

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.133.33-02:616-003.821]-06:616-002]-036.1

DOI 10.17816/pmj35653-60

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АМИЛОИДНАЯ АНГИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВОСПАЛЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*А.А. Кулеш<sup>1,2\*</sup>, Н.Х. Горст<sup>1</sup>, В.Е. Дробаха<sup>1,2</sup>, Н.А. Кайлева<sup>1,2</sup>,  
А.Ю. Быкова<sup>1</sup>, В.В. Шестаков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

## CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ASSOCIATED WITH INFLAMMATION: CLINICAL OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

*A.A. Kulesh<sup>1,2\*</sup>, N.Kh. Gorst<sup>1</sup>, V.E. Drobakha<sup>1,2</sup>, N.A. Kaileva<sup>1,2</sup>, A.Yu. Bykova<sup>1</sup>, V.V. Shestakov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 4, Perm, Russian Federation

Церебральная амилоидная ангиопатия, ассоциированная с воспалением (САА-I), – редкий синдром, описанный сравнительно недавно. Течение заболевания вариабельно – от условно асимптомных, крайне редко диагностируемых форм до тяжелых летальных случаев с внутримозговыми кровоизлияниями и отеком мозга. Основными клиническими симптомами САА-I являются когнитивные нарушения, судороги, головная боль, нарушения сознания, часто игнорируемые или неверно трактуемые. При этом проявления САА-I являются частью клинико-радиологического континуума, оказывая значимое влияние на течение других цереброваскулярных заболеваний.

Представлено описание клинического случая бессимптомной или доклинической формы САА-I, явившейся случайной находкой при магнитно-резонансной томографии. Анализ клинического случая и литературных данных демонстрирует трудности дифференциальной диагностики САА-I, ценность нейровизуализации у пациентов с когнитивными нарушениями, а также ставит вопрос о необходимости расширения существующих диагностических критериев САА-I.

**Ключевые слова.** Церебральная амилоидная ангиопатия, САА-I, когнитивные нарушения, церебральные микрокровоизлияния, диагностические критерии.

© Кулеш А.А., Горст Н.Х., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Быкова А.Ю., Шестаков В.В., 2018

тел. +7 (342) 160 41 18

e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

[Кулеш А.А. (\*контактолицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФДПО; Горст Н.Х. – студент VI курса; Дробаха В.Е. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, врач-рентгенолог кабинета МРТ; Кайлева Н.А. – врач-рентгенолог кабинета МРТ; Быкова А.Ю. – врач-невролог, соискатель кафедры неврологии ФДПО; Шестаков В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФДПО].

Cerebral amyloid angiopathy, associated with inflammation (CAA-I) is a rare syndrome, described rather long ago. The course of disease varies from conditionally asymptomatic, very seldom diagnosed forms to severe lethal cases with intracerebral bleedings and brain edema. The basic clinical symptoms of CAA-I are cognitive disorders, convulsions, headache, consciousness impairment, often ignored or wrong interpreted. Manifestations of CAA-I are a part of clinicoradiological continuum, significantly influencing the course of other cerebrovascular diseases. The paper presents description of a clinical case of symptom-free or preclinical form of CAA-I, incidentally detected while realizing magnetic resonance tomography. Analysis of this clinical case and literature data demonstrates difficulties of CAA-I differential diagnosis, value of neurovisualization in patients with cognitive disorders and accentuates the need of expanding the existing diagnostic criteria of CAA-I.

**Key words.** Cerebral amyloid angiopathy, CAA-I, cognitive defects, cerebral micro-hemorrhage, diagnostic criteria.

## ВВЕДЕНИЕ

Церебральная амилоидная ангиопатия, ассоциированная с воспалением (Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Inflammation, CAA-I), представляет собой относительно недавно описанный синдром обратимой энцефалопатии с отеком и воспалением, наблюдаемый у некоторых пациентов с САА [1]. Данный синдром известен и под другими названиями, в частности «амилоидная ангиопатия с гранулематозным ангиитом ЦНС», «церебральный амилоидный ангиит», «церебральная амилоидная воспалительная васкулопатия» и т.д.

