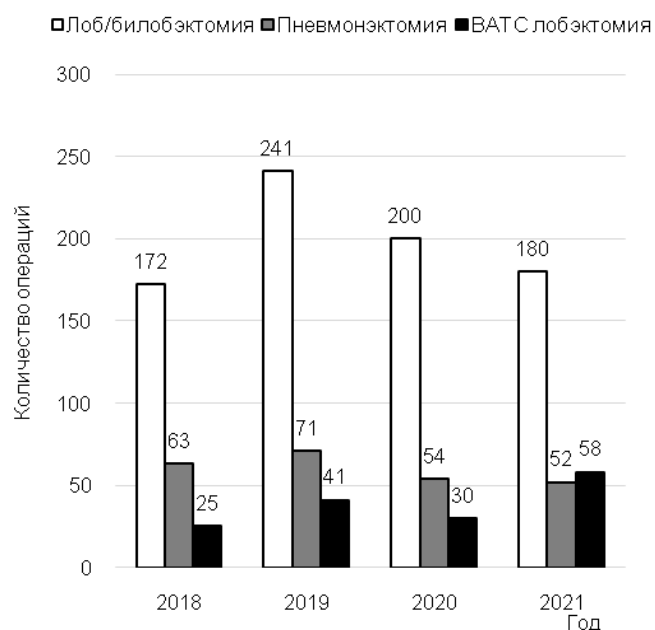


Рис. 1. Количество выполненных радикальных оперативных вмешательств в торакальном отделении РНПЦ ОМР в 2018—2021 гг.

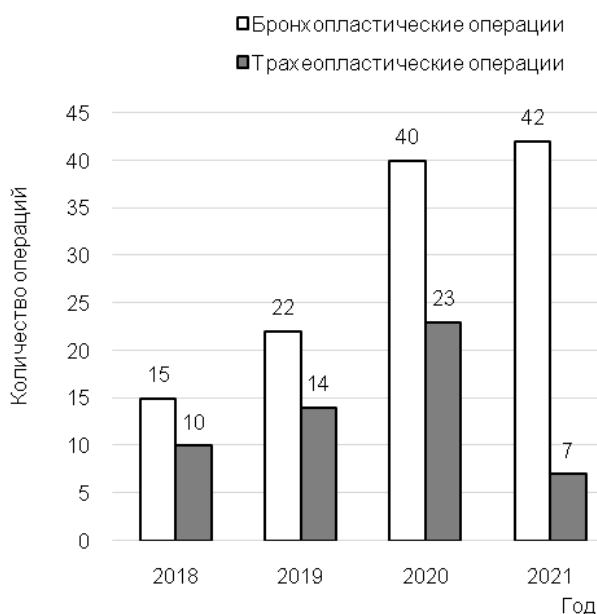


Рис. 2. Динамика количества выполненных бронхо- и трахеопластических операций в торакальном отделении РНПЦ ОМР в 2018—2021 гг.

ко различия оказались статистически не значимы (табл. 2).

Также не получено статистически значимых межгрупповых различий при анализе общей выживаемости (рис. 3).

Пандемия COVID-19 и связанная с ней нагрузка на учреждения здравоохранения коренным образом изменили текущую медицинскую практику во всем мире [2—4].

Общеизвестно, что COVID-19 у онкологических пациентов протекает тяжелее и характеризуется большими показателями смертности, составляющими от 8 до 30 % в зависимости от морфологического варианта опухоли и стадии злокачественного процесса [12].

Риск смерти от инфекций SARS-CoV-2 при раке легкого и гемобластозах наибольший среди всех

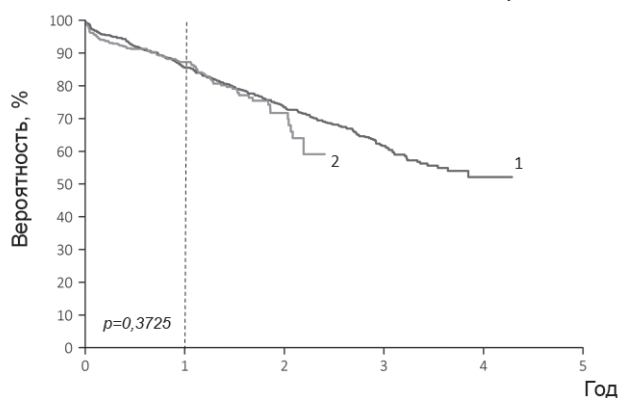


Рис. 3. ОВ пациентов: 1 — прооперированы в 2018—2019 гг. (n=613, 392 живы, 86±1%); 2 — прооперированы в 2020—2021 гг. (n=574, 480 живы, 87±2%)

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	2018—2019 (n=613)	2020—2021 (n=574)	p
Пол:			
муж.	467 (76,2 %)	438 (76,3 %)	0,9600
жен.	146 (23,8 %)	136 (23,7 %)	
Показание к операции:			
рак легкого	548 (89,4 %)	524 (91,3 %)	0,2706
метастазы	65 (10,6 %)	50 (8,7 %)	
Морфологический вариант опухоли легкого:			
аденокарцинома	234 (38,2 %)	252 (43,9 %)	0,0451
гематогенный рак	245 (39,9 %)	217 (37,8 %)	0,4451
нейроэндокринный рак G3—4	41 (6,7 %)	27 (4,7 %)	0,1415
нейроэндокринный рак G1—2	28 (4,6 %)	28 (4,9 %)	0,8010
метастаз	65 (10,6 %)	50 (8,7 %)	0,2771
Стадия:			
I	236 (38,5 %)	221 (38,5 %)	0,9532
II	130 (21,2 %)	101 (17,6 %)	0,1162
III	172 (28,1 %)	181 (31,5 %)	0,1907
IV	10 (1,6 %)	21 (3,7 %)	0,0286
Метастазы	65 (10,6 %)	50 (8,7 %)	0,2332
Объем операции:			
лобэктомия	386 (62,9 %)	360 (62,7 %)	0,9287
билобэктомия	27 (4,4 %)	20 (3,5 %)	0,4165
пневмонэктомия	134 (21,9 %)	106 (18,5 %)	0,1458
ВАТС-лобэктомия	66 (10,8 %)	88 (15,3 %)	0,0194
Бронхопластические операции:			
да	61 (10,0 %)	112 (19,5 %)	<0,0001
нет	552 (90,0 %)	462 (80,5 %)	

Таблица 2

30- и 90-дневная летальность в 2018—2019 гг. и 2020—2021 гг.

Показатель	2018—2019 (n=613)	2020—2021 (n=574)	p
30-дневная летальность	17 (2,8 %)	22 (3,8 %)	0,3061
90-дневная летальность	27 (4,4 %)	37 (6,4 %)	0,1197

онкологических заболеваний [12]. Заражение COVID-19 в послеоперационном периоде у онкологических пациентов с опухолями торакальной локализации ассоциируется с увеличением показателей летальности. Наибольшему риску смерти подвержены пожилые пациенты (старше 60 лет) с выраженной сопутствующей патологией (индекс коморбидности Чарлсона ≥ 6) при развитии COVID-19 в первые 9 сут после операции [13].

В мировой литературе имеется ограниченное количество исследований, сравнивающих отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого во время пандемии COVID-19.

P. Gabryel и соавт. провели одноцентровое когортное исследование, в которое включены 444 пациента, перенесших лобэктомию или сегментэктомию по поводу первичного рака легкого с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2021 г. Сформированы две группы пациентов: с перенесенным (n=72) и без перенесенного (n=372) в анамнезе COVID-19 до планируемой операции. Конечными точками исследования были частота послеоперационных осложнений и показатели внутрибольничной и 90-дневной летальности. Частота послеоперационных осложнений не отличалась между группами пациентов с наличием и отсутствием COVID-19 в анамнезе (30,6 % против 29,3 %, p=0,831). COVID-19 в анамнезе также не оказывал достоверного влияния на внутрибольничную (p=0,125) и 90-дневную летальность (p=0,644) [14].

В исследовании J. A. J. Keogh и соавт. был проведен одноцентровой ретроспективный анализ, целью которого явилось определение влияния пандемии COVID-19 на уровень смертности и хирургические результаты лечения пациентов при раке легкого. Авторы сравнили результаты лечения в период до пандемии (с января 2019 г. по февраль 2020 г.) с периодом пандемии (с марта 2020 г. по февраль 2021 г.). В анализ включены 695 пациентов, 650 из которых проведено хирургическое вмешательство по поводу рака легкого. Авторами не было получено статистически значимых межгрупповых различий в показателях смертности (p=0,9), а также в количестве выполняемых

в центре минимально инвазивных вмешательств, типе операции и продолжительности пребывания в стационаре [15].

Группа исследователей из Польши оценили влияние пандемии COVID-19 на результаты хирургического лечения рака легкого в Польше. В исследование были включены 7302 пациента: 3181 (43,6 %) женщина и 4121 (56,4 %) мужчина за период с 2019 по 2020 г. Анализ данных показал, что в 2019 и 2020 г. было выполнено 4066 и 3236 резекций по поводу рака легкого соответственно, что свидетельствовало о снижении количества хирургических вмешательств на 20,5 % в 2020 г. по сравнению с 2019 (p<0,001). Показатели внутрибольничной послеоперационной летальности в 2019 г. и 2020 г. достоверно не различались и составили 1,1 и 1,0 % соответственно (p=0,85) [16].

L. Wang и соавт. провели метаанализ определения влияния пандемии на результаты лечения рака легкого, в который вошли 80 статей, включающие 318 352 пациентов. Доказано, что уровень смертности у пациентов с COVID-19, страдающих раком легкого, выше, чем у пациентов с другими солидными опухолями (OR=1,82, 95 % ДИ (1,61—2,06), I²=16,3 %, p<0,001). Однако статистически значимых различий в показателях смертности от всех причин в период пандемии и до нее у пациентов, страдающих раком легкого, не выявлено (OR=1,04, 95 % ДИ (0,85—1,27), I² = 41,1 %, p=0,727) [17].

Таким образом, пандемия COVID-19 не привела к статистически значимому ухудшению результатов хирургического лечения пациентов, страдающих раком легкого, в сравнении с периодом до пандемии.

Контактная информация:

Короткевич Павел Евгеньевич — к. м. н., врач-онколог-хирург, зав. онкологическим торакальным отделением. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 1, 223040, Минский р-н. Сл. тел. +375 29 181-87-40.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Berzenji L., Vercauteren L., Yogeswaran S. K. et al. Safety and Feasibility of Lung Cancer Surgery under the COVID-19 Circumstance. *Cancers*. 2022; 14 (5): 1334.
- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020; 20 (5): 533—4.
- Richards M., Anderson M., Carter P. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nature cancer*. 2022; 1 (6): 565—7.
- Spinelli A., Pellino G. COVID-19 pandemic: Perspectives on an unfolding crisis. *The British journal of surgery*. 2020; 107 (7): 785—7.
- Hashim M. J., Alsuwaidi A. R., Khan G. Population Risk Factors for COVID-19 Mortality in 93 Countries. *J. epidemiology global health*. 2020; 10 (3): 204—208.
- Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. infection*. 2020; 81 (2): 16—25.
- Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. allergy and clinical immunology*. 2020; 146 (1): 110—8.
- Wang A., Chang S. H., Kim E. J. et al. Dynamic Management of Lung Cancer Care During Surging COVID-19. *Frontiers in surgery*. 2021; 8: 663—4.
- Lee L. Y., Cazier J. B., Angelis V. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395: 1919—26.
- Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31 (7): 894—901.
- Passaro A., Bestvina C., Velez Velez M. et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: Evidence and challenges. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021; 9 (3): 226—8.
- Horn L., Garassino M. COVID-19 in patients with cancer: Managing a pandemic within a pandemic. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021; 18 (1): 1—2.
- Короткевич П. Е., Пивоварчик С. Н., Аброжейчик О. Ю. и др. Влияние COVID-19 на результаты хирургического лечения онкологических пациентов с опухолями торакальной локализации. *Онколог. журн*. 2022; 16 (3—4): 5—10.
- Gabryel P., Zielinska D., Skrzypczak P. et al. Outcomes of lung cancer surgery in patients with COVID-19 history: a single center cohort study. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2023; 71 (3): 175—81.
- Keogh J. A., Chhor J., Begum A. D. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on non-small-cell lung cancer pathologic stage and presentation. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2022; 65(4): 496—503.
- Piwkowski C., Gabryel P., Orłowski T. M. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment of lung cancer. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2022; 132 (2): 16191.
- Wang L., Wang Y., Cheng X. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: A metaanalysis. *Transl. Oncol*. 2023; 28: 101605.

REFERENCES

- Berzenji L., Vercauteren L., Yogeswaran S. K. et al. Safety and Feasibility of Lung Cancer Surgery under the COVID-19 Circumstance. *Cancers*. 2022; 14 (5): 1334.
- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020; 20 (5): 533—4.
- Richards M., Anderson M., Carter P. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nature cancer*. 2022; 1 (6): 565—7.
- Spinelli A., Pellino G. COVID-19 pandemic: Perspectives on an unfolding crisis. *The British journal of surgery*. 2020; 107 (7): 785—7.
- Hashim M. J., Alsuwaidi A. R., Khan G. Population Risk Factors for COVID-19 Mortality in 93 Countries. *J. epidemiology and global health*. 2020; 10 (3): 204—208.
- Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. infection*. 2020; 81 (2): 16—25.
- Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. allergy and clinical immunology*. 2020; 146 (1): 110—8.
- Wang A., Chang S. H., Kim E. J. et al. Dynamic Management of Lung Cancer Care During Surging COVID-19. *Frontiers in surgery*. 2021; 8: 663—4.
- Lee L. Y., Cazier J. B., Angelis V. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395: 1919—26.
- Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31 (7): 894—901.
- Passaro A., Bestvina C., Velez Velez M. et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: Evidence and challenges. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021; 9 (3): 226—8.
- Horn L., Garassino M. COVID-19 in patients with cancer: Managing a pandemic within a pandemic. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021; 18 (1): 1—2.
- Korotkevich P. E., Pivovarchik S. N., Abrozhejchik O. Yu. et al. The impact of the COVID-19 on the results of surgical treatment of patients with thoracic malignancies. *Onkolog. zhurn*. 2022; 16 (3—4): 5—10. [(in Russian)]
- Gabryel P., Zielinska D., Skrzypczak P. et al. Outcomes of lung cancer surgery in patients with COVID-19 history: a single center cohort study. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2023; 71 (3): 175—81.
- Keogh J. A., Chhor J., Begum A. D. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on non-small-cell lung cancer pathologic stage and presentation. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2022; 65(4): 496—503.
- Piwkowski C., Gabryel P., Orłowski T. M. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment of lung cancer. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2022; 132 (2): 16191.
- Wang L., Wang Y., Cheng X. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: A metaanalysis. *Transl. Oncol*. 2023; 28: 101605.

Поступила 17.09.2023.

Принята к печати 29.09.2023.



¹ Л. В. ЛИЦКЕВИЧ, ¹ Ж. И. КРИВОШЕЕВА, ¹ А. А. АСТАПОВ,
² О. М. ЗАЛУЦКАЯ, ¹ НИСТАНТ КУМАР ДЖХА, ¹ МАЗХАР САНА

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОЦЕНКА ИНДЕКСА THWAITES, КОНСЕНСУСА LANCET)

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

В статье рассмотрен случай заболевания 16-летнего подростка туберкулезным менингитом (ТМ), находящегося на лечении в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии в течение 425 койко-дней. Целью статьи является обсуждение вероятности развития и тяжести туберкулезного менингита у одного и того же пациента с использованием данных клинического наблюдения и диагностических шкал (диагностический индекс Thwaites, 2004, консенсусная система Lancet, 2010). Результат применения диагностических индексов показывает высокую вероятность развития ТМ у пациента, что имеет значение для ранней диагностики заболевания. Клинические данные свидетельствуют о высокой степени тяжести случая ТМ. В исследовании подчеркивается необходимость использования и разработки более совершенных диагностических методов и шкал для пациентов с подозрением на ТМ.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, диагностический индекс Thwaites, консенсусная система Lancet, множественная лекарственная устойчивость, спинномозговая жидкость.

