

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
Почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**ООО «Медицинское
информационное агентство»**

clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

С.В. Пархоменко

e-mail: medkniga@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несет
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2020

Том 98, № 3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Отв. секретарь **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Б.П. БОГОМОЛОВ — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук (Москва)

Э.И. БЕЛОБОРОДОВА — д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Н. БРИТОВ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ — д-р мед. наук, проф. (Астрахань)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

А.М. НОГАЛЛЕР — д-р мед. наук, проф. (Мюнхен, Германия)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Я.С. ЦИММЕРМАН — д-р мед. наук, проф. (Пермь)

И.А. ШАМОВ — д-р мед. наук, проф. (Махачкала)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is a
member of the European
Association of Science
Editors

Medical Informational Agency

clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 3

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof.

Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

B.P. BOGOMOLOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)

E.I. BELOBORODOVA — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.N. BRITOV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

A.Y. GASPARYAN, MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

Kh.M. GALIMZYANOV — MD, PhD, DSc, prof. (Astrakhan')

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Yerevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munchen, Germany)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

Ya.S. TSIMMERMAN — MD, PhD, DSc, prof. (Perm')

I.A. SHAMOV — MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St.-Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Обзоры и лекции**

Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее

165

Чернякова Т.В., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Особенности течения и лечения глаукомы в период беременности

178

Биличенко Т.Н. Диагностика и лечение поражения легких при системной склеродермии

185

Михалева Л.М., Акопян Э.П., Мидибер К.Ю., Васюкова О.А. Смешанный тип рака желудка: классификация, морфологическая диагностика и прогноз заболевания

197

Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федулаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний

203

Оригинальные исследования

Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Мартянова М.В., Симаненкова А.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением

210

Крупина Ю.А., Мокрышева Н.Г., Калинин Н.Ю., Еремкина А.К., Поляков А.Н., Володичева В.Л., Бровин Д.Н., Киришин А.А., Трошина Е.А., Тюльпаков А.Н. Сложности дифференциальной диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с семейным изолированным гиперпаратиреозом

218

Молчанова Ж.И., Татаринцев П.Б., Благоврагов М.Л., Чибисов С.М., Рагозин О.Н. Коморбидная депрессия у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе

226

В помощь практическому врачу

Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Нистратова М.П., Власова Т.В., Ткаченко Е.И. Возможности лечения аспирииндуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

231

Reivews and lectures

Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future

165

Chernyakova T.V., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R., Kuroyev A.V., Seleznev A.V. Features of the course and treatment of glaucoma during pregnancy

178

Bilichenko T.N. Diagnosis and treatment lung damage in systemic scleroderma

185

Mikhaleva L.M., Akopyan E.P., Midiber K.Yu., Vasyukova O.A. Mixed-type gastric carcinoma: classification, morphological diagnosis and prognosis of the disease

197

Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V., Resnick E.V., Fedulaev Yu.N., Nikitin I.G. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases

203

Original investigations

Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Martjanova M.V., Simanenkova A.V., Kokina M.A., Shlyachto E.V. Glucagon-like peptide-1 agonist therapy in patients with diabetes mellitus and obesity.

210

Krupinova J.A., Mokrysheva N.G., Kalinchenko N.Y., Eremkina A.K., Polyakov A.N., Volodicheva V.L., Broyvin D.N., Kirshin A.A., Troshina E.A., Tiulpakov A.N. Challenges in the differential diagnosis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 with isolated family hyperparathyroidism

218

Molchanova Zh.I., Tatarintsev P.B., Blagonravov M.L., Chibisov S.M., Ragozin O.N. Prediction of comorbid depression in patients with disseminated sclerosis of residents in the northern region

226

Guidelines for practitioners

Borovkova N.Yu., Buyanova M.V., Bakka T.E., Nistratova M.P., Vlasova T.V., Tkachenko E.I. Possibilities for treating aspirin-i lesions of the stomach and duodenum in patients with chronic coronary heart disease

231

История медицины

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Медицинская наука на службе фронту (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне)

History of medicine

Symonenko V.B., Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Medical science in the service of front (to the 75th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War) **236**

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 14.01.00, 14.01.02, 14.01.04, 14.01.05, 14.01.09, 14.01.11-13, 14.01.17, 14.01.20-23, 14.01.25, 14.01.26, 14.01.28, 14.01.29, 14.03.03, 14.03.06, 14.03.10, 14.03.11

Журнал входит в систему цитирования Adis international Ltd. Reactions Weekly, Chemical Abstracts, Experta Medica, Index fo Sientific Reviews, Elsevier BV Embase, Thomson Reuters Arts and Humanities, Search, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal.