Клиническая картина САА-I впервые была описана Eng и коллегами в 2004 г. Среди 42 патогистологически подтвержденных случаев САА в семи имелись признаки периваскулярного воспаления, в том числе наличие многоядерных гигантских клеток. У всех пациентов наблюдались быстро прогрессирующие когнитивные нарушения, судороги и головная боль (у четырех пациентов). У описанных пациентов по данным МРТ отмечались пятнистые или сливные области гиперинтенсивности на T2-ВИ вместе с церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК) (у 6 из 7 пациентов). У 5 из 7 пациентов обнаружен генотип APOEε4. Все пациенты получали кортикостероиды или другие имму-

носупрессанты, у 5 из 6 больных отмечен положительный эффект лечения [8].

Всего к настоящему моменту в литературе имеется описание более 200 патологически подтвержденных случаев САА-I. Средний возраст пациентов составляет 67 лет (от 42 до 87). Наиболее частыми симптомами являются: когнитивные нарушения (48 %); судороги (32 %); головная боль (32 %); спутанность и другие нарушения сознания (27 %); парезы (16 %); афазия (14 %) и нарушение зрения (13 %). Ключевым моментом диагностического поиска является нейровизуализация. На T2-взвешенных изображениях обнаруживают единичные или множественные участки гиперинтенсивности, а также геморрагические очаги; у части пациентов наблюдается накопление контраста мягкой мозговой оболочкой [6]. Определено примерно одинаковое вовлечение долей головного мозга в патологический процесс. У большинства больных поражены сразу несколько долей, что отличается от пациентов с САА и синдромом обратимой задней энцефалопатии, при которых преимущественно вовлекаются теменно-затылочные отделы головного мозга. Двустороннее поражение зафиксировано у 40 % пациентов. У 70 % наблюдалось накопление контраста и у 83 % – ЦМК [7]. Среди других параклинических симптомов описывают

повышение СОЭ (у 33 % пациентов), у 45 % больных – лейкоцитоз и у 71 % – повышение белка в ликворе [6].

Окончательный диагноз САА-I обязательно требует нейрпатологического подтверждения, поэтому для прижизненной диагностики необходимо проведение биопсии. Так как биопсия сопряжена со значительным риском осложнений, в 2016 г. Augiel с коллегами предложили неинвазивные критерии диагностики, валидизированные на когорте 17 пациентов с нейрпатологическим подтверждением диагноза. Данные критерии обладают 82%-ной чувствительностью и 97%-ной специфичностью [2] (таблица).

Патогенез САА-I изучен мало. Важное значение в развитии заболевания имеют аутоиммунные механизмы. Известно, что отложение амилоида в мозговых сосудах может вызвать преимущественно клеточный

воспалительный ответ. Развитием аутоиммунной реакции, вероятно, можно объяснить случаи возникновения менингоэнцефалита у некоторых пациентов, получавших вакцинацию или иммунизацию амилоидом [16], в основе которых лежало амилоидассоциированное воспаление или васкулит. Описанные случаи клинически и нейрпатологически соответствуют критериям САА-I. Также описано наличие антител к Аβ в ликворе у пациента с САА-I [18].

Прогноз заболевания вариабелен. Наблюдение за пациентами длительностью до 13 лет показывает, что у около половины из них заболевание протекает бессимптомно, а треть умирают [2]. По данным других авторов, 22 % больных выживают без остаточного дефицита, у 31 % пациентов наблюдается легкий неврологический дефицит, у 16 % – умеренная или выраженная инвалидность, 29 % умирают [7].