This article reviews the case of a 16-year-old adolescent patient with tuberculous meningitis (TM), who was admitted to the Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis (RSPCPT) for 425 days. The article aims to discuss the degree of likelihood and severity of TM in the same patient using diagnostic scales (Thwaites diagnostic index, 2002, Lancet Consensus System, 2010). The result on using of the diagnostic indexes shows high likelihood of TM in the patient. Clinical data also suggests the high severity of TM. The study highlights the need for use and development of more modern diagnostic methods and scales for the patients with suspected TM.

Key words: Tuberculous meningitis, Thwaites diagnostic index, Lancet consensus system, Multi drug resistant M. Tuberculosis, Cerebrospinal fluid.

HEALTHCARE. 2023; 12: 53—59.

TUBERCULOUS MENINGITIS (CLINICAL OBSERVATION AND EVALUATION: THWAITES INDEX, LANCET CONSENSUS)

L. V. Litskevich, Zh. I. Kryvasheyeva, A. A. Astapov, O. M. Zalutskaya, N. K. Jha, S. Mazhar

Туберкулезный менингит является наиболее тяжелой формой внелегочного туберкулеза (ТБ) с высоким уровнем заболеваемости, трудно курабельной и диагностируемой [1]. Развивается как раннее или позднее осложнение первичной инфекции. Смертность часто связана с задержкой в диагностике и лечении [2]. Симптомы и признаки заболевания неспецифичны. Необоснованно редко при подозрении на ТМ врачи используют модифицированные шкалы, обладающие высокой специфичностью при выявлении ТМ у взрослых. Так, шкала Thwaites показала низкую диагностическую точность (чувствительность 50 %) для диагностики ТМ [3], в то время как шкала консенсуса Lancet свидетельствует об удовлетворительной диагностике ТМ (специфичность 89,3 %) [4]. Для диагностики заболевания удобно использовать

вышеуказанные системы, так как они высоко информативны.

Цель исследования — оценить вероятность развития и тяжесть ТМ у девочки-подростка 16 лет, госпитализированной в Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ ПФ), с использованием оценочных шкал (диагностический индекс Thwaites, 2004 и система консенсуса Lancet, 2010) и полученных клинических данных.

Материал и методы

Проведено ретроспективное изучение медицинской карты девочки-подростка 16 лет, переведенной в РНПЦ ПФ 04.04.2013 г. из детской инфекционной больницы с симптомами головной боли, рвоты, диареи и лихорадки.

Больная имела тесный периодический контакт с бактериовыделителем (отец умер от инфильтративного туберкулеза легких в 2003 г.). Вакцинация БЦЖ проведена на 5-й день жизни, 04.04.1997, девочка имеет рубчик на левом плече 3 мм. Результаты иммунологической диагностики ТБ были следующими: проба Манту выполнена с результатом: 22.01.2010 г. — 5 мм; 18.04.2011 г. — 5 мм; 12.03.2012 г. — 7 мм; 05.04.2013 — отрицательная. Результат пробы Манту положительный с незначительным нарастанием за 3-летний период до начала заболевания, однако признаков латентной туберкулезной инфекции на момент диагностики у подростка не отмечалось.

Анамнез настоящего заболевания: заболела 08.03.2013 г., повысилась температура до 38,0°C, появились слабость, сонливость. Клиническая картина соответствовала острой респираторной инфекции (ОРИ). Проводилось симптоматическое лечение, с 16.03.2013 г. назначен цефтриаксон. На фоне лечения сохранялась повышенная температура тела, 20.03.2013 г. в поликлинике проведена рентгенография органов грудной клетки. Заключение: рентген-данные в пользу интерстициальных изменений в легких, подобных ОРИ, острому бронхиту. На 14-й день болезни состояние значительно ухудшилось (усилились слабость, головная боль, появилась тошнота, неоднократная рвота, жидкий стул), в связи с чем пациентка поступила в ГДИКБ с диагнозом: «Острый гастроэнтерит, ОРИ (о. ринофарингит, о. бронхит)».

На момент поступления состояние девочки расценено как средней тяжести: температура тела 38°C, сознание ясное, кожные покровы бледные, сыпи нет. Носовое дыхание затруднено, зев умеренно гиперемирован. В легких жесткое дыхание, хрипы не прослушиваются. Стул жидкий 3—4 раза в сутки без патологических примесей. Симптомы очагового поражения нервной системы не выявляются. Менингеальные симптомы отрицательные.

Состояние ухудшилось 25.03.2013 г.: усилилась головная боль, сохранялась рвота, появились менингеальные симптомы. Проведена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз — 115 клеток с преобладанием нейтрофилов (62 %), лимфоциты — 38 %, белок — 0,68 г/л, глюкоза — 2,04 ммоль/л, хлориды — 113 ммоль/л. МРТ головного мозга от 28.03.2013 г.: МР-картина воспалительного про-

цесса в правом полушарии головного мозга. С учетом клинико-лабораторных данных выставлен диагноз менингита. Проведена коррекция лечения: цефепима гидрохлорид (в дозе 1,0 г 2 раза в сутки, в/в), посиндромная терапия.

На фоне лечения изменения в ликворе сохранялись, но не были характерными для ТМ: некоторое снижение глюкозы в анализе от 25.03.2013 г. сменилось повышением уровня глюкозы до нормы (3,7 ммоль/л) при повторной люмбальной пункции от 28.03.2013 г. Проведена коррекция лечения: меропенем 2 г 3 раза в сутки, в/в, кларитромицин 500 мг 1 раз в сутки, флуконазол 300 мг 1 раз в сутки, в/в (30.03.2013—04.04.2013).

С 31.03.2013 г. головная боль не беспокоила, рвота отсутствовала, кашель редкий, однако на фоне проводимой терапии сохранялись подъемы температуры до субфебрильных цифр 4—5 раз в сутки. На контрольной рентгенограмме легких выявлены признаки интерстициальной пневмонии, мелкоочаговая диссеминация (ТБ?). Учитывая вышеуказанное и данные эпиданамнеза девочки (в 2003 г. отец умер от ТБ), назначено бактериологическое исследование ликвора, мокроты на МБТ и КТ органов грудной клетки. Заключение КТ грудной полости (02.04.2013): РКТ-признаки деструкции в S6 слева. Туберкулез нижней доли левого легкого?

При люмбальной пункции от 04.04.2013 г.: цитоз 86 (43 % нейтрофилов, 57 % лимфоцитов), белок — 0,7 г/л; глюкоза — 2,1 ммоль/л, хлориды — 116 ммоль/л., молекулярно-генетическое исследование ликвора методом ПЦР — обнаружена ДНК МБТ. Для дальнейшего лечения 04.04.2013 г. пациентка переведена в детское отделение РНПЦ пульмонологии и физиотерапии с диагнозом: «Туберкулезный менингит. Инфильтративный туберкулез легких?»

Длительность симптомов интоксикации составила более 3 нед. При первичном осмотре у пациентки отмечалась ригидность затылочных мышц и слабopоложительный симптом Кернига. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки первоначально выявлены интерстициальные изменения легочного рисунка, в дальнейшем — диссеминированные очаги в легких.

Люмбальная пункция проведена повторно 11.04.2013 г., результаты исследования приведены в табл. 1. Наиболее важными результатами

при анализе ликвора пациента при поступлении были: снижение уровня глюкозы (2,04 ммоль/л) по сравнению с нормальным количеством (2,5—4,4 ммоль/л), хлориды — 118 ммоль/л., повышение уровня белка (0,52 г/л) по сравнению с нормальным количеством (0,23—0,38 г/л).

Выполнены исследования диагностических образцов от пациента с использованием молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF (Cepheid). В образцах мокроты от 05.04.2013 г. ДНК микобактерий туберкулеза не выявлена. В образце ликвора от 04.11.2013 г. была обнаружена ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину. При исследовании этого же образца методом ДНК-гибридизации с линейными зондами (LPA, Hain Lifescience) обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду и рифампицину.

При микроскопическом исследовании всех образцов мокроты и ликвора по Цилю — Нильсену кислотоустойчивые бактерии (КУБ) не

обнаружены. При бактериологическом исследовании на МБТ образцов мокроты получен отрицательный результат. Из образцов ликвора дважды (04.04.2013 и 11.04.2013) при исследовании с использованием ВАСТЕС MGIT960 и плотных питательных сред были выделены культуры *M. tuberculosis complex* (обильность роста на плотной среде 1+).

Выполнено тестирование лекарственной чувствительности выделенных культур МБТ. Методом ВАСТЕС MGIT960 установлена устойчивость МБТ к изониазиду (H) и амикацину (Am); чувствительность к рифампицину (R), пиперазиду (Z), этамбутолу (E), стрептомицину (S), левофлоксацину (Lfx), капреомицину (Cm). На среде Левенштейна — Йенсена установлена устойчивость МБТ к H, R, E, канамицину (Km) и ПАСК (PAS), чувствительность к Am, офлоксацину (Ofl), этионамиду (Eto), циклосерину (Cs).

Результаты общего анализа крови пациентки при поступлении показали нейтрофильный

Таблица 1

Результаты исследования ликвора

Дата взятия материала	Цвет, количество, мл	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Хлориды, ммоль/л	Клеточный состав, $\cdot 10^6$ /л	Нейтрофилы, ед., %	Макрофаги, ед., %	Лимфоциты, ед., %	Фибриновая пленка	Рост МБТ
26.06.2013	Бесц. проз. 1,0	0,34	4,70	116	17	8 (47 %)	—	9 (53 %)	Не обнару.	—
22.05.2013	Бесц. проз. 1,0	0,30	2,40	117	31	9 (29,0 %)	4 (13,0 %)	18 (58,1 %)	Не обнару.	—
11.04.2013	Бесц. проз. 3,0	0,52	2,04	118		—	—	3	Не обнару.	+ скудн.
04.04.2013	Бесц. проз. 1,0	0,70	2,10	116	86	37 (43 %)	—	49 (57 %)	—	+ скудн.

Таблица 2

Результаты общего анализа крови

Дата	Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	Гемоглобин, г/л	Нейтрофилы		Моноциты, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/ч
				палочко-ядерные, %	сегментоядерные, %				
22.05.2014	6,5	4,97	139	2	54	8	2	8	8,0
29.06.2013	9,0	3,77	120	5	34	3	32	25	9,0
29.04.2013	5,3	3,97	122	4	54	6	6	29	4,0
15.04.2013	4,47	4,43	131	7	63	8	2	20	22,0
13.04.2013	7,8	4,49	129	6	73	10	—	11	12,0
05.04.2013	6,7	5,54	140	4	50	10	8	27	10,0
23.03.2013	8,2	5,6	135	8	73	2	—	19	26,0

палочко-ядерный сдвиг влево (до 8 %), увеличение СОЭ (до 26 мм/ч), содержание лейкоцитов на верхней границе нормы ($8,2 \cdot 10^9/\text{л}$); при выписке все параметры были в норме.

Интенсивная фаза лечения начата с 05.04.2013 г. по 15.04.2013 г. с H (0,3), R (0,45), S (1,0), E (1,0), Z (2,0), принято 11 суточных доз. В связи с установлением устойчивости МБТ к большинству препаратов первой линии (кроме Z), схема лечения изменена 16.04.2013 г. по 29.05.2013 г. на препараты второго ряда Lfx (1,0), PAS (9,0), Cs (0,5), Lfx (1,0), Pto (0,75) и Z (2,0). Принято 44 суточных дозы.

Больная переведена из отделения реанимации в детское отделение в связи с положительной динамикой состояния 14.06.2013 г. 22.06.2013 г. в связи состоянием средней тяжести и появлением сыпи по типу гиперемии на руках, груди, животе и зудом в этой области переведена в реанимационное отделение (зафиксирован отек Квинке на введение Lfx). Схема лечения изменена 30.07.2013 г. по 07.08.2013 г. на препараты: Mfx (0,4), Pto (0,75) и капостат (1,0), принято 12 суточных доз.

На фоне удовлетворительного состояния сохранялась аллергическая сыпь на коже лица, руках, животе. Отменен прием ПТЛС. Схема лечения с 08.08.2013 г. по 10.08.2013 г.: Mfx (0,4), Pto (0,75) и капостат (1,0) PAS (8,0), принято 3 суточных дозы. Схема лечения с 16.08.2013 г. по 26.08.2013 г.: Mfx (0,4), Pto (0,75) и капостат (1,0), принято 11 суточных доз.

Головная боль уменьшилась, кожные покровы чистые, обычной окраски. Схема лечения с 27.08.2013 г. по 03.10.2013 г.: Mfx (0,4), Pto (0,75), Cs (0,5) Cm (1,0), принято 38 суточных доз.

Общее состояние удовлетворительное. Жалоб нет, лечение переносит хорошо. Схема лечения с 04.10.2013 г. по 07.04.2014 г.: Mfx (0,4), Pto (0,75), Cs (0,75), Cm (1,0), принято 182 суточных дозы.

Общее состояние удовлетворительное, жалобы не предъявляет. Со стороны органов и систем нет ухудшения. При хорошей переносимости Z на фоне Cm рекомендовано перевести пациентку на фазу продолжения лечения. Схема лечения в интенсивной фазе с 08.04.2014 г. по 22.04.2014 г.: Z (1,6), Mfx (0,4), Pto (0,75), Cm (1,0), Cs (0,75), принято 15 суточных доз. Всего 305 доз. Интенсивная фаза закончена. Пациентка переведена в фазу продолжения лечения 23.04.2014 г.: Z (1,6), Mfx

(0,4), Pto (0,75), Cm (1,0), Cs (0,75). Учитывая положительную динамику, по решению консилиума выписана на амбулаторное лечение.

Патогенетическая терапия проводилась в процессе лечения противотуберкулезными лекарственными препаратами (ПТЛП). У пациентки на 4-й месяц заболевания появился зуд и сливная буллезно-папулезная сыпь на внутренних поверхностях конечностей, живота, гиперемия и отечность кожи лица. Развилась клиника отека Квинке и нежелательных реакций ПТЛП в виде лекарственной токсидермии с явлениями аллергического васкулита (04.07.2013 г.). Метилпреднизолон был назначен 19.07.2013 г. в дозе 20 мг/сут для уменьшения неврологических осложнений и 27.09.2013 г. доза снижена до 2 мг в неделю. Позже тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) показал устойчивость МБТ к некоторым препаратам 2-го ряда, таким как Am, Lfx и PAS, поэтому окончательная схема лечения была выбрана как интенсивная, так и для фазы продолжения лечения: Z (1,6), Mfx (0,4), Pto (0,75), Cm (1,0) и Cs (0,75), а преднизолон 01.11.2013 г. заменен антигистаминными препаратами.

Магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга первоначально выявила воспалительный процесс в правом полушарии головного мозга, в дальнейшем появилась клиника энцефаломиелита в правой половине затылочной доли с однократным судорожным припадком в остром периоде (28.07.2013 г.).

15.04.2013 г. МРТ головного мозга (MRI): МРТ-картина зоны энцефаломалиции в затылочной доле справа, вероятно, воспалительного характера. Субкортикальные очажки глиоза на фоне нерезко выраженной внутренней гидроцефалии. МРТ-признаки микроаденомы гипофиза (без динамики).

21.04.2014 г. МРТ-картина зоны энцефаломалиции в затылочной доле справа. Субкортикальные очажки глиоза на фоне нерезко выраженной внутренней гидроцефалии. МРТ-признаки микроаденомы гипофиза.

25.06.2013 г. прошла консультацию у невролога. Жалобы на интенсивную головную боль сжимающего характера. Сознание ясное. Движения глазных яблок содружественные, одинаковые с обеих сторон. Оскал симметричный. Девиация языка вправо. Менингеальных симптомов нет. Поставлен диагноз: «Менингоэнцефалит туберкулезной этиологии. Токсическая

энцефалопатия с судорожным синдромом».

Заключение невролога от 27.08.2013 г.: менингоэнцефалит туберкулезной этиологии (IV.2013 г.), восстановительный период с рассеянной неврологической микросимптоматикой на фоне очагов энцефаломалиции в затылочной доле справа, мелкие очажки глиоза, вентрикуломегалия. Микроаденома гипофиза (по данным МРТ головного мозга).

Заключение невролога от 19.05.2014 г.: поздний восстановительный период острого менингоэнцефалита с однократным судорожным припадком в остром периоде; неврологической микросимптоматикой на фоне очага энцефаломалиции в затылочной доле справа, мелкие очаги глиоза, вентрикуломегалия. Синдром Кушинга. Микроаденома гипофиза (по данным МРТ головного мозга).