Обзоры и лекции

© ХАВИНСОН В.Х., 2020

Хавинсон В.Х.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, Россия
ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», 199034, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены данные о зарубежных препаратах, созданных на основе полипептидов, выделенных из различных органов животных. Эти препараты положили начало разработке лекарств пептидной природы. Также описана группа препаратов (комплексы пептидов), которые обладают тканеспецифическим действием. Препараты созданы в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Тималин, Эпиталамин, Кортексин, Простатилен, Ретиналамин) под руководством В.Х. Хавинсона в 80–90-х годах XX века. В настоящее время большое внимание уделяется выделению из комплексных препаратов индивидуальных коротких ди-, три-, тетрапептидов, установлению их первичной структуры и последующему синтезу из аминокислот (Тимоген, Вилон, Пинеалон, Везуген, Эпиталон, Бронхоген, Кардиоген и др.). Представлены результаты исследований на современном методическом уровне влияния пептидов на различные функции организма, экспрессию генов и синтез белков. Показан молекулярный механизм взаимодействия пептидов со специфическими сайтами ДНК. Установлено, что короткие пептиды регулируют экспрессию генов, синтез белков, состояние хроматина и способствуют элонгации теломер. Пептиды регулируют направленную дифференцировку стволовых клеток и замедляют репликативное старение. Введение этих пептидов животным нормализует уровень мелатонина, снижает частоту развития опухолей и увеличивает среднюю продолжительность жизни. Учитывая вышеизложенное, следует сделать вывод о большой перспективе дальнейшего изучения и создания новых лекарственных препаратов на основе коротких пептидов, прицельно регулирующих группы генов и синтез белков, что является фундаментом развития фармакогеномики, как основы терапии в будущем.

Ключевые слова: лекарственные препараты; геропротекторы; пептиды; гены; ресурс организма; фармакогеномика.

Для цитирования: Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

Для корреспонденции: Владимир Хацкелевич Хавинсон — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор; e-mail: secretary@gerontology.ru

Khavinson V.Kh.

PEPTIDE MEDICINES: PAST, PRESENT, FUTURE

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, 199034, St. Petersburg, Russia

This review provides research data on drugs made on the basis of polypeptides isolated from different animal organs. They initiated the development of drugs of a peptide origin. Besides, a group of pharmaceuticals (peptide complexes), created at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Thymalin, Epithalamin, Cortexin, Prostatilen, Retinalamin) under the supervision of V.Kh. Khavinson in the 80–90-ies of the 20th century has been described. At present, pharmacologists focus on isolation of short di-, tri-, tetrapeptides, identification of their primary structures and subsequent synthesis from amino acids (Thymogen, Vilon, Pinealon, Vesugen, Epitalon, Bronchogen, Cardiogen, etc.). The results of cutting edge investigations of peptide influence on various functions of an organism, gene expression and protein synthesis have been presented. A molecular mechanism of a peptide-DNA interaction has been depicted. Short peptides have been revealed to regulate gene expression, protein synthesis, chromatin state and promote telomeres elongation. Peptides regulate targeted differentiation of pluripotent cells and decrease their replicative ageing. Animals administered with peptides showed a decreased tumor incidence, normalized melatonin level and an increased average life span. To summarize the above, it is worth noting further prospects of studies aimed at creation of novel drugs on the basis of short peptides with targeted regulation of certain gene groups and protein synthesis which underlies the development of pharmacogenomics as fundamentals for future therapy.

Keywords: drugs; geroprotectors; peptides; genes; organism resource; pharmacogenomics.

For citation: Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):165–177. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

For correspondence: Vladimir Kh. Khavinson — MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; e-mail: secretary@gerontology.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Khavinson V.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725-6889-4644>

В последние десятилетия внимание ученых ведущих стран мира привлекают исследования роли пептидов в регуляции основных функций организма, в том числе и на молекулярном уровне [1–8]. В связи с этим в мировой фармацевтике появилось много новых препаратов пептидной природы [9–11]. Эти препараты привлекают внимание своим природным происхождением, высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций. Большой интерес представляет изучение влияния пептидов на стволовые клетки с целью увеличения ресурса организма до генетически запрограммированного предела жизни [12–14]. Среди таких препаратов важное место занимают лекарственные средства на основе пептидных комплексов, выделенных из органов и тканей животных [15]. В данном научном обзоре проанализированы только основные лекарственные пептидные препараты, которые входят в Государственную фармакопею РФ или находятся на стадиях экспериментального или клинического изучения.

Одним из известных эффективных лекарственных препаратов, находящихся на фармацевтическом рынке России, является Румалон (S.C. ROMPHARM Company, S.R.L., Румыния). Препарат содержит гликозаминогликан-пептидный комплекс, выделенный из хрящей и костного мозга телят. Это средство оказывает влияние на нарушенный обмен веществ в хрящевой гиалиновой ткани. Препарат усиливает биосинтез сульфатированных мукополисахаридов, стимулирует регенерацию суставного хряща и тормозит