### Клинические критерии диагностики САА-I

Диагноз	Критерии
Вероятная САА-I	Возраст 40 лет или старше
	Наличие одного из следующих клинических симптомов или более: головная боль, снижение уровня сознания, поведенческие нарушения, или очаговый неврологический дефицит, или судороги; данные симптомы не связаны непосредственно с острым внутримозговым кровоизлиянием (ВМК)
	Моно- или мультифокальное поражение белого вещества головного мозга по МРТ (корково-подкоркового или глубокого), асимметричное (асимметрия не связана с ВМК), распространяется до подкоркового белого вещества
	Наличие одного из следующих корково-подкорковых геморрагических очагов или более: макрокровоизлияния, ЦМК или КПС
	Отсутствие опухолевой, инфекционной или другой причины
Возможная САА-I	Возраст 40 лет или старше
	Наличие одного из следующих клинических симптомов или более: головная боль, снижение уровня сознания, поведенческие нарушения или очаговый неврологический дефицит или судороги; данные симптомы не связаны непосредственно с острым ВМК
	Поражение белого вещества по МРТ, распространяющееся до подкоркового белого вещества
	Наличие одного из следующих корково-подкорковых геморрагических очагов или более: макрокровоизлияния, ЦМК или КПС
	Отсутствие опухолевой, инфекционной или другой причины

**Клинический случай.** Пациент С., 59 лет, переведен в неврологическое отделение из отделения сердечно-сосудистой хирургии, где проходил лечение по поводу тромбоэмболии плечевой, лучевой, локтевой артерий справа. Через 2 дня после хирургического вмешательства (эмболэктомия) утром при пробуждении С. почувствовал слабость, неловкость в правой руке и заметил изменение речи, что послужило поводом для консультации невролога и проведения МРТ головного мозга. При поступлении пациент четко не предъявлял жалоб на головную боль, однако в процессе лечения периодически жаловался на умеренные головные боли в теменно-затылочной области. Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает гипертонической болезнью, 4 года назад перенес инфаркт миокарда, тройное коронарное шунтирование; 2 года назад

проводилась эмболэктомия из подвздошных артерий справа. Постоянно принимает аспирин.

*Общий осмотр* без особенностей. В неврологическом статусе обращают на себя внимание снижение силы в правых конечностях до 4 баллов, правосторонняя гиперрефлексия, легкая моторная афазия, умеренные когнитивные нарушения (на первый план выступают нарушения произвольного внимания и мнестической деятельности). С диагнозом «ЦВБ. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии» пациент госпитализирован в неврологическое отделение регионального сосудистого центра. При поступлении степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS 6 баллов, шкала Рэнкин – 3 балла.

Картина, полученная при МРТ головного мозга, представлена на рисунке.