27.06.2013 г. на консультации аллерголога отмечалась нежелательная реакция гиперчувствительности по типу макулопапулезной экзантемы на противотуберкулезные лекарственные препараты (02.06.2013 амикацин, ПАСК), амикацин (22.06.2013), левофлоксацин (25.06.2013). Диагноз: «Токсидермия лекарственная с явлениями аллергического васкулита. Поставлена группа риска по развитию синдрома Стивенса — Джонсона. Интерстициальный токсикоаллергический нефрит».

Консультация эндокринолога от 04.07.2013 г.: жалоб нет. Глюкоза крови — 4,2 ммоль/л, пролактин — 376,57 нг/мл (норма). Диагноз: «Микроаденома гипофиза».

На консультации офтальмолога от 23.05.2013 г. определена близорукость слабой степени (правый глаз 0,1; левый глаз 0,07). Передний отрезок глаз не изменен. Преломляемые среды глаз прозрачны. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, легкая стуже-

ванность границ. Вены сетчатки полнокровные, артерии не изменены.

На энцефалограмме от 28.05.2014 г. диффузные изменения корковой ритмики на среднем амплитудном уровне в виде альфа-тета-, бета-волновой дизритмии с немногочисленными вспышками преимущественно билатерально-синхронной, высокоамплитудной волновой патологической активности. Возможна пароксизмальная дисфункция срединных стволовых структур мозга.

Подобранную схему лечения пациентка переносит хорошо. Отмечена положительная клинико-лабораторная (улучшение общего анализа крови: снижение эозинофилов, СОЭ) и рентгенологическая динамика. Выписана (03.06.2014) в удовлетворительном состоянии без жалоб. Переведена на амбулаторный, а затем на санаторный этап лечения.

На основании данных, полученных из анамнеза пациентки, а также результатов диагностики, оценивали две диагностических шкалы при поступлении: диагностический индекс Thwaites (табл. 3) [5]; консенсусную систему Lancet (табл. 4) [6].

Результаты и обсуждение

ТМ не может быть окончательно диагностирован только на основании анамнеза и клинической оценки. Симптомы ТМ достоверно схожи с симптомами подострого бактериального менингита. Наиболее четким прогностическим признаком ТМ является длительность клинических симптомов (рвота, головная боль, лихорадка до 38°C) более 6 сут. Увеличение белка, снижение количества глюкозы в ликворе также свидетельствуют в пользу ТМ. При исследовании ликвора не всегда выявляется снижение уровня глюкозы. Микроскопия

Таблица 3

Диагностический индекс Thwaites при поступлении

Характеристика	Значение		Индекс оценки		Оценка пациента
	≥36	<36	2	0	
Возраст, лет	≥36	<36	2	0	0
Лейкоциты	≥15000/мм ³	<15000/мм ³	4	0	0
Продолжительность жалоб	<6 дней	≥6 дней	0	-5	-5
Лейкоциты ликвора	≥900/мм ³	<900/мм ³	3	0	0
Лейкоциты ликвора, % полиморфноядерные лейкоциты	≥75	<75	4	0	0
Сумма баллов					-5

Примечание. Критерии оценки: если общий балл ≤4 = туберкулезный менингит. Если сумма баллов >4 = бактериальный менингит другой этиологии.

Система консенсуса Lancet

Критерии	Максимальный балл в категории=6	Оценка пациента
1. Клинические		
Продолжительность симптомов более 5 дней	4	4
Системные симптомы, указывающие на туберкулез (один или несколько из следующих): потеря веса (или плохая прибавка в весе у детей), ночная потливость или постоянный кашель в течение более 2 нед	2	0
В анамнезе недавний (в течение последнего года) тесный контакт с больным туберкулезом легких	2	0
Очаговый неврологический дефицит (за исключением паралича черепно-мозговых нервов)	1	0
Паралич черепных нервов	1	0
Измененное сознание	1	0
Сумма баллов по этому критерию		4
2. Критерии ликвора		
Чистый внешний вид	1	1
Клетки: 10—500 на мкл	1	1
Лимфоцитарное преобладание (>50%)	1	0
Концентрация белка более 1 г/л	1	0
Отношение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости к глюкозе плазмы менее 50% или абсолютная концентрация глюкозы в ликворе менее 2,2 ммоль/л	1	0
Сумма баллов по этому критерию		2
3. Критерии визуализации головного мозга		
Гидроцефалия	1	1
Базальное менингеальное усиление	2	0
Туберкулома	2	0
Инфаркт	1	0
Базальная гиперплотность до контрастирования	2	0
Сумма баллов по этому критерию		1
4. Признаки туберкулеза в другой локализации		
Рентгенограмма грудной клетки с подозрением на активный туберкулез: (признаки туберкулеза=2; милиарный туберкулез=4)	2/4	2
КТ/МРТ/УЗИ признаки туберкулеза вне ЦНС	2	0
Идентифицирована КУМ или культивирован <i>M.tuberculosis</i> из другого источника	4	4
Положительный <i>M. tuberculosis</i> из экстраневрального образца	4	0
Сумма баллов по этому критерию		6
Сумма баллов у обследуемого пациента		13

Примечания. Критерии оценки: 1) определенный туберкулезный менингит = Кислотоустойчивые бациллы (КУБ) в мазке ликвора, культуре или гистопатологии головного или спинного мозга; 2) вероятный туберкулезный менингит = ≥ 12 (при наличии MRI изображений), ≥ 10 (при отсутствии MRI изображений); 3) возможный туберкулезный менингит = 6—11 (при наличии MRI изображений), 6—9 (при отсутствии MRI изображений).

и посев считаются золотым стандартом в диагностике ТМ, однако из-за незначительного количества МБТ в ликворе результат микроскопии часто бывает отрицательный. Наличие МЛУ *M. tuberculosis* и неврологических проявлений патологического процесса свидетельствуют о высокой степени тяжести ТМ. Использование адьювантной терапии преднизолоном снизило неврологические симптомы у пациентки; дозы его постепенно снижались,

чтобы предотвратить развитие потенциальных побочных эффектов.

Пациентка была оценена по диагностическому индексу Thwaites при поступлении на основе 5 параметров: возраст, лейкоциты крови, продолжительность жалоб, лейкоциты в ликворе, % лейкоцитов в ликворе, сумма баллов составила –5, что свидетельствует о вероятной туберкулезной этиологии менингита (см. табл. 3).

Пациентка была оценена при поступлении по системе консенсуса Ланцет на основе 20 параметров, включая клинические критерии, критерии СМЖ, критерии визуализации ЦНС, признаки ТБ других локализаций, получила 13 баллов, что указывает на высокую вероятность туберкулезного менингита (см. табл. 4). После сравнения диагностических индексов Thwaites и Lancet показано, что индекс Thwaites полезен в определении этиологии заболевания (будь то бактериальный или туберкулезный менингит), однако консенсусная система Lancet более информативна и специфична, так как содержит 20 параметров, более сложна и ее расчет может потребовать помощи специалиста.

Таким образом, обе шкалы могут быть полезными для врача на этапе диагностики туберкулезного менингита, их целесообразно использовать при поступлении больного с подозрением на ТМ в лечебное учреждение.

Выводы

1. Туберкулезный менингит — тяжелое заболевание с высокой летальностью и развитием стойких неврологических проявлений, диагностика которого затруднена вследствие разнообразия клинических симптомов, низкого количества МБТ в мазке СМЖ, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

2. Клинический пример свидетельствует о сохраняющейся в течение многих лет угрозе развития тяжелых форм туберкулеза у детей, имеющих в анамнезе контакт с мультирезистентным ТБ, в особенности в «очагах смерти» от туберкулеза. В качестве раннего диагностического теста в таких случаях целесообразно использовать анализ спинно-мозговой жидкости методом молекулярно-генетической диагностики Xpert MBT/RIF.

3. Микроскопия, молекулярно-генетическое и бактериологическое исследования ликвора на жидких и твердых питательных средах и в системе Vactec являются золотым стандартом в диагностике ТМ и должны быть выполнены немедленно при подозрении на ТМ до появления неврологической симптоматики.

4. Использование диагностического индекса Thwaites показало хорошие результаты и высокую вероятность прогнозирования ТМ на этапе госпитализации. Результаты исследования позволяют рассматривать диагностическую систему Lancet в качестве вспомогательной на этапе диагностики ТМ.

5. Трудности в ведении пациента были обусловлены МЛУ *M. tuberculosis*. Задержка в лечении связана с подбором оптимальной схемы химиотерапии пациента из-за развития нежелательных реакций ПТЛП в виде аллергического васкулита и отека Квинке.

Контактная информация:

Лицкевич Лариса Владимировна — к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 17 258-88-23.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donovan J., Thwaites G. E., Huynh J. *Tuberculous meningitis: where to from here?* *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020. 33 (3): 259—66.
2. Pehlivanoglu F., Yasar K. K., Sengoz G. *Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases.* *Scientific World Journal.* 2012; 2012: 169028.
3. Dr. Hari Kishan Boorugu, Dr. Varun Reddy, Dr. Arshad M Punjani (2020). *Validation of Thwaites' Diagnostic Score in Adults with Tuberculous Meningitis.* *SAS Journal of Medicine.* 2020; 6: 166—9.
4. Sulaiman T., Medi S., Erdem H. et al. *The diagnostic utility of the «Thwaites' system» and «Lancet consensus scoring system» in tuberculous vs. non-tuberculous subacute and chronic meningitis: multicenter analysis of 395 adult patients.* *BMC Infect Dis.* 2020; 20 (1): 788.
5. Thwaites G. E., Chau T. T. H., Stepniewska K. et al. *Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features.* *The Lancet.* 2002; 360: 1287—92.
6. Marais S., Thwaites G., Schoeman J. F. et al. *Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research.* *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 803—12.

Поступила 02.10.2023.

Принята к печати 27.10.2023.



Михаил Борисович Кроль — один из организаторов и первый редактор журнала «Белорусская медицинская мысль» (предшественник журнала «Здравоохранение») занимает достойное место в ряду отечественных ученых и организаторов высшего медицинского образования. Редакция обратилась к творческому наследию профессора М. Б. Кроля и публикует статью «К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах», которая и в настоящее время сохранила свою актуальность.

МИХАИЛ БОРИСОВИЧ КРОЛЬ

М. Б. Кроль родился 18 февраля (2 марта) 1879 г. в Минске в семье служащего. После окончания Либавской Николаевской гимназии с золотой медалью в 1896 г. поступил на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1901 г. В студенческие годы зарабатывал переводами и уроками английского, французского и немецкого языков, которые хорошо знал с юношеских лет. Во время учебы проявил большой интерес к неврологии. После окончания университета работал в неврологическом отделении Яузской больницы Москвы. В 1906 г. стал внештатным сотрудником кафедры нервных болезней Московских высших женских курсов (в последующем 2-й Московский медицинский институт), через 3 года — ассистент, затем доцент кафедры.

В 1907 г. Михаил Борисович начал заниматься новыми в то время разделами неврологии — афазией, апраксией и вирусными заболеваниями нервной системы, опубликовал несколько научных работ. В 1913 г. выступил с докладом «К клинике и топической диагностике афатических и апрактических расстройств» на Международном конгрессе в Лондоне. Результаты проведенных исследований легли в основу докторской диссертации «Материалы к изучению апраксии» (1918).

В январе 1921 г. правительство БССР обратилось к научным работникам — уроженцам Белоруссии с призывом принять участие в создании университета в Минске. М. Б. Кроль назначен членом правительственной комиссии по организации Белорусского государственного университета (БГУ), избран деканом медицинского факультета и заведующим кафедрой нервных болезней. Медицинский факультет БГУ смог начать работу во многом благодаря стараниям декана, которому, помимо учебных задач, приходилось решать множество административно-хозяйственных вопросов. Много внимания он уделял подготовке научных кадров по неврологии и по праву, считается основоположником белорусской школы невропатологов.

Занимаясь преподавательской, научной и административной работой, Михаил Борисович оставался практикующим врачом. Часто выезжал на консульта-



ции в Москву и Петроград. В 1923—1924 гг. привлекался к лечению В. И. Ленина. В 1924 г. организовал клинику нервных болезней, которая стала первым неврологическим центром в республике. На базе клиники и психоневрологического диспансера в 1924 г. создан Белорусский государственный институт физиотерапии, который возглавил М. Б. Кроль (1924—1930).

Михаил Борисович принял активное участие в организации и работе нового белорусского медицинского журнала «Белорусская медицинская мысль», который начал издаваться в 1924 г. Вместе с заместителем народного комиссара здравоохранения БССР Е. Ю. Зеликсоном являлся первым редактором журнала. В 1930 г. медицинский факультет БГУ реорганизован в Белорусский (Минский) медицинский институт, Михаил Борисович стал его первым директором

(1930—1932). В 1931 г. М. Б. Кролю присвоено звание «Заслуженный деятель науки БССР», его избирают действительным членом Академии наук БССР.

В 1932 г. Михаил Борисович вернулся в Москву, где избран заведующим кафедрой нервных болезней 2-го Московского медицинского института. Одновременно он являлся директором клиники нервных болезней Всесоюзного института экспериментальной медицины и главным врачом Кремлевской больницы (1934—1938). С 1932 г. и до конца жизни был ответственным редактором журнала «Невропатология и психиатрия». В 1935 г. М. Б. Кроля избрали председателем правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, назначили председателем Ученого совета Наркомздрава СССР и председателем экспертной комиссии по неврологии и психиатрии при ВАК СССР. В 1939 г. ученый избран членом-корреспондентом АН СССР.

М. Б. Кроль опубликовал свыше 120 научных работ по разным вопросам неврологии, организации здравоохранения и медицинского образования. Указал на тесную взаимосвязь функций головного мозга, гнозиса, праксиса и речи, дал новое представление о синергических и тонических рефлексах, гипер-

кинезах, о реперкуссии и хронаксии. Исследовал базисные функции нервной системы, занимался изучением поражений нервной системы при инфекционных заболеваниях (бешенство, сыпной тиф, проказа и др.). Одним из первых дал клиническое описание клещевого энцефалита. Показал значение адаптационной роли вегетативной нервной системы. Описал чрезмерное оволосение или выпадение волос на коже в области иннервации седалищного нерва при пояснично-крестцовом радикулите (симптом Кроля). Успешно работал над восстановлением нарушенных функций у больных с различными заболеваниями нервной системы. Михаил Борисович — автор монографии «Невропатологические синдромы», переведенной на немецкий и испанский языки (1933, 1936), а также учебника «Нервные болезни» (1939).

Профессор М. Б. Кроль скончался 6 августа 1939 г., похоронен в Москве. Память о Михаиле Борисовиче увековечена в клинике нервных болезней Всесоюзного института экспериментальной медицины, где находится бюст ученого, в клинике нервных болезней Белорусского государственного медицинского университета установлена мемориальная доска.

ПРОФЕССОР М. Б. КРОЛЬ

К ВОПРОСУ О МЕТОДИКЕ ПРЕПОДАВАНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ ФАКУЛЬТЕТАХ

Вопрос о методах преподавания в высшей школе занял центр внимания с тех пор, как студенческие массы стали принимать более активное участие в строительстве высшей школы. Общая переоценка ценностей, колебание авторитарного мышления, критика многих косных традиций коснулись и академического преподавания. Все его недостатки давно осознаны и преподавательским персоналом не только у нас, но и в Зап. Европе и в Америке. Но только когда громко заговорило главное лицо, которое является объектом воздействия университетского преподавания, весь вопрос о методике преподавания стал переходить на более реальную почву. На проходивших в Германии после революции 1918 г. съездах и преподаватели университетов и учащиеся высказывались за необходимость изменения методов, отчасти и содержания преподавания.