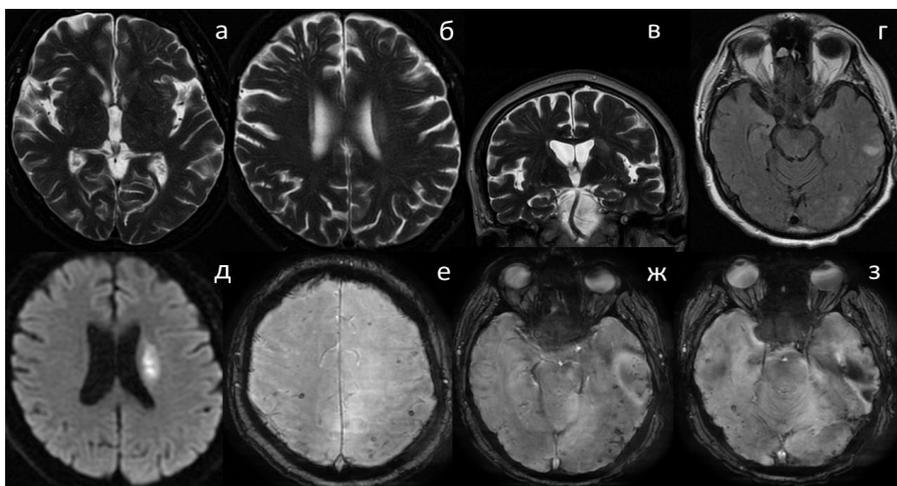


Рис. МРТ-визуализация головного мозга: а–в – расширенные периваскулярные пространства в области лучистого венца и, в меньшей степени, полуовального центра. Обращает на себя внимание отсутствие расширения периваскулярных пространств на уровне базальных ганглиев (T2 ВИ); г – множественные неоднородные области гиперинтенсивности белого вещества корково-подкорковой локализации в затылочных долях обеих полушарий и левой теменной доле (FLAIR); д – область повышенного сигнала в подкорковой области слева – эмболический инфаркт (DWI); е–ж – множественные подкорковые долевые микрокровоизлияния (SWAN)

*Лечение* проводилось согласно стандартам терапии ишемического инсульта, тромболитическая, иммуносупрессивная терапия не использовалась.

*Исход.* На момент выписки отмечается улучшение самочувствия, нормализация сна, восстановление силы в правых конечностях и уменьшение выраженности афазии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом обнаруженных на снимках изменений данная клиническая ситуация отвечает бостонским критериям вероятной САА (возраст 55 лет и наличие множественных ЦМК, ограниченных корково-подкорковыми зонами при отсутствии других причин кровоизлияний) [10], однако не в полной мере соответствует критериям возможной САА-I [2]. Очаговый неврологический дефицит у пациента С., очевидно, связан с формированием очага ишемического инсульта и не может считаться признаком, подтверждающим диагноз САА-I. При этом наличие распространяющегося до подкорковых областей асимметричного мультифокального поражения белого вещества должно быть так или иначе объяснено. *Наша гипотеза* состоит в том, что в представленном случае имеет место своеобразная бессимптомная или, учитывая относительно молодой возраст пациента, доклиническая форма САА-I. Подобные случаи, хотя и единичные, описаны в литературе [3, 17].

Дифференциальная диагностика САА-I проводится со следующими заболеваниями: задняя обратимая энцефалопатия (PRES), острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), нейросаркоидоз, первичный ангиит ЦНС (PACNS), аутоиммунный энцефалит, опухоли (первичные опухоли, лимфома ЦНС,

канцероматоз твердой мозговой оболочки, глиоматоз мозга), инфекционные заболевания нервной системы (особенно прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – PML). Большинство из них могут быть окончательно исключены лишь по результатам патогистологического исследования.

Иначе обстоит вопрос дифференциального диагноза САА-I и PRES. Вазогенный или цитотоксический отек в затылочной и теменной областях, распространяющийся на кору и подкорковое белое вещество, является одним из типичных паттернов PRES на МР-томограммах. Однако в алгоритме клинической диагностики PRES обязательным является наличие, во-первых, хотя бы одного остро развившегося неврологического симптома (судороги, энцефалопатия или нарушение сознания, интенсивная головная боль, зрительные нарушения) и хотя бы одного из факторов риска (тяжелая гипертензия или колебания артериального давления, почечная недостаточность, иммуносупрессантная терапия, эклампсия, аутоиммунные заболевания) [9]. Ввиду отсутствия у пациента перечисленных симптомов и факторов риска диагноз PRES может быть исключен. Следует, однако, помнить, что PRES и САА могут сочетаться у одного пациента. Причины такой коморбидности до конца не ясны, очевидно, имеет место общность патогенетических механизмов: нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и иммунный ответ, предположительно, направленный на депозиты амилоида в сосудистой стенке [12, 13].