В предисловии к книге Tilney и Riley (1920 г.) американский анатом.... указывает на важность изменения системы преподавания медицины и, между прочим, на необходимость прочнее связать между собой «premedical, preclinical and clinical studies». У нас в России этот вопрос возникал у всех интересовавшихся высшей школой. Было слишком очевидно, что средний студент выносит из университета слишком

мало. Редко кто из студентов вступает в клинику с хорошими знаниями естественных наук. И лишенная необходимого естественно-научного фундамента вся дальнейшая медицинская надстройка, вся дальнейшая врачебная деятельность остается висеть в воздухе. Когда в последнее время вся клиническая медицина далеко вышла за пределы пресловутой аускультации и перкуссии и все более стала основываться на последних завоеваниях биохимии и биофизики, когда клинические лаборатории стали значительно обогащаться новыми методами, и все процессы начинают представляться нам под несколько иным аспектом более точной науки,— отрыв современного медицинского преподавания от преподавания физико-химических корней медицины стал особенно ощутителен. С другой стороны, последние поколения студентов приносят в университет крайне недостаточные знания и естественно-научные в особенности. Но вместе с тем, студент не может довольствоваться лишь формальным и механическим усвоением предметов. Да мыслимо ли запомнить численные факты и формулы? А жизнь создает все новые комбинации фактов. Чтобы в них разобраться, требуются определенные навыки мышления, и где будущему врачу их приобрести, если не в университете? И вот по двум

пунктам преимущественно и высказывается недовольство преподаванием медицины: во-первых, не хватает глубокой взаимной увязки «premedical, preclinical and clinical» дисциплин; во-вторых, на факультете практикуется слишком мало приемов, развивающих научное и в частности научно-медицинское мышление у студентов.

I.

Для того, чтобы прочнее связать естественно-научные и медицинские дисциплины, рекомендуется комплексный метод.

Сущность его в том, что вокруг определенной темы концентрируется все преподавание так, что отдельные дисциплины освещают ее со всех сторон. Изучаемый предмет встает перед изучающим во всей своей многогранности, под различными аспектами. Изучая корову, учащийся знакомится и с ее анатомией и физиологией, с географией ее распространения, с ее значением для человека, с бытом и историей культуры, с принципами зоопсихологии, с утилизацией отдельных частей ее тела и с технологией, с химией и т. д. и т. п.

В начальной школе подобная концентрация не трудно выполняема. Объем каждой дисциплины невелик, и преподаватель вполне в состоянии овладеть общими сведениями из разных дисциплин, входящих в данный цикл. В начальной школе комплексный метод под тем или иным названием получил уже неоспоримое право гражданства. Он здесь вполне соответствует психологии школьника, его миропониманию. Для детей младшего возраста «лес» существует как целое с его фауной, флорой, физикой, технологией, культурой, даже медициной (местные болезни, лечебные травы) и т. д. Учащиеся школы 2-й ступени обладают уже способностью отвлечения и классификации. Они улавливают сходство между некоторыми элементами леса и элементами других циклов (море). И не только улавливают, они на этих сходных чертах особенно останавливаются, ими заинтересовываются. Развивающаяся пылкость, совершенствующийся анализ поддерживает интерес к отвлечениям и к изучению отдельных наук (физика, химия, биология, социология, история), обобщающих все виденное и все узнаваемое, выводящие «законы», «закономерности». Комплекс «лес» распадается, разные его стороны изучаются в отдельных науках. Здесь комплексный метод уже встречает большие затруднения, с одной стороны, в необходимости большого углубления изучения каждой стороны явления, в неизбежной специализации преподавателей, с другой стороны, в запросах и требованиях растущего интеллекта учащегося, стремящегося к обобщению, к разрыву рамок «цикла». Вот почему применение комплексного метода в школе 2-й ступени много сложнее и во всяком случае не может в настоящее время считаться безусловно разрешенным. Если трудовой школе 2-й ступени будет придан более профессионалистский уклон, тогда быть может комплексный метод найдет в ней более естественное применение.

Вопрос о комплексном методе в высшей школе в высокой степени интересный, но для его правильного разрешения надо относиться к нему без предвзятого, а тем более без фетишистского взгляда... Выполняя задание государства и общества, медицинский факультет должен выпускать определенное количество хороших профессионалов врачей, умеющих и борющихся с возникшими болезнями, и способных вести всю предупредительную борьбу за охрану здоровья населения. Несомнательны возражения, которые часто выставляют против «профессионалистского» направления высшей школы, требуя от нее прежде всего «общего образования». В профессионализме нет элементов, исключающих общее образование. Наоборот нет квалифицированного профессионала вне научных методов исследования, наблюдения, анализа, синтеза, мышления, работы. Но медицина, глубоко коренящаяся в естественных и биологических науках только тогда ляжет в основу деятельности квалифицированного профессионала, когда все соприкасающиеся науки будут тесно спаяны друг с другом, взаимно прорастут друг в друга. Для этого в виде панацеи предлагается комплексный метод.

В сущности все преподавание медицины является одним огромным циклом. Тема его — человек в здоровом и больном состоянии. Однако этот цикл обрастает таким громадным комплексом знаний, что он далеко превосходит сравнительно небольшой объем знаний, обычно группирующихся в виде цикла вокруг какой-нибудь общей темы. Естественно поэтому стремление разбить все преподавание медицины на отдельные более частые циклы, из которых каждый имел бы своим предметом определенный разряд явлений, рассматриваемых с точки зрения различных наук. Наиболее разработанной попыткой в этом направлении является проект Гус'а.

В нем предусмотрены комплексы механический, химический, гидравлический, газовый, биологический, энергетический. Эти шесть комплексов образуют первый цикл (первые два курса), изучающий человека в состоянии устойчивости, нормы. На 3-м курсе изучаются циклы: патологический, терапевтический и профилактический (гигиена с эпидемиологией). Наконец последний цикл, цикл медицинской техники состоит из пропедевтической и из клинической части. Первая охватывает семиотику и методику исследования болезней (по клиникам), вторая состоит из комплексов клинического, поликлинического и диспансерно-профилактического. Каждый комплекс первого цикла включает в себя различные дисциплины, освещающие разные стороны основного представления. Так, механический охватывает из физики механику, из анатомии учение о скелете и мышцах, из физиологии частную физиологию движений, из гистологии учение о клетке. Энергетический комплекс включает из физики энергетику, из анатомии неврологию, из физиологии общую нервно-мышечную физиологию, из гистологии строение нервной ткани. Циклы последних курсов не разработаны, образуя конгломерат клинических, resp, санитарно-профилактических дисциплин.

Нельзя не сочувствовать некоторым практическим выводам из этого эскиза, как например тому, что физиология должна читаться не год, а два. Может быть можно было бы даже примириться с выводом, который напрашивается из общего плана, хотя он явно в нем и не выражен. Я имею ввиду возможность сокращения терапевтических клиник до двух, с тем, чтобы студенты ее слушали — хотя бы по примеру Германии — 4 (или 3) семестра, правда с ежедневной лекцией, вместо теперешних 6 семестров. То же относится и к хирургии. Конечно, при этом следует значительно расширить факультетские курсы, а также поликлиническое преподавание.

Однако нельзя обойти некоторые существенные дефекты упомянутого эскиза. Остается совершенно неразрешенной главная проблема увязки чисто клинических или профилактических предметов с *premedical preclinical studies*. Поражает полная оторванность предметов старших курсов от предметов младших. А между тем современная биофизика и биохимия освещает много патологических процессов. Изучение их с этой точки зрения на младших курсах, конечно, не имеет места. Напомню о значении взаимоотношения тех или иных ионов в тканях, о значении изменения щелочности тканей, о ферментах крови, о колебаниях поверхностного натяжения, о значении инкретов и т. д. Преподавание физики растягивается на 4 семестра. Против этого ничего нельзя было бы возразить, если бы в комплексах, которые проходятся на первых семестрах, не понадобились сведения из тех глав физики, которые приурочены к третьему или четвертому семестрам. Действительно, как в физиологии пищеварения из 2-го, химического, комплекса (2-й семестр) обойтись без химии коллоидов из пятого, биологического комплекса или без нервно-мышечной физиологии, относящейся к шестому комплексу.

Важным дефектом упомянутого эскиза следует признать некоторую искусственность и даже схоластичность принципа деления на комплексы. К энергетическому комплексу рядом с электричеством отнесена нервная физиология между тем как электрическими или энергетическими явлениями характеризуется деятельность всех органов и тканей. Деление на циклы применительно к эскизу Гус'а, слишком мало считается с современными естественно-научными и биологическими точками зрения, сближающими явления, описываемые в разных главах физики, химии и т. д. Эскиз Гус'а фиксирует несколько устарелую классификацию, разрывает принадлежащие вместе процессы по линиям, где по существу и по тенденции научного прогресса не должно быть такого разъединения фактического материала. Слишком тесно связаны между собою, слишком явно переходят один в другой биологические процессы, чтобы между ними можно было проводить столь искусственные перегородки. От них извращается перспектива.

Эту мысль можно было бы иллюстрировать бесчисленными примерами. Ограничусь лишь одним мелким, сознавая, что в деталях его толкования мо-

гут быть некоторые разногласия. Речь идет о мышечной функции. При движении, процессе «энергетическом» — как известно, сокращаются определенные составные части поперечнополосатой мышцы. При покое, т. е. при состоянии, которое скорее отнесут к статике (к «механическому комплексу») точно также происходит функция определенных, вероятно, других, саркоплазматических, составных частей мышц. Дело осложняется еще тем, что во время движения функционирует не только миодинамическая, если можно так выразиться, но и миостатическая компонента. Более того, нормальные движения возможны исключительно при безукоризненном функционировании всех элементов миостатических. Изучение токов действия, а также и химизма в мышцах при разных типах движений, произвольных или рефлекторных, и мышцах агонистах и антагонистах показало крайнюю сложность проблемы и условность границ между явлениями статическими и динамическими в живом организме. И если еще учесть электрические, химические явления и процессы газового обмена в мышцах, то станет ясным, как искусственно отнесение изучения мышечной системы к тому или иному циклу. Мною не случайно взят пример из области тонуса. Сложность этой проблемы тем более заслуживает быть подчеркнутой, что явления тонуса и его нарушения может быть лежат в основе большинства биологических и патологических процессов. Можно ли их уложить в один из циклов, созданных по принципу элементарной вульгаризации, более чем сомнительно.

Конечно, в большей или меньшей степени могут быть названы искусственными любые классификации, в том числе обычная классификация наук на медицинском факультете. Действительно, где грань между физикой и химией, химией и физиологией, физиологией и патологией и т. д.? Можно было бы указать на многочисленные примеры, как представитель одной дисциплины крайне плодотворно работал в смежной. Так, наш знаменитый И. П. Павлов начал с фармакологии, работы недавно умершего фармаколога Кравкова в области физиологии всем известны. Выдающийся голландский профессор фармакологии... со своими многочисленными сотрудниками, в частности с отологом de-Kleyn'om создал новую главу физиологии: о шейных рефлексах. Хирурги Horsley, Kocher, Krause, Foerster (он же невропатолог), Cushing обессмертили себя работами по физиологии головного и спинного мозга. Где наконец грань между хирургическими и внутренними болезнями? И где наконец границы между лечением и профилактикой?

Из всего этого следует сделать тот вывод, что, раз без классификации (*divide et impera!*) нет возможности учиться, то, не забывая про условность деления, следовало бы придерживаться пока того деления материала, который учитывает особенность метода каждой науки. «Комплексовать» медицинские науки около какой-нибудь темы (механический, энергетический и т. д. циклы) пока по крайней мере невозможно. Мы должны пока держаться общепринятого

деления на отличающиеся друг от друга по методу науки, постепенно расширяя и углубляя так называемые пограничные области. Связь же между отдельными дисциплинами, та необходимая увязка *premedical, preclinical and clinical studies*, о которой пишет Huntington, должна установиться не путем введения искусственных комплексов, а путем такого рода «комплексования», как он диктуется самой жизнью. Я бы здесь указал на следующие возможности. Преподавание на так называемом основном отделении должно быть проникнуто определенной целевой установкой. Ни на минуту не должно упускаться из виду, что речь идет о подготовке будущих врачей. Преподаванию должен быть придан конкретный практический характер. Все семинарии, примеры, практические работы, лабораторные занятия и задачи по физике, химии, гистологии, физиологии и т. д. должны иметь своими темами конкретные приложения в медицине. Напр. всю физическую оптику должно иллюстрировать учением о преломляющих средах глаз, об очках, главу о механике примерами из физиологии движений или кровообращения. На практических занятиях по электричеству должно происходить ознакомление с электрическими приборами, применяемыми в клинике, с электрокардиографией и т. д. Таким путем нужно внедрить в естественно-научные дисциплины чисто медицинские постановки вопросов. В ряде учебников, напр. в руководстве по физиологии Landois-Rosemann, в каждой главе имеются справки из соответствующих отделов физики, химии, анатомии, патологии и клиники.

Важнейшим способом связать естественно-научные дисциплины с клиническими является основательное ознакомление студентов первых же курсов в химических, физических, физиологических и др. лабораториях с основными методами клинического исследования, а также с разнообразными методами регистрации биологических процессов. Методика исследования — важнейшее звено, которое связывает естественные и чисто медицинские дисциплины.

Особенно при том значении, которое все более приобретают новые физико-химические методы в медицине основательное ознакомление с методологией исследования — один из лучших педагогических приемов для «комплексования» различных дисциплин, преподающихся на медицинском факультете.

Но наиболее действительным, ближе всего подходящим к «комплексному» методу, является тот, к которому привела сама жизнь медицинских факультетов особенно в Германии. Здесь налицо действительная увязка естественно-научных дисциплин с медицинскими. Здесь комплексный метод осуществляется в каждой почти клинике, по крайней мере в основных клиниках внутренних и хирургических болезней. При клиниках существует целый ряд лабораторий и кабинетов по химии, в частности по коллоидальной, по физиологии, эндокринологии, серологии, патологической анатомии, бактериологии, экспериментальной патологии. Во главе этих лабораторий и кабинетов стоят выдающиеся специалисты. В клинике

Kraus'a в Берлине более десятка профессоров, являющихся клиническими ассистентами, читают соответственные частные курсы и ведут практические занятия со студентами и стажирующими врачами. Правда, вся масса студенчества не вовлекается в работу в отдельных кабинетах и лабораториях. Но для желающих такая возможность дана. Преимущественно эти вспомогательные кабинеты и лаборатории носят научно-исследовательский характер, служат для всестороннего разрешения общих заданий, которые преследует данная клиника. Подобная «комплексная» работа, подобное сотрудничество в разрешении сложных клинических, биологических, профилактических проблем является невероятно плодотворной. И у нас в России жизнь толкает на такого типа комплексный метод. И нам известен ряд клиник с прекрасными лабораториями по «*premedical and preclinical*» дисциплинам. Правда, чтобы это провести в широком масштабе, требуются большие средства, а также хорошо подготовленные специалисты в достаточном числе. И теми и другими мы пока не богаты. Но только таким путем, только в клинике (или больнице) с ее естественной злободневной медицинской постановкой вопросов, в обстановке, приближающейся к конкретной врачебной деятельности, возможно истинное и глубокое взаимное проникновение естественно-научных и медицинских дисциплин. К подобному идеалу мы должны всемерно стремиться: пропитывание предметов основного отделения (*premedical*) по возможности медицинским содержанием и организация при клиниках всех нужных лабораторий и кабинетов. Возражение, которое часто высказывается, что следует избежать повторений, совершенно не существенно. Наоборот, повторение поведет лишь к лучшему и более основательному усвоению предмета.

Наконец, важную роль в увязке естественно-научных дисциплин с медицинскими должно сыграть выдвигающееся теперь повсюду на первый план профилактическое направление. Действительно последнее требует особенно углубленного изучения этиологических и патогенетических моментов, т. е. изучения окружающей среды, законов ее изменчивости, а также выяснения всех биологических факторов, в значительной мере общезначимых для всех живых существ и определяющих заболеваемость (наследственность, конституция, эвгеника, тропизмы и т. д.).

II.

Если комплексный метод как способ прочнее связать разрозненные дисциплины медицинского факультета не приемлем у нас лишь в тех пределах, как очерчено выше, пределах, диктуемых, кроме существа дела, еще нашей бедностью и средствами и людьми, то вопрос о способах развития в студентах научного мышления и при теперешних условиях мог бы быть разрешен лучше, чем он разрешается практикой наших факультетов.

Вернемся к вопросу о профессионализме и науке. Уже говорилось выше о том, что антагонизм между ними — плод недоразумения. Действительно, что

такое наука? Один из известнейших немецких биологов Уехкулл ее определяет, как собрание вечно меняющихся — следовательно неверных — взглядов ученых, пользующихся в данный момент наибольшим признанием. Подобное определение нас не удовлетворяет. Собрание взглядов ученых — не наука. Poinsage определяет науку как правило, как общее. Таблица умножения — наука. Действительно то, что дважды два всегда и всюду четыре, является величайшим обобщением. Это экономия мышления, избавляющая нас в каждом конкретном случае от нового счета, нового сложения. Это важнейшее орудие для профессионала. Но и это определение недостаточно. Оно не вскрывает глубокой внутренней связи между наукой и профессионализмом. Действительно мыслимо ли запоминать все правила, все обобщения, все «таблицы умножения?». И наука не собрание формул и правил. Наука — это умение обобщать, это метод, это умение составлять «таблицы умножения». А что такое хороший профессионал, квалифицированный врач? Это не тот, который помнит все главы медицинской науки, симптомы болезней, рецептные формулы, санитарно-гигиенические правила и т. д. А лишь тот, который при всякой конкретной обстановке правильно сумеет решать задачи, ставящиеся жизнью, который сумеет ориентироваться, анализировать, обобщать, делать выводы, т. е. пользоваться всеми методами научного мышления. И вот, научается ли студент на медицинском факультете научно мыслить? Что в этом отношении дают лекции? Нельзя не согласиться с Эмдиным (Врач. газ. 1924 г. стр. 180), что «от каждой лекции остается впечатлительное хорошей, годной к напечатанию научной статье, но педагогический удельный вес такой лекции не велик: она скоро будет забыта». Большинство клинических лекций даже наших популярнейших профессоров построено так, что больной «должен служить для подтверждения хороших мыслей лектора» (Jbidem). Не лекция для разбора больного, а больной для иллюстрации лекции. Говорят, что студент научится самостоятельному научному мышлению, когда он увидит, к каким умным выводам, тонким диагнозам приходит профессор. Но это в корне неправильно. Научиться плавать можно только, бросившись в воду.

Однако не большему научатся в этом смысле студенты и на практических занятиях, при писаниях историй болезней, если они лишь пассивно будут слушать и пассивно, граммофонно воспроизводить. Но и лекции и практические занятия приобретают сразу совершенно иной смысл, если они так построены, что заставляют самого студента самостоятельно мыслить. По дальтоновскому лабораторному способу эта цель достигается тем, что в распоряжении каждого учащегося идеально оборудованная лаборатория (или «угол» лаборатории) с исчерпывающей библиотекой по данному вопросу, со всеми необходимыми моделями, аппаратами, диаграммами и т. д. Роль руководителя исключительно проверяющая. Мы до этого не доросли, и, надо сказать открыто, не скоро дорослем. А между тем жизнь требует реформы. Дефекты

слишком вопиющие, чтобы с ним примириться. И жизнь во многих местах уже указывает на те меры, которые в значительной степени способны направить преподавание на медицинских факультетах таким образом, чтобы заставить студента самостоятельно мыслить.

Первой ступенью в этом направлении являются вопросы, задаваемые студентами. Необходимо, чтобы лектор интересовался тем, понята ли его лекция, и как она понята. Необходимо, чтобы в результате лекций у слушателей возникали вопросы, а также, чтобы они научились их точно и ясно формулировать. Вопрос — проявление активности, проявление самостоятельного мышления. Если он и не правилен, он ведет к анализу, к сознательной проработке прослушанного. Вопросы и собеседования по поводу лекций необходимо возвести в систему. Тогда и лекции, необходимая предпосылка к практическим занятиям, достигнут своей главной цели — содействовать самостоятельному научному мышлению студентов.

Еще в большей степени сказанное относится к практической работе студентов в лабораториях и клиниках. Немыслимо нам заимствовать у англичан их исключительно практическую систему медицинского образования. Может быть при их огромном больничном материале, богатейших лабораториях, средствах и особенно библиотеках, наконец при условии исключительного занятия медициной, она и целесообразна. У нас же с нашими нищенскими лабораториями, где с трудом удается поддерживать *vita minima* под вечной угрозой, что и для нее крох не хватит, при отсутствии учебников и учебных пособий и абсолютной недоступности для студентов даже того небольшого печатного материала, который имеется, при недостаточности штатов учебно-вспомогательных учреждений, наконец при необходимости для большинства студентов посторонних занятий и заработков (лекции и занятия на основном отделении происходят нередко лишь по вечерам), — можно ли говорить об исключительно лабораторной, да еще дальтоновской системе медицинского преподавания?

Тем не менее необходимо со всей решительностью отойти, наконец, от пережитков в способе ведения практических занятий в лабораториях и в частности в клиниках от писания (или списывания) историй болезней, возведенного в систему преподавания и оценки успешности. В этом также нельзя не согласиться с П. И. Эмдиным. Надо поставить практические занятия в клиниках так, чтобы студенты принимали самое активное участие в жизни клиники, работая по очереди во всех ее отделениях: в стационаре в качестве практикантов, в амбулатории, подготавливая больных и ведя диспансерную работу, различных лабораториях, лечебных кабинетах. При этом должна происходить строгая проверка ассистентами их фактической работы. Студенты должны по возможности сами учиться: их надо контролировать, проверять, но поменьше «учить». К сожалению, в наших условиях и этот принцип, взятый из «Дальтоновского лабораторного плана», на деле также не окажется

жизнеспособным. Отсутствие «обучения» у нас не может компенсироваться литературными изысканиями наших студентов в силу указанных выше условий, а также вследствие недостаточного знания ими иностранных языков. На русском же языке литература, особенно специальная периодическая, за отсутствием средств, крайне недостаточна.

Наконец, огромную роль в деле выработки научного медицинского мышления должны играть студенческие кружки. Но здесь в особенности следует помнить, что только тогда студент научится самостоятельно научно мыслить, если роль профессора и преподавателя будет лишь проверяющей, исправляющей. Исключительно студенты должны быть активными работниками кружков и нельзя не согласиться с Эмдиным, что и председательствовать на заседаниях должен студент. Выбор тем, конечно, желательно согласовать с профессором. Но тут необходимо предоставить студентам максимум инициативы.

* * *

В целях анализа материала, а также нашей конкретной действительности мы отдельно разбирали вопрос о комплексовании и важнейший вопрос о выработке научного медицинского мышления. Оба вопроса однако в значительной степени совпадают. Только удачная увязка всех дисциплин медицинского факультета друг с другом и особенно естественно-научных с чисто медицинским является предпосылкой научного мышления врача.

Методы воспитания и образования подлежат непрерывной смене в зависимости от структуры общества и государства, от их потребностей и запросов. Но для того, чтобы те или иные педагогические идеи претворить в жизнь, нужно больше всего считаться с конкретными возможностями, с практической реальной обстановкой и больше всего следует остерегаться того, чтобы не подгонять под трафарет живой действительности, чтобы не увлекаться воздушными замками. Если не сходить с почвы реальных возможностей, можно было бы в настоящее время конкретизировать все вышесказанное в следующих выводах.

1. Для необходимой увязки естественно-научных и медицинских дисциплин, преподающихся на медицинских факультетах, нужно:

а) придать предметам основного отделения практический медицинский уклон, концентрируя преподавание каждой из дисциплин вокруг реальных медицинских тем; преподавание физиологии следует начать с первого или же второго семестра;

б) широко поставить на младших курсах теоретическое и практическое ознакомление с методикой естественно-научного, в том числе медицинского исследования и с методами регистрации биологических процессов;

в) широко развить организацию при главнейших клинических, а также санитарно-гигиенических кафед-

рах, вспомогательных лабораторий по экспериментальной физиологии, патологии и гигиене, серологии, патологической гистологии, физической химии;

г) выдвигая в медицинском преподавании профилактику обратить особое внимание на этиологические факторы заболеваемости и на патогенез. При этом окружающая природа и среда становятся интегральной составной частью медицинской науки.

ПРИМЕЧАНИЕ: Деление на комплексы по типу эскиза Гус'а не способствует увязке естественно-научных и медицинских предметов и является искусственным потому, что во всех органах и тканях наблюдаются разнообразнейшие физико-химические процессы, выходящие за рамки отдельного комплекса.

2. Для развития научного медицинского мышления, без которого ни один врач не может удовлетворять предъявляемым к нему обществом и государством требованиям, необходимо:

а) широко развить систему собеседования по поводу каждой лекции;

б) организовать практические занятия студентов в клиниках таким образом, чтобы они принимали органическое активное участие в работах всех отделений клиники по очереди, в стационарном отделении в качестве «практикантов»;

в) широко поставить организацию студенческих научных кружков;

г) снабдить достаточными библиотеками и справочными изданиями не только кафедры, но и студенческие кружки.

3. Необходимо пересмотреть учебный план медицинского факультета не столько с точки зрения «комплексования», сколько с точки зрения приближения студента к той или иной клинике, в которой он в данный момент работает («практикует»). Для этого прежде всего желательно отвести для основных клиник по терапии и хирургии не 6 семестров, а лишь 3 или 4, увеличив число лекций по каждой с 3-х в неделю до пяти. Студенты тогда прослушают по терапии и хирургии в общей сложности не по 9 лекций в неделю (в течение 3-х лет), а по 10 лекций, но в течение 2 лет. На младших курсах клинического отделения по другим, специальным, клиникам, должны читаться пропедевтические курсы, на пятом же клинические курсы и также с «практикой» для студентов. На пятом же курсе должно быть организовано в достаточной мере поликлиническое преподавание по терапии и по хирургии.

4. Студентов следует поставить в такие условия, чтобы они могли в достаточной степени заниматься наукой. Проверке знаний следует придавать гораздо более серьезное значение, чем это производится до сих пор. Однако проверка должна производиться в течение текущей работы и не должна быть сосредоточена на экзаменах.



И. Н. СЕМЕНЕНЯ, В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

СУРТА ИВАН ЗАХАРОВИЧ — НАРОДНЫЙ КОМИССАР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР, ПРЕЗИДЕНТ АКАДЕМИИ НАУК БССР (К 130-летию со дня рождения)

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В статье обобщены сведения о выдающемся государственном и политическом деятеле, председателе Могилевского и Гомельского губернских исполкомов, работнике органов государственной безопасности РСФСР и СССР (ВЧК, ГПУ и ОГПУ), организаторе здравоохранения и науки в БССР Иване Захаровиче Сурте. Приведены основные данные из его короткой биографии (44 года), профессиональной деятельности.

Ключевые слова: Иван Сурта, председатель Могилевского и Гомельского губернских исполкомов, работник органов государственной безопасности, нарком здравоохранения БССР, президент АН БССР.

The article summarizes information about an outstanding statesman and politician, chairman of the Mogilev and Gomel provincial executive committees, an employee of the state security bodies of the RSFSR and the USSR (CHEKA, GPU and OGPU), organizer of health and science in the BSSR, Ivan Zakharovich Surta. The main data from his short biography (44 years), professional activity are given.

Key words: Ivan Surta, Chairman of Mogilev and Gomel provincial executive committees, employee of state security agencies, People's Commissar of Health of the BSSR, President of the Academy of Sciences of the BSSR.

HEALTHCARE. 2023; 12: 67—70.

SURTA IVAN ZAKHAROVICH — PEOPLE'S COMMISSAR OF HEALTH OF THE BSSR AND PRESIDENT OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE BSSR: TO THE 130TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

I. N. Semeneya, V. A. Pereverzev

Иван Захарович Сурта родился 10 (22) ноября 1893 г. в дер. Беседовичи Хотимского (Костюковичского) р-на Могилевской губернии в бедной крестьянской семье. Иван был старшим среди детей — трех сыновей и четырех дочерей. С детства в нем были заметны тяга к знаниям и потенциал организаторских способностей. В 1910 г. в возрасте 16 лет он поступил в Могилевскую мужскую фельдшерскую школу, что тогда для крестьянских детей было почти невозможно. В ней он проучился до 1914 г., однако получить диплом фельдшера ему было не суждено из-за Первой мировой войны. За несколько недель до выпускных экзаменов он добровольцем ушел на фронт. Службу проходил рядовым в одном из госпиталей Западного фронта, где выхаживал раненых солдат и офицеров, исполнял обязанности врача. Там же И. З. Сурта примкнул к группе анархистов-коммунистов, идейные позиции которых разделял до 1916 г. [1, 2].

После Октябрьской революции 1917 г. И. З. Сурта, благодаря активной революционной позиции, был избран председателем Совета солдатских депутатов полка. Слухи о мо-



лодом активном революционере доходят до большевистского руководства, и его отзывают с фронта. Иван Сурта приезжает в Москву в начале 1918 г., вступает в ряды ВКП(б) и поступает на медицинский факультет 2-го Московского государственного университета. Однако, не проучившись и двух семестров, по

заданию партии он отправляется устанавливать Советскую власть в родной Климовичский уезд, где был избран председателем Климовичского уездного исполкома. И. З. Сурта агитирует за новую власть, проводит политическую и санитарно-просветительскую работу среди населения, принимает участие в организации подразделений Красной Армии, комбедов, представляет уезд на V Всероссийском съезде Советов. В родных Беседовичах И. З. Сурта создает первую в Хотимском районе сельскохозяйственную коммуну. В дальнейшем на ее базе был создан колхоз «III Интернационал». До конца своих дней И. З. Сурта помогал колхозу, ежегодно навещая Беседовичи.

Неординарные способности молодого большевика, умение четко, быстро, а когда надо — и жестко, принимать решения позволили в январе 1919 г. назначить его на руководящую работу в Могилевский губисполком. До марта 1919 г. Иван Сурта — председатель Могилевского губернского исполкома и председатель Могилевского губернского комитета РКП(б). После переноса губернского центра из Могилева в Гомель И. З. Сурта становится председателем Гомельского губисполкома и членом губкома РКП(б). В короткие сроки им были решены вопросы по организации работы аппарата исполкома, определены задачи деятельности структурных подразделений и назначены их руководители. Главной проблемой того периода являлась борьба с эпидемиями, в частности, сыпного и брюшного тифов, «испанки». Исполкомом принимались оперативные меры по организации медперсонала, обеспечению должного санитарного состояния города, приобретению средств дезинфекции, устройству бань и санпропускников и т. д. С этими задачами И. З. Сурта успешно справился [2, 3].

Тем не менее И. З. Сурта остро ощущал потребность непосредственно участвовать в защите Отечества на фронтах гражданской войны. В 1920 г. он оставил высокие должности и вступил в ряды рабоче-крестьянской Красной Армии. Однако в конце 1920 г. по личной просьбе Ф. Э. Дзержинского Ивана Сурту направили на работу в Москву во Всероссийскую чрезвычайную комиссию по борьбе с контрреволюцией, спекуляцией и преступлениями при Совете народных комиссаров (СНК) РСФСР (ВЧК). С июля 1921 г. по июнь 1922 г. И. З. Сурта работал заместителем начальника секрет-

ного отдела ВЧК, затем начальником оперативного отдела ВЧК. С июня 1922 г. по май 1923 г. он — помощник начальника секретного отдела Государственного политического управления при НКВД РСФСР (ГПУ). Из характеристики И. З. Сурты от 13 июля 1922 г.: «Внимательный, способный, с большой инициативой, настойчивостью и деловым упорством, с широким политическим кругозором, с делом справляется чудесно, характер мягкий, иногда медлительный, работник ценный».

С 1923 г. И. З. Сурта — начальник отделения секретного отдела ГПУ, член Главного репертуарного комитета и член коллегии Главного управления по делам литературы и издательств (Главлита) Народного комиссариата просвещения РСФСР. В 1925—1926 гг. И. З. Сурта — начальник отдела политического контроля (военно-политической цензуры) Объединенного государственного политического управления при СНК СССР (ОГПУ). С 1926 г. по 1930 г. — секретарь комитета РКП(б)—ВКП(б) ОГПУ [1, 2, 4].

За годы чекистской службы Иван Захарович успешно справлялся со своими служебными обязанностями, продолжая при этом учебу на медицинском факультете МГУ, который окончил с отличием, получив диплом врача.

В 1930 г. по его просьбе был освобожден от должности секретаря комитета РКП(б)—ВКП(б) ОГПУ и направился на учебу в Институт красной профессуры (*специальное высшее учебное заведение при ЦК ВКП(б) для подготовки идеологических кадров партии и преподавателей общественных наук в вузах*), где обучался до 1932 г., получив второе высшее образование. Во время обучения в институте И. З. Сурта был включен в состав делегации философов и ученых в области естествознания, которая посетила И. В. Сталина, где обсуждались вопросы идеологической работы. После окончания института И. З. Сурта вернулся в Белоруссию, где начался новый этап в его жизни [1, 2].