На сегодняшний день известно два варианта САА-I: *воспаление, ассоциированное с САА* (Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation, CAARI), характеризующееся преимущественно перивентрикулярными

воспалительными инфильтратами; *бета-амилоидассоциированный ангиит* (A $\beta$  Related Angiitis – ABRA), отличающийся транстумаральным васкулитом с формированием гранулем или без них [7]. Дифференциальный диагноз между этими вариантами остается прерогативой патогистологического исследования. В целом известно, что ABRA встречается чаще, чем СААRI. В данном случае биопсия не проводилась, поэтому можно лишь косвенно судить о том, какая именно форма САА-I наблюдается у пациента. Считается, что пациенты с ABRA моложе (средний возраст – 67 лет), чем пациенты с САА в целом (средний возраст – 76 лет) и, соответственно, с СААRI [2]. В анамнезе пациентов с СААRI чаще встречаются длительно существующие когнитивные нарушения, тогда как при ABRA более типичны головные боли, встречаются также указания на опухоли ЦНС. Обе формы одинаково часто манифестируют в виде когнитивных и поведенческих нарушений, очагового неврологического дефицита, головной боли, нарушений походки и других неспецифических симптомов, однако при СААRI чаще, чем при ABRA, заболевание начинается с судорог. Для ABRA характерны более выраженные изменения цереброспинальной жидкости с лимфоцитарным плеоцитозом. При СААRI чаще наблюдается ApoE-генотип  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , тогда как при ABRA –  $\epsilon 3/\epsilon 3$  и  $\epsilon 2/\epsilon 3$  [5]. Обычно ABRA протекает легче, чем СААRI, в виде остро развившихся когнитивных нарушений, однако на фоне ABRA описаны исключительные случаи фатального отека мозга с кровоизлияниями Дюрета, а также паренхиматозными ВМК с прорывом крови в желудочки мозга и гиперкоагуляцией [15]. В данном случае, располагая скудными анамнестическими данными и практически в отсутствие клинических проявлений, а также за неимением анализа ликвора, мы склонны предполагать

ABRA в связи с относительно молодым возрастом пациента, отсутствием выраженных когнитивных нарушений и в целом более частой встречаемостью данного варианта.

При САА-I проводится иммуносупрессантная терапия, большинство пациентов получают кортикостероиды. Положительная динамика на фоне лечения наблюдается у 72 % больных, причем клиническое улучшение предшествует радиологическому. Длительность терапии определяется индивидуально [11]. Показано, что пациенты с ABRA, по сравнению с пациентами с СААRI, чаще нуждаются в комбинированной терапии стероидами и иммуносупрессантами для достижения аналогичного клинического улучшения и снижения уровня неврологического дефицита до mRS  $\leq 3$  [5], поэтому попытки дифференциального диагноза СААRI и ABRA нельзя считать праздными в случаях типичного симптомного клинического течения вероятной/возможной САА-I, требующих лечения.

Следует оговориться, что хотя в данном случае САА-I явилась случайной находкой в ходе диагностической верификации ишемического инсульта и этиологическая связь двух этих заболеваний маловероятна, описаны случаи САА-ассоциированных кортикальных инфарктов. Чаще всего такие инфаркты встречаются у пациентов с тяжелой САА, и возможным механизмом их возникновения считают окклюзию или снижение кровотока в заполненных амилоидом кортикальных сосудах [14].

## Вывод

На примере описанного неоднозначного, но достаточного иллюстративного случая показано, что считающиеся редкими варианты САА-ассоциированного воспаления