9 июня 1932 г. Президиум АН БССР избирает И. З. Сурту вице-президентом АН БССР. К этому времени он являлся автором одной публикации — «За павышэнне ураджайнасці сацыялістычных палеў: (да сесіі БАН)» в журнале «Савецкая краіна» (1932). Всего же им самостоятельно и в соавторстве опубликовано 7 печатных работ. В течение ряда лет под редакцией И. З. Сурты издавалась «Бібліятэка прыродазнаўства. Біяграфічная серыя».

Он также был редактором (ответственным редактором) трех книг — «Джэмс Уат — вынаходца паравой машыны» (1933; аўтар Г. П. Брыхнічоў), «Мендэлееў Д. І.: (да 100-годдзя са дня нараджэння)» (1934; аўтар Г. П. Брыхнічоў) и «Ахова здароўя ў БССР да XV з'езда КП(б)Б: дыяграмы» (1934; аўтары Д. В. Ліфшыц, Г. А. Духан, Н. О. Говар). Основной единоличный труд И. З. Сурты — «І. П. Паўлаў і яго вучэнне», опубликован в сборнике «Запіскі Акадэміі навук БССР» (1936) [5, 6].

В 1933 г. И. З. Сурта назначен заместителем Народного комиссара просвещения БССР, а через полгода — Народным комиссаром здравоохранения БССР, занимая эту должность с ноября 1933 г. по февраль 1936 г. Его предшественник на посту наркома здравоохранения Г. М. Шпекторов был освобожден от занимаемой должности за серьезные упущения в организации здравоохранения и за то, что «руководство наркомата не вело решительной борьбы с активизирующимися классово-вражескими элементами и не приняло мер к очистке от них медицинских учреждений» [2, 7].

По инициативе И. З. Сурты были приняты важные решения в областях подготовки врачебных кадров и повышения зарплаты медицинским работникам, организации детских учреждений в сельской местности, борьбы с эпидемиями инфекционных заболеваний, создания новых лечебно-профилактических учреждений, Белорусского научно-исследовательского трахоматозно-офтальмологического института в г. Гомеле, первого противозобного диспансера в Минске, государственной санитарной инспекции при Наркомздраве Беларуси и др. В январе 1935 г. на XI Всебелорусском съезде Советов рабочих, крестьянских и красноармейских депутатов И. З. Сурта докладывал о разгроме контрреволюционной организации медицинских работников [1, 2].

15 февраля 1936 г. по согласованию с руководством республики сессия общего собрания АН БССР под председательством вице-президента АН БССР Якуба Коласа единогласно избрала Народного комиссара здравоохранения БССР И. З. Сурту академиком, членом Президиума и президентом АН БССР. В этом же году по инициативе И. З. Сурты был принят новый Устав АН БССР, который предусматривал, в частности, повышение роли общего собрания АН БССР в решении вопросов выдвижения

и избрания кандидатов в члены Академии наук, повышение роли естественных и технических наук в научно-техническом прогрессе, оптимизацию структуры и численности научных организаций академии, усиление контроля за их деятельностью и др. В 1936 г. состоялись выборы в члены АН БССР, в результате которых персональный состав АН БССР пополнился 16 членами-корреспондентами (С. Х. Агурский — историк, А. И. Александрович — поэт, прозаик, Я. А. Бронштейн — литературовед и литературный критик, Ю. А. Вейс — ученый в области машиноведения, Т. Н. Годнев — биохимик и физиолог растений, Н. Ф. Ермоленко — химик, А. М. Жирмунский — геолог, А. И. Кайгородов — климатолог и геофизик, Б. К. Климов — химик, М. Т. Лыньков — писатель и литературовед, Д. А. Марков — невролог и нейрофизиолог, С. П. Мельник — ботаник, лесовод, Н. А. Прилежаев — химик-органик, А. Я. Прокопчук — дерматовенеролог, И. Д. Харик — поэт, Б. М. Шпенцер — химик-технолог) [5, 8].

Было также принято решение укрепить кафедру иностранных языков квалифицированными преподавателями английского языка и учитывать знание иностранных языков работниками академии при решении вопросов оценки их научной квалификации и установления заработной платы.

Активными темпами развернулось строительство главного корпуса Академии наук. Для этой цели благодаря усилиям И. З. Сурты было выделено 4,5 млн руб. вместо запланированных 1,8 млн [1].

В 1935—1937 гг. И. З. Сурта избран членом Центрального исполнительного комитета (ЦИК) БССР, членом Президиума ЦИК БССР, членом ЦК КП(б)Б, кандидатом в члены Бюро ЦК КП(б)Б и членом Бюро ЦК КП(б)Б.

Во время нахождения И. З. Сурты на посту президента АН БССР против ученых академии были развернуты массовые репрессии. В июле — августе 1937 г. в НКВД БССР на него поступила серия доносов от врачей и работников АН БССР. Так, например, 8 августа 1937 г. группа врачей клинического городка в Минске направила в ЦК КП(б) и на имя наркома внутренних дел Б. Д. Бермана письмо, в котором сообщалось о «вредительской» деятельности И. З. Сурты в должности наркома здравоохранения, выражавшейся в неправильном развертывании лечебной сети, чтении лекций по

диалектическому материализму только аспирантам, в то время как студенты оставались политически неподготовленными людьми и др. [1].

27 августа 1937 г. И. З. Сурта был арестован по обвинению в антисоветской деятельности, подготовке террористических актов против Народного комиссара обороны СССР К. Е. Ворошилова и «вредительстве в отрасли здравоохранения». Под жестокими пытками признал себя виновным. 19 декабря 1937 г. Военной коллегией Верховного Суда СССР приговорен к высшей мере наказания. Расстрелян 20 декабря 1937 г. Трагическая судьба постигла и супругу И. З. Сурты, которая была арестована в марте 1938 г. и выслана в Темлаг (Темниковский исправительно-трудовой лагерь), где умерла в январе 1939 г. Их 9-летнего сына Феликса взяла на воспитание одна из сестер И. З. Сурты [1, 3, 9].

Реабилитирован Иван Захарович 28 апреля 1956 г. При пересмотре дела правоохранительные органы запросили в Министерстве здравоохранения БССР материалы с целью выяснения реальной деятельности Наркомздрава в 1933—1936 гг. В ответе заместителя Министра здравоохранения Д. П. Беляцкого было обосновано, что «вредительские» действия в работе И. З. Сурты и аппарата Наркомздрава отсутствовали [2].

Таким образом, в 44 года трагически оборвалась жизнь преданного своей стране и своему делу, достойного гражданина Беларуси Ивана Захаровича Сурты, который мог бы еще много пользы принести своему Отечеству — белорусскому обществу и государству.

Контактная информация:

Семененя Игорь Николаевич — профессор кафедры нормальной физиологии.

Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, уч. корп. 5, 220116, г. Минск. Моб. тел. +375 29 684-25-97.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. И. Н., П. В. А.

Сбор и обработка материала: С. И. Н., П. В. А.

Написание текста: С. И. Н., П. В. А.

Редактирование: С. И. Н., П. В. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сурта Иван Захарович (1893—1937), педагог, государственный деятель, академик АН БССР. Available at: <https://hotlib.by/old/pdf/surta.pdf>. (accessed 11 February 2023).
2. Новицкий В. И., Абраменко М. Е. Человек своего времени. *Вестник МДУ имени А. А. Куляшова*. 2009; 1 (32): 26—32.
3. Такоева И. Т. Гомельская губерния: Как все началось. *Неизвестные страницы*. Гомель: Редакция газеты «Гомельская правда»; 2014. 288 с.
4. Корнилович Э. А. Беларусь: созвездие политических имен: историко-биографический справочник. Минск; 2009. 408 с.
5. Ахремчик Р. Президенты НАН Беларуси: история Академии наук в лицах. *Наука и инновации*. 2014; 2 (132): 4—8.
6. Хронологический указатель научных трудов И. З. Сурты. Available at: <http://library.basnet.by/html/csl/352/4.htm> (accessed 12 March 2023).
7. Пантюк И. В. Министры здравоохранения Беларуси: 1919—2011 гг. *Современная стоматология*. 2012; 1: 78—83.
8. Гапоненко О. А., Гурьянова И. В., Малашонок А. С., Токарев Н. В. Национальная академия наук Беларуси: Персональный состав, 1928—2008. Минск: Белорус. наука; 2008. 376 с.
9. Токарев Н. В. Возвращенные имена: Сотрудники АН Беларуси, пострадавшие в период сталинских репрессий. Минск: Наука і тэхніка; 1992. 120 с.

REFERENCES

1. Surta Ivan Zakharovich (1893—1937), teacher, statesman, academician of the Academy of Sciences of the BSSR. Available at: <https://hotlib.by/old/pdf/surta.pdf>. (accessed 11 February 2023). [(in Russian)]
2. Novickij V. I., Abramenko M. E. A man of his time. *Vesnik MDU imya A. A. Kulyashova*. 2009; 1 (32): 26—32. [(in Russian)]
3. Takoeva I. T. Gomel Province: How it all started. *Unknown pages. Gomel': Redakciya gazety «Gomel'skaya pravda»*; 2014. 288 s. [(in Russian)]
4. Kornilovich E. A. Belarus: constellation of political names: a historical and biographical reference. *Minsk*; 2009. 408 s. [(in Russian)]
5. Ahremchik R. Presidents of the National Academy of Sciences of Belarus: the History of the Academy of Sciences in Person. *Nauka i innovacii*. 2014; 2 (132): 4—8. [(in Russian)]
6. Chronological index of scientific works of I. Z. Surta. Available at: <http://library.basnet.by/html/csl/352/4.htm> (accessed 12 March 2023). [(in Russian)]
7. Pantjuk I. V. Ministers of Health of Belarus: 1919—2011. *Sovremennaya stomatologiya*. 2012; 1: 78—83. [(in Russian)]
8. Gaponenko O. A., Gur'yanova I. V., Malashonok A. S., Tokarev N. V. National Academy of Sciences of Belarus: Personnel, 1928-2008. *Minsk: Belorus. nauka*; 2008. 376 s. [(in Russian)]
9. Tokarev N. V. Returned names: Employees of the Belarusian Academy of Sciences who suffered during Stalin's repressions. *Minsk: Navuka i tekhnika*; 1992. 120 s. [(in Russian)]

Поступила 21.06.2023.

Принята к печати 27.10.2023.

Е. В. НИКОЛАЕВА

СЛЕД ПРОЖИТОЙ ЖИЗНИ (к 100-летию со дня рождения В. Д. ЛАПИЦКОГО)

РНПЦ детской хирургии, Минск, Беларусь

Кратко описан жизненный и профессиональный путь известного детского хирурга В. Д. Лапицкого, одного из основателей службы детской хирургии в Республике Беларусь.

Ключевые слова: детский хирург В. Д. Лапицкий, история детской хирургии.

The life and professional path of the famous pediatric surgeon V. D. Lapitsky, one of the founders of the pediatric surgery service in Belarus, is briefly described.

Key words: pediatric surgeon V. D. Lapitsky, history of pediatric surgery.

HEALTHCARE. 2023; 12: 71—74.

TRACE OF LIFE LIVED (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH OF V. D. LAPITSKY)

E. V. Nikolaeva

Начну с того, что я помню дедушку как доброго, великодушного, отзывчивого, очень умного и интеллигентного человека. В его доме, с образцовым порядком, было огромное количество книг, в том числе по медицине, а на стенах висели картины, его собственные. Он писал пейзажи летние, зимние, это было его хобби. Рисовал картины масляными красками, иногда акварелью. Учил меня основным техникам рисования, раскрывал секреты и показывал ошибки. До сих пор помню множество кисточек, которые я с трепетом перебирала, и резкий запах тюбиков с масляной краской в его портативе.* На его картинах узнавались уголки родной Витебщины, необыкновенно красивой природы с множеством озер и лесов, где он родился и вырос.

Дедушка родился 31 декабря 1923 г. в пос. Кубличи, Ушачского района, Витебской области. Его отец был фельдшером, мать — фармацевтом. Трудолюбивые родители с детства воспитывали в нем и его младшей сестре уважение к людям и прививали любовь к медицинскому делу. В 1941 г. Василий Данилович закончил среднюю школу в Дисне, Витебской области. Началась война и дедушка, вчерашний школьник, не раз рискуя своей жизнью, вместе со своим отцом помогал партизанам. В 1944 г. Василия Даниловича призвали в действующую армию в качестве рядового, потом он командовал отделением в составе



Рис. 1. В. Д. Лапицкий (1944 г.)

770 отдельной роты и затем 414 отдельным батальоном связи. Дошел до самого Берлина и вернулся цел и невредим. Когда дедушка рассказывал о войне мне и моему брату, мы были тогда еще детьми, он никогда не говорил, как было тяжело, а рассказывал интересные или забавные моменты. Я помню один из его рассказов, когда после Победы его рота возвращалась домой через брошенные немецкие города, они оказались возле шоколадной

*Портатив — деревянный прямоугольный невысокий ящик с крышкой и треногой для хранения кистей, красок и палитры, может служить в качестве мольберта.

фабрики. На фабрике никого не было, стены были полуразрушены и стояли ванны с застывшим шоколадом. Бойцы его роты, вырезая куски шоколада штыками винтовок, сначала наелись досыта, а потом битком набили свои вещевые мешки шоколадом и пошли дальше. Стоял теплый май. В дороге шоколад начал таять, и вся рота оказалась в шоколаде. Найдя речку, им пришлось отмываться и отстирывать гимнастерки от лакомства. По дороге домой с бойцами его роты происходили и другие приключения, но, приехав в Минск, дедушка на вокзале увидел голодных детей, которые подошли к нему и попросили: «дяденька, дай покушать...». На этом моменте дедушка замолчал, и я увидела, как слезы стояли в его глазах, и тогда я поняла, прочувствовала всю боль, всю глубину этой боли, всю тяжесть войны. В 1948 г. дедушка демобилизовался. В выборе профессии сомнений не было. Василий Данилович поступил в медицинский институт в Минске и в 1954 г. закончил его с отличием. В послевоенные годы в студенческой аудитории встречались такие же, как и он, вчерашние солдаты. В выцветших гимнастерках они заметно выделялись среди своих однокурсников не только серьезностью опаленных войной лиц, но и особенным ответственным отношением к делу. Они последними покидали читальные залы и первыми появлялись в аудиториях и лабораториях. Им не терпелось осуществить свои мечты, зародившиеся и выношенные в минуты затишья на передовой. Хотелось наверстать безжалостно отнятое войной время. Уже с IV курса Василий Данилович приобщился к хирургии, активно участвовал в работе студенческого научного кружка. В 1954 г. после окончания института он остался на кафедре госпитальной хирургии. Дедушка говорил, что ему повезло с учителями. Это были И. М. Стельмашонок и С. Л. Либов. Иван Моисеевич Стельмашонок — опытный клиницист и прекрасный педагог, высоко ценил в людях справедливость и искренность. Сергей Львович Либов отличался высокой эрудицией, тонким знанием дела и тактичностью.

В 1956 г. после окончания клинической ординатуры и прохождения специализации в клинике детской хирургии профессора С. Д. Терновского в Москве, Василия Даниловича назначили заведующим отделением детской хирургии в составе 1-й клинической больницы г. Минска.

Такое отделение создавалось впервые. Это было новое и очень ответственное дело, ведь речь шла о здоровье детей — будущем поколения. Дедушка всегда полностью отдавал себя работе, буквально погружаясь в нее. При его участии организована единая система оказания хирургической помощи детям.

Василию Даниловичу, проявившему прекрасные организаторские способности, умение и желание работать в новой области в 1965 г. поручили организовать и возглавить отделение детской хирургии при 5-й Минской городской клинической больнице, а через несколько лет он принимал активное участие в создании Центра детской хирургии (ЦДХ) на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска.

«Профессия детского хирурга, — говорил Василий Данилович, — особенная, не каждому по плечу. Прежде всего нужны беззаветная любовь к детям, чувство сопереживания своим маленьким пациентами и их родителями. Врачу этой специальности необходимы безупречное владение хирургической техникой, скрупулезность в работе и умение быстро принимать ответственные решения. Хирург должен быть предельно выдержанным, собранным и доброжелательным, постоянно развиваться и следить за тенденциями и достижениями медицинской науки. От каждого, кто посвятил себя детской хирургии, требуется полная отдача сил. Для детского хирурга не существует понятия «рабочий день», он может заканчиваться глубокой ночью и потребует работы в выходной. Это бывает тогда, когда жизнь человека зависит от его знаний, умения и усердия. Работа детского хирурга не ограничивается рамками клиники или операционной.