могут протекать клинически малосимптомно, а значит, вероятно, распространены гораздо шире, чем принято думать. Ожидаемо, что сообщения о подобном течении САА-I будут появляться чаще с повсеместным внедрением МРТ и расширением показаний к использованию парамагнитных режимов, и не исключено, что накопление информации о таких случаях может послужить поводом для корректировки диагностических критериев САА-I. Данные последних лет [4], в том числе наши собственные наблюдения [1] указывают на то, что САА представляет собой клинико-радиологический континуум, значительная часть проявлений которого является условно бессимптомной, но оказывает значимое влияние на течение других цереброваскулярных заболеваний.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Горст Н.Х., Шестаков В.В. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018; 10 (1): 24–31.
2. Auriel E., Charidimou A., Gurol M.E., Ni J., Van Etten E.S., Martinez-Ramirez S., Boulouis G., Piazza F., DiFrancesco J.C., Frosch M.P., Pontes-Neto O.V., Shoamanesh A., Reijmer Y., Vasbkeevich A., Ayres A.M., Schwab K.M., Viswanathan A., Greenberg S.M. Validation of clinoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. JAMA Neurol 2016; 73 (2): 197–202. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
3. Banerjee G., Alvares D., Bowen J., Adams M.E., Werring D.J. Minimally symptomatic cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: three descriptive case reports. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 13. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317347
4. Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E., Ayata C., Bacskai B.J., Frosch M.P., Viswanathan A., Greenberg S.M. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. Brain 2017; 140 (7): 1829–1850. DOI: 10.1093/brain/awx047
5. Chu S., Xu F., Su Y., Chen H., Cheng X. Cerebral amyloid angiopathy (CAA)-Related inflammation: comparison of inflammatory CAA and amyloid-related Angiitis. J Alzheimers Dis 2016; 51 (2): 525–532. DOI: 10.3233/JAD-151036
6. Chung K.K., Anderson N.E., Hutchinson D., Synek B., Barber P.A. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82 (1): 20–26. DOI: 10.1136/jnnp.2009.204180
7. Corovic A., Kelly S., Markus H.S. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. Int J Stroke 2018; 13 (3): 257–267. DOI: 10.1177/1747493017741569
8. Eng J.A., Frosch M.P., Choi K., Rebeck G.W., Greenberg S.M. Clinical Manifestations of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. Ann Neurol 2004; 55 (2): 250–256.
9. Fugate J.E., Rabinstein A.A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol 2015; 14 (9): 914–925. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8
10. Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy:

evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018; 49 (2): 491–497.

11. *Kirshner H.S., Bradshaw M.* The inflammatory form of cerebral amyloid angiopathy or BCerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15 (8): 54. DOI: 10.1007/s11910-015-0572-y

12. *Kofler J., Bartynski W.S., Reynolds T.Q., Lieberman F.S., Murdoch G.H., Hamilton R.L.* Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with immune system activation, VEGF up-regulation, and cerebral amyloid angiopathy. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35 (1): 39–42. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181f31917

13. *Lilleker J., Vassallo J., Punte M.* Reversible leukoencephalopathy as a presentation of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: e2. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306573.78

14. *Martucci M., Sarria, Toledo M., Coscojuela P., Vert C., Siurana S., Auger C., Rovira A.* Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2014; 56 (4): 283–289. DOI: 10.1007/s00234-014-1330-6

15. *Ng D.W., Magaki S., Terashima K.H., Keener A.M., Salamon N., Karnezis S., Macyszyn L.,*

*Vinters H.V.* Amyloid-beta-related angiitis: a report of 2 cases with unusual presentations. *Hum Pathol* 2017; 64: 191–197. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.008

16. *Orgogozo J.M., Gilman S., Dartigues J.F., Laurent B., Puel M., Kirby L.C., Jouanny P., Dubois B., Eisner L., Flitman S., Michel B.F., Boada M., Frank A., Hock C.* Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A42 immunization. *Neurology* 2003 8; 61 (1): 46–54.

17. *Pasi M., Xiong L., Chariidimou A., Viswanathan A.* Reversible sub-acute cognitive deterioration in cerebral amyloid angiopathy: A case report. *J Neurol Sci* 2018; 15; 385: 215–216. DOI: 10.1016/j.jns.2018.01.001

18. *Piazza F., Greenberg S.M., Savoirdo M., Gardinetti M., Chiapparini L., Raicher I., Nitrini R., Sakaguchi H., Brioschi M., Billo G., Colombo A., Lanzani F., Piscosquito G., Carriero M.R., Giaccone G., Tagliavini F., Ferrarese C., DiFrancesco J.C.* Anti-amyloid  $\beta$  autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol* 2013; 73 (4): 449–458. DOI: 10.1002/ana.23857

Материал поступил в редакцию 01.10.2018