Рис. 2. В. Д. Лапицкий со своими коллегами (1955 г.)

А главное — постоянно совершенствовать свое хирургическое мастерство и одновременно учить тех, с кем предстояло работать, готовить молодых специалистов».

Из дедушкиных рассказов о работе я помню, как ему пришлось в новогоднюю ночь оперировать ребенка с острым аппендицитом — медлить нельзя, каждая минута на счету, а руки после бокала шампанского не слушаются, и тогда дедушка сказал: «Я собрал всю свою волю в кулак, сжал скальпель и твердой рукой провел операцию». В этих словах была огромная ответственность, преданность и любовь к своей профессии. Спасенные пациенты, спасенные жизни продолжают жить в их детях. Огромное количество открыток на Новый год и 23 февраля на журнальном столике я видела каждый год, когда приходила к нему в гости. На мой вопрос: «Можно я почитаю?» — дедушка всегда отвечал: «Конечно!». И в ярких открытках я читала слова бесконечной благодарности и признательности от родителей прооперированных детей из всех уголков страны. Открытки от его курсантов, которые также выражали благодарность и с теплотой вспоминали лекции и практические занятия, которые проводил дедушка. Он и меня учил бинтовать, накладывать швы, мы штопали новогоднюю курицу... Однажды к нему на прием из деревни пришли мама с ребенком и на дедушкин вопрос: «Так, что с дитем?». Она ответила: «А хто яго ведае... вынятуе и дрышча!». Я рассмеялась, но симптомы аппендицита запомнила навсегда, и вовремя распознала их у своего двухлетнего сына, которого прооперировали в родном ЦДХ. Хочу сказать, что у дедушки было прекрасное чувство юмора и умение найти подход к каждому, говорить с человеком на понятном ему языке, будь то маленький ребенок или коллега.

Как настоящий педагог, наставник, Василий Данилович щедро делился своими знаниями и передавал свой опыт молодым хирургам, учил всему, что умел сам. Ученики моего дедушки вспоминают его как человека открытого, желающего передать свой опыт, поделиться знаниями, обсудить и разобрать «по косточкам» каждый непонятный «случай», он никогда не давил авторитетом, общался на равных и всегда прислушивался к мнению другого человека. А еще дедушка был заядлым рыболовом и грибником. Мы часто ездили в грибы под Хатынь. Он показывал, как искать грибы, как отличить съедоб-



Рис. 3. В. Д. Лапицкий (1960 г.)

ный от ядовитого. Мы ходили парами, я всегда ходила с дедушкой. Помню тот влажный, горьковатый осенний воздух в лесу и как мне нравилось им дышать. После сбора грибов, мы садились на расстеленную плащ-палатку и перекусывали, пили чай из термосов — это было так душевно, так хорошо и приятно.

Высококвалифицированный врач-хирург и педагог В. Д. Лапицкий более 20 лет совмещал работу в качестве доцента кафедры детской хирургии Белорусского института усовершенствования врачей, читал лекции и проводил практические занятия для врачей нашей республики и других стран бывшего СССР. Эрудированному, находящемуся в постоянном поиске врачу ему всегда было о чем рассказать своим слушателям. Лекции В. Д. Лапицкого за многие годы его педагогической практики прослушали сотни врачей. Многих детских хирургов нашей республики можно считать учениками Василия Даниловича. В свое время у него учились В. А. Катько и А. Н. Никифоров, в будущем — доктора медицинских наук, профессора, Н. К. Дерюго, А. А. Сорока, Г. И. Закревский, ставшие впоследствии кандидатами медицинских наук, также возглавлявшие детские хирургические отделения М. М. Еловой (Могилев), Л. Ф. Шейкин (Витебск), В. А. Беляй (Гомель),

Л. К. Абушкевич (Минская областная больница), М. К. Ступешков (Молодечно), В. Р. Пилипенко (Бобруйск) и др. В 1963 г. Василий Данилович защитил кандидатскую диссертацию. В 1968 г. получил звание доцента. С 1964 по 1990 г. выполнял обязанности главного внештатного детского хирурга Министерства здравоохранения БССР. Разработал план по дальнейшему развитию детской хирургической службы в республике, подготовке высококвалифицированных кадров и укреплению материальной базы.

По его инициативе открылись детские хирургические стационары в Бобруйске, Молодечно, Мозыре, Пинске, Полоцке, Солигорске и других городах. К середине 90-х годов XX в. в Республике Беларусь была создана стройная служба хирургической помощи детям. Функционируют 6 областных и 6 межрайонных детских хирургических стационаров в городах: Молодечно, Бобруйске, Лиде, Мозыре, Орше и Пинске. Областные отделения и Центр детский хирургический в Минске являются базами кафедр детской хирургии. В. Д. Лапицкий был членом республиканского общества хирургов, совета наставников Белорусского института усовершенствования врачей.

Василий Данилович являлся соавтором более 60 научных работ, посвященных детской хирургии, каждая из которых была результатом его многолетних клинических наблюдений, в том числе монографии «Химические ожоги пищевода у детей» и других.

С 1991 по 2000 г. В. Д. Лапицкий работал в должности консультанта приемного отделения ЦДХ.

В годы Великой Отечественной войны награжден орденом Отечественной войны



Рис. 4. В. Д. Лапицкий со своими пациентами (1986 г.)

II степени и 6 медалями, в том числе: «За взятие Варшавы», «За взятие Кенигсберга», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.». В мирное время был награжден медалью Н. И. Пирогова «За заслуги в гуманной деятельности». Удостоен Почетной грамоты Верховного Совета БССР и Министерства здравоохранения БССР.

Василий Данилович Лапицкий — пример целеустремленного, самоотверженного и преданного любимому делу человека, посвятившего всю свою жизнь становлению и развитию детской хирургии.

Контактная информация:

Николаева Екатерина Владимировна — научный сотрудник лаборатории детской хирургии.
РНПЦ детской хирургии.
Пр. Независимости, 64, 220013, Минск.
Сл. тел. +375 17 379-67-42.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 26.05.2023.

Принята к печати 29.09.2023.



А.-М. В. ЕРОФЕЕВА, С. Н. РЯБЦЕВА, А. Ю. МОЛЧАНОВА

РЕПАРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДУЛЯЦИИ КАННАБИНОИДНЫХ CB_2 -РЕЦЕПТОРОВ В МОДЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить характер морфологических изменений дистального сегмента седалищного нерва при модуляции CB_2 -каннабиноидных рецепторов мезенхимальных стволовых клеток в модели периферической нейропатии.

Материал и методы. Периферическую нейропатию у крыс линии Wistar моделировали путем иссечения участка седалищного нерва. На 7-е сутки эксперимента в место повреждения нерва вводили мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани крыс в дозе 110^6 клеток/кг без дополнительных воздействий, при предварительном инкубировании с агонистом CB_2 -рецепторов AM1241 либо селективным антагонистом AM630. На 21-е и 90-е сутки эксперимента проведена гистологическая оценка дистального сегмента седалищного нерва.

Результаты. Установлено, что активация CB_2 -рецепторов селективным агонистом AM1241 при локальном введении в мягкие ткани области повреждения седалищного нерва, а также на мембранах мезенхимальных стволовых клеток сопровождалась снижением количества поврежденных нервных волокон и пролиферацией шванновских клеток в дистальном сегменте седалищного нерва к 90-м суткам эксперимента. Ингибирование CB_2 -рецепторов селективным антагонистом AM630 характеризовалось подавлением репаративного эффекта мезенхимальных стволовых клеток.

Заключение. Полученные данные указывают на роль CB_2 -каннабиноидных рецепторов в реализации регенераторных эффектов мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, каннабиноидные рецепторы, периферическая нейропатия, седалищный нерв.

Objective. To study morphological changes in the distal segment of the sciatic nerve upon modulation of cannabinoid CB_2 receptors of mesenchymal stem cells in peripheral neuropathy model.

Materials and methods. Peripheral neuropathy was modeled by excision of a section of the sciatic nerve in Wistar rats. On the 7th day of the experiment, mesenchymal stem cells derived from the rat's adipose tissue were injected into the site of nerve injury at a dose of 110^6 cells/kg with no additional impacts, with preliminary incubation with the CB_2 receptor agonist AM1241 or the selective antagonist AM630. On the 21st and 90th days of the experiment, a histological assessment of the distal segment of the sciatic nerve was performed.

Results. It was found that activation of CB_2 -receptors by the selective agonist AM1241 in the soft tissues of the area of sciatic nerve injury, as well as on mesenchymal stem cell's membranes, was accompanied by a decrease in the number of damaged nerve fibers and proliferation of Schwann cells in the distal segment of sciatic nerve by the 90th day of the experiment. Inhibition of CB_2 -receptors by a selective AM630 antagonist was characterized by suppression of the reparative effect of mesenchymal stem cells.

Conclusion. The data obtained indicate the role of cannabinoid CB_2 receptors in the implementation of the regenerative effects of mesenchymal stem cells.

Key words: mesenchymal stem cells, cannabinoid receptors, peripheral neuropathy, sciatic nerve.

HEALTHCARE. 2023; 12: 75—80.

THE REPARATIVE EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELLS DURING MODULATION OF CANNABINOID CB_2 -RECEPTORS IN A MODEL OF PERIPHERAL NEUROPATHY

A.-M. V. Yerofeyeva, S. N. Rjabceva, A. Y. Molchanova

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани в настоящее время рассматривается в качестве эффективного способа терапии периферической нейропатии различного происхождения, которая развивается у 7—20 % населения [1—2]. Основной те-

рапевтический эффект обусловлен иммуномодулирующими и нейропротекторными свойствами МСК, эффективность которых показана в экспериментальных исследованиях [3, 4—6]. Механизмы репаративного действия МСК до сих пор активно изучаются. Каннабиноидные

СВ₂-рецепторы участвуют в поддержании выживаемости и метаболической активности МСК, а в периферических тканях осуществляют подавление нейропатического болевого синдрома [7, 8]. Возможную роль данных рецепторов в репаративном действии МСК при трансплантации в область поврежденного периферического нерва предстоит изучить.

Цель исследования — оценить характер морфологических изменений дистального сегмента седалищного нерва (ДССН) задней лапы крыс при фармакологической активации/блокаде каннабиноидных рецепторов СВ₂ после трансплантации МСК в область повреждения нерва в модели периферической нейропатии.

Материал и методы

У 65 крыс-самцов линии Wistar с исходной массой 180—200 г осуществлено моделирование периферической нейропатии (НП) путем иссечения участка седалищного нерва размером 0,5 см выше trifurкации левой задней конечности. Хирургическое вмешательство проводили под общим наркозом (тиопентал натрия (Синтез, РФ), 20 мг/кг, внутривенно) с дополнительной инфильтрационной анестезией (1 % раствор лидокаина гидрохлорида (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь), 50 мкл, внутримышечно). Операционную рану ушивали шовным материалом Сургикрол 5/0 (Футберг, Беларусь). Все манипуляции с опытными животными проведены с соблюдением принципов биоэтики, протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси. Животные были разделены на 7 групп:

- 1) крысы с НП без лечения (n=10);
- 2) крысы с НП, которым вводили МСК внутримышечно в область повреждения седалищного нерва (НП+МСК) (n=10);
- 3) крысы с НП, которым вводили МСК через 15 мин после инъекции в область повреждения седалищного нерва агониста СВ₂-рецепторов AM1241 в дозе 1 мг/кг (НП+AM1241+МСК) (n=10);
- 4) крысы с НП, которым вводили МСК, преинкубированные с AM1241 в концентрации 2 мМ за 24 ч до трансплантации (НП+преAM1241-МСК) (n=10);
- 5) крысы с НП, которым вводили МСК через 15 мин после инъекции в область повреждения седалищного нерва антагониста СВ₂-рецепторов AM630 в дозе 100 мкг/кг (НП+AM630+МСК) (n=10);

6) крысы с НП, которым вводили МСК, преинкубированные с AM630 в концентрации 2 мМ за 24 ч до трансплантации (НП+преAM630-МСК) (n=10);

7) интактные животные (n=5).

В 5 экспериментальных группах трансплантацию МСК проводили на 7-е сутки после моделирования НП внутримышечно в мягкие ткани задней лапы в зоне перерезки седалищного нерва в дозе 110⁶ клеток/кг массы тела крыс. Выделение МСК из жировой ткани крыс, а также их культивирование проводили на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. На 21-е и 90-е сутки исследования в каждой экспериментальной группе животных (в количестве 5 особей) подвергали эвтаназии (тиопентал натрия, 200 мг/кг, внутривенно), после чего осуществляли забор ДССН (l=10 мм) для гистологического исследования. Отдельно однократно проведен забор материала у интактных крыс, поскольку на них не оказывали никакого воздействия. Из каждого фрагмента нерва изготавливали по 5 серийных срезов толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Просмотр и оцифровку полученных препаратов осуществляли на световом микроскопе Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) при увеличении 400. На поперечных срезах седалищного нерва подсчитывали содержание нормальных и поврежденных нервных волокон, а также количество шванновских клеток (ШК) на 100 нервных волокон [9]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA версии 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде Me [25; 75] %, где Me — медиана, в квадратных скобках указаны значения нижнего и верхнего квартилей. Различия между группами определяли с помощью критерия Краскелла — Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями.

Результаты и обсуждение

При анализе гистоструктуры ДССН дифференцировали нормальные и поврежденные миелинизированные нервные волокна. Нормальные нервные волокна в основном представлены четко окрашенными осевыми цилиндрами, вокруг которых определялась равномерно окрашенная миелиновая оболочка с четкими границами (рис. 1, а).

В поврежденных нервных волокнах наблюдали миелиновую оболочку с признаками вакуолярной дистрофии и размытием границ либо полным ее разрушением, отмечали смещение осевого цилиндра к периферии либо его отсутствие (рис. 1, б).

На 21-е сутки эксперимента в группе НП без лечения доля поврежденных нервных волокон

в ДССН составила 87 [86; 87,5] % (рис. 2, а). Количество ШК было 6 [6; 6] клеток на 100 нервных волокон (рис. 3, а).

В группе НП+МСК отмечены снижение доли дистрофически измененных нервных волокон (14 [13; 16] %; см. рис. 2, а) в ДССН по сравнению с группой НП без лечения ($p=0,002$) и более выраженная пролиферация ШК (13,5 [12,25; 13,87]

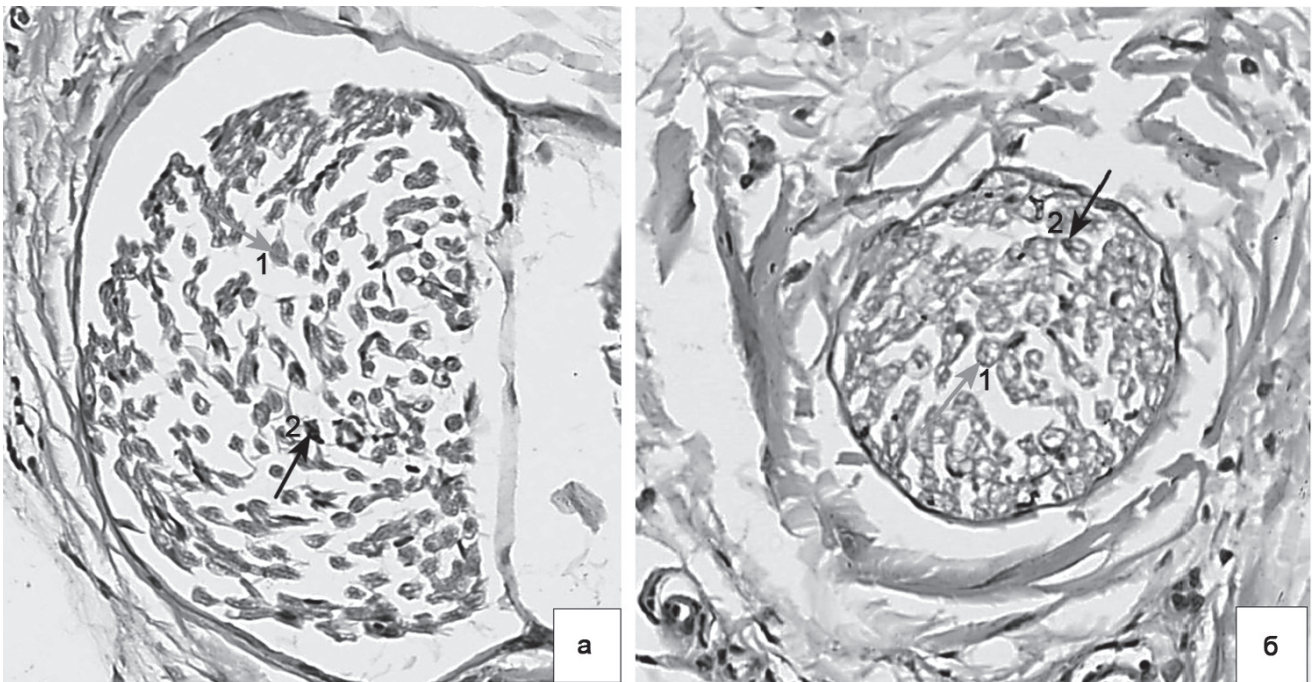


Рис. 1. Гистологическое строение дистальной части седалищного нерва: а — у интактных животных; б — у животных экспериментальной группы НП без лечения (1 — нервные волокна, 2 — шванновские клетки). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

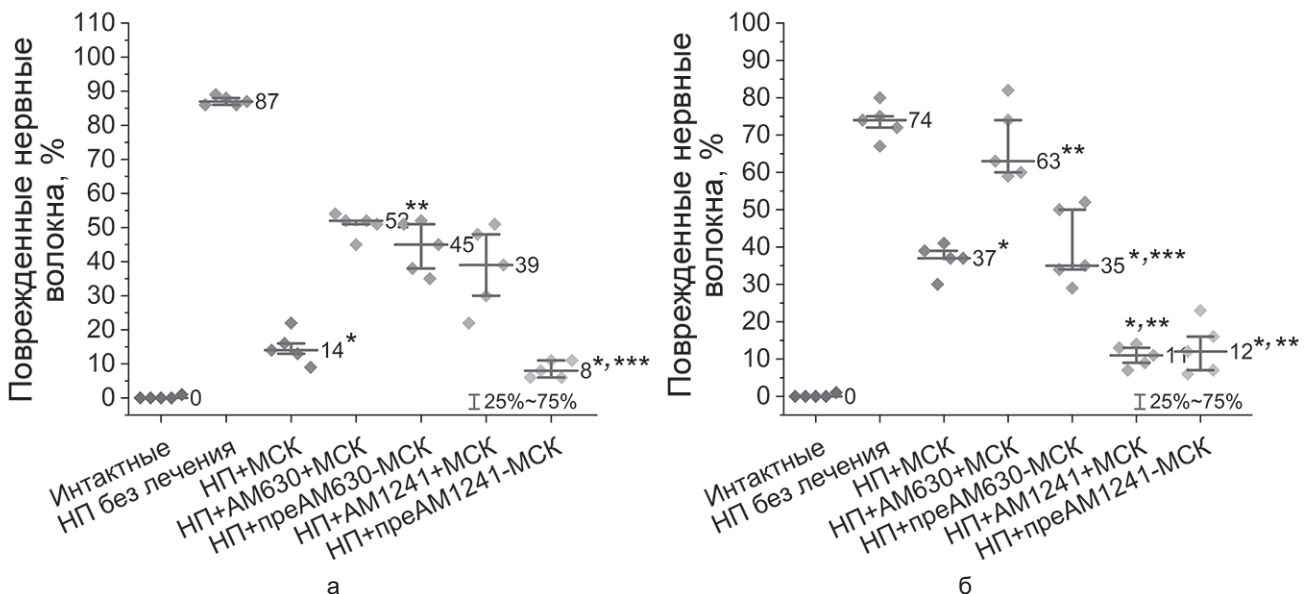


Рис. 2. Процентное содержание поврежденных нервных волокон ДССН крыс при трансплантации МСК и фармакологической модуляции CB_2 -рецепторов на 21-е сутки (а) и 90-е сутки (б) исследования; * $p<0,05$ к НП без лечения, ** $p<0,05$ к группе НП+МСК; *** $p<0,05$ по сравнению с локальным введением агониста/антагониста CB_2 -рецепторов (критерий Краскелла — Уоллиса)

клеток на 100 нервных волокон) относительно группы НП без лечения ($p=0,040$; рис. 3, а).

После локального введения агониста SV_2 -рецепторов AM1241 и трансплантации МСК на 21-е сутки эксперимента не наблюдали статистически значимых изменений содержания измененных нервных волокон (45 [38; 51] %; см. рис. 2, а) в ДССН как по сравнению с группой НП без лечения ($p=0,402$), так и по сравнению с группой НП+МСК ($p=0,305$). Вместе с тем, отмечено увеличение количества ШК (до 17,5 [15; 19] клеток на 100 нервных волокон) по сравнению с группой НП без лечения ($p=0,009$), но без достоверных различий с группой НП+МСК ($p=0,133$; см. рис. 3, а). После трансплантации преинкубированных с агонистом AM1241 МСК в дистальном сегменте седалищного нерва выявлено 8 [6; 8] % дистрофически измененных нервных волокон ($p=0,004$ по сравнению с НП без лечения, см. рис. 2, а) и отмечено более высокое число ШК (31 [26; 31] клеток на 100 нервных волокон) по сравнению с группой НП без лечения ($p=0,002$) и группой НП+МСК ($p=0,009$; см. рис. 3, а).

После локального введения антагониста SV_2 -рецепторов AM630 и трансплантации МСК на 21-е сутки исследования установлено увеличение доли поврежденных нервных волокон (до 52 [51; 52] %, $p=0,004$, см. рис. 2, а), относительно группы НП+МСК, без статистически значимых различий по сравнению с группой НП без

лечения ($p=0,326$). Количество ШК в данной группе составляло 12 [11; 12] клеток на 100 нервных волокон и не отличалось статистически значимо от групп НП без лечения ($p=0,09$) и группы НП+МСК ($p=0,99$; см. рис. 3, а). Вместе с тем, трансплантация преинкубированных с антагонистом AM630 МСК приводила к выраженной пролиферации ШК (до 16 [11; 19] клеток на 100 нервных волокон) по сравнению с группой НП без лечения ($p=0,024$), аналогично как в группе НП+МСК (см. рис. 3, а). При этом доля поврежденных волокон в ДССН в группе пре-AM630-МСК составила 45 [38; 51] % ($p=0,326$ по сравнению с НП без лечения; $p=0,176$ по сравнению с НП+МСК).

К 90-м суткам исследования в ДССН в группе животных НП без лечения выявлено 74 [72; 74] % поврежденных нервных волокон и 13 [11; 14] ШК на 100 нервных волокон (см. рис. 3, б).

После трансплантации МСК количество поврежденных нервных волокон в ДССН было значительно ниже таковых при НП без лечения (37 [37; 39] %; $p=0,001$). Количество ШК в данной группе составляло 16 [15; 16] клеток на 100 нервных волокон ($p=0,326$ к группе НП без лечения, см. рис. 3, б).

После локального введения агониста SV_2 -рецепторов AM1241 и трансплантации МСК в ДССН было выявлено 11 [8,5; 11,5] % поврежденных нервных волокон ($p=0,002$ по сравнению с НП без лечения, см. рис. 2, б). При этом

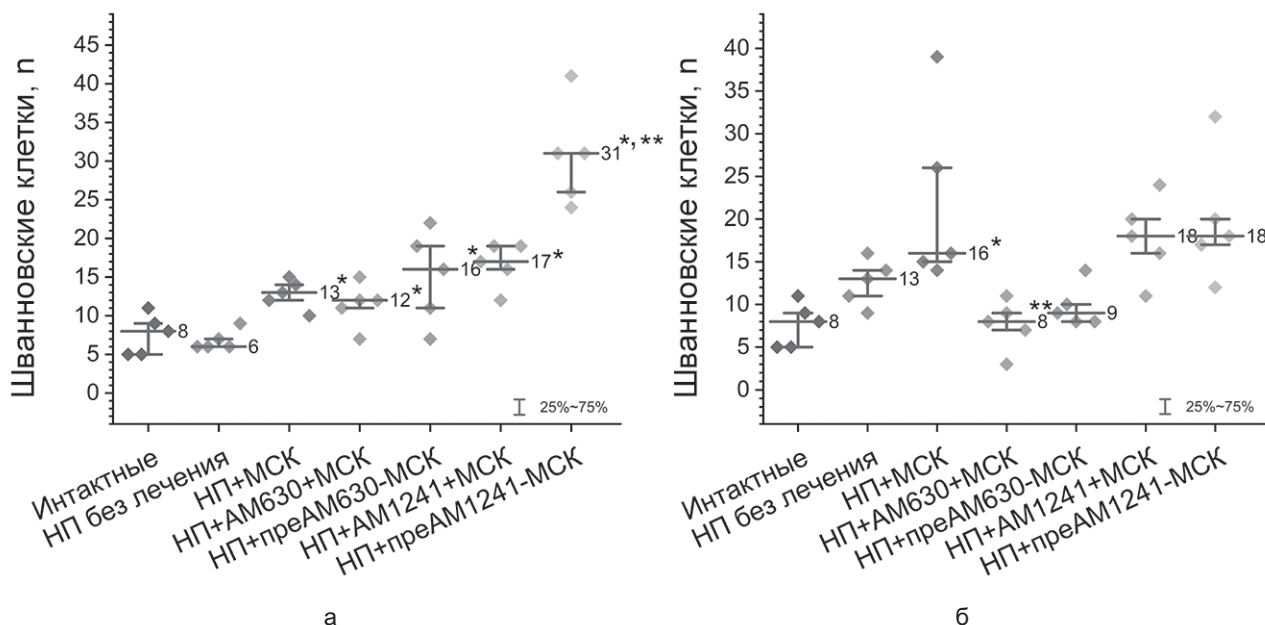


Рис. 3. Содержание шванновских клеток ДССН крысы при трансплантации МСК и фармакологической модуляции SV_2 -рецепторов на 21-е сутки (а) и 90-е сутки (б) исследования; * $p<0,05$ к НП без лечения, ** $p<0,05$ к группе НП+МСК (критерий Краскелла — Уоллиса)

количество ШК (18 [14,75; 21] %) не отличалось статистически значимо как от группы НП без лечения ($p=0,396$), так и от группы НП+МСК ($p=0,135$). После трансплантации преАМ1241-МСК отмечали низкое содержание поврежденных нервных волокон (12 [7; 12] %; $p=0,001$ по сравнению с НП без лечения, см. рис. 2, б). Количество ШК составило 18 [17; 20] клеток на 100 нервных волокон и не отличалось статистически значимо от групп сравнения ($p=0,121$ по сравнению с группой НП без лечения; $p=0,143$ по сравнению с группой НП+МСК, см. рис. 3, б).

После локального введения антагониста CB_2 -рецепторов АМ630 и трансплантации МСК наблюдали повышение содержания поврежденных нервных волокон (63 [60; 74] %) по сравнению с НП+МСК ($p=0,036$). При этом отмечено снижение количества ШК до 8 [7; 8] клеток на 100 нервных волокон по сравнению с группой НП+МСК ($p=0,004$; см. рис. 3, б). Трансплантация преинкубированных с антагонистом (АМ630) МСК приводила к снижению числа поврежденных нервных волокон до 35 [32; 43,5] % по сравнению с НП без лечения ($p=0,042$; см. рис. 2, б). Вместе с тем количество ШК (9 [8,5; 11,5] клеток на 100 волокон) не отличалось статистически значимо от групп НП+МСК и НП без лечения к 90-м суткам эксперимента

Таким образом, фармакологическая блокада CB_2 -рецепторов при локальном введении антагониста в мягкие ткани задней лапы крыс приводила к подавлению репаративного эффекта МСК, что отражалось в сохранении преобладающей доли дистрофически измененных нервных волокон и в снижении пролиферативной активности ШК в дистальном сегменте седалищного нерва к 90-м суткам эксперимента. Блокада CB_2 -рецепторов на мембране МСК сопровождалась более поздним развитием репаративного действия стволовых клеток, что выражалось в снижении числа поврежденных нервных волокон не к 21-м суткам, а лишь к 90-м суткам исследования. Стимуляция CB_2 -рецепторов как при локальном введении в мягкие ткани, так и на мембранах МСК приводила к выраженной пролиферации шванновских клеток, а активация CB_2 -рецепторов на мембранах МСК ускоряла развитие их репаративного эффекта. Следовательно, полученные данные указывают на участие CB_2 -рецепторов на мембранах МСК в регуляции их паракрин-

ной секреции факторов роста и других биологически активных молекул, которые оказывают репаративный эффект при повреждении периферического нерва.

Контактная информация:

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна — младший научный сотрудник лаборатории биологического моделирования. Институт физиологии НАН Беларуси. Ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск. Сл. тел. +375 17 379-22-71.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Ю. М.
Сбор и обработка материала: А.-М. В. Е.
Статистическая обработка данных: А.-М. В. Е.
Написание текста: А.-М. В. Е.
Редактирование текста: С. Н. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev. Neurol. Paris*. 2019; 175 (1—2): 16—25.
2. Cavalli E., Mammana S., Nicoletti F. et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019; 33: 2058738419838383.
3. Zhou Y., Yamamoto Y., Xiao Z. et al. The Immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 1025.
4. Ерофеева А.-М. В., Молчанова А. Ю. Влияние трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс с экспериментальной периферической нейропатией. *Вестн. Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2022; 19 (4): 404—12.
5. Guo W., Chu Y. X., Imai S. et al. Further observations on the behavioral and neural effects of bone marrow stromal cells in rodent pain models. *Mol Pain*. 2016; 12: 1744806916658043.
6. Siniscalco D., Giordano C., Galderisi U. et al. Long-lasting effects of human mesenchymal stem cell systemic administration on pain-like behaviors, cellular, and biomolecular modifications in neuropathic mice. *Front. Integr. Neurosci.* 2011; 5 (79): 1—10.
7. Xie J., Xiao D., Xu Y. et al. Up-regulation of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pretreatment involving cannabinoid receptor CB2. *Oncotarget*. 2016; 7 (6): 6436—47.
8. Lin X., Xu Z., Carey L. et al. A peripheral CB2 cannabinoid receptor mechanism suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from a CB2 reporter mouse. *Pain*. 2022; 163 (5): 834—51.
9. Choi S., Choi H. J., Cheong Y. et al. Internal-specific morphological analysis of sciatic nerve fibers in a radiofrequency-induced animal neuropathic pain model. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73913.

REFERENCES

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev. Neurol. Paris*. 2019; 175 (1—2): 16—25.

2. Cavalli E., Mammana S., Nicoletti F. et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019; 33: 2058738419838383.

3. Zhou Y., Yamamoto Y., Xiao Z. et al. The Immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 1025.

4. Erofeeva A.-M. V., Molchanova A. Y. Impact of adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive reactions and gait parameters in rats with experimental peripheral neuropathy. *Vestsi Natsyynal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk.* 2022; 19 (4): 404—12. (in Russian)

5. Guo W., Chu Y. X., Imai S. et al. Further observations on the behavioral and neural effects of bone marrow stromal cells in rodent pain models. *Mol Pain.* 2016; 12: 1744806916658043.

6. Siniscalco D., Giordano C., Galderisi U. et al. Long-lasting effects of human mesenchymal stem cell systemic

administration on pain-like behaviors, cellular, and biomolecular modifications in neuropathic mice. *Front. Integr. Neurosci.* 2011; 5 (79): 1—10.

7. Xie J., Xiao D., Xu Y. et al. Up-regulation of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pretreatment involving cannabinoid receptor CB2. *Oncotarget.* 2016; 7 (6): 6436—47.

8. Lin X., Xu Z., Carey L. et al. A peripheral CB2 cannabinoid receptor mechanism suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from a CB2 reporter mouse. *Pain.* 2022; 163 (5): 834—51.

9. Choi S., Choi H. J., Cheong Y. et al. Internal-specific morphological analysis of sciatic nerve fibers in a radiofrequency-induced animal neuropathic pain model. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73913.

Поступила 08.09.2023.

Принята к печати 27.10.2023.



Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.12.2023. Тираж 891 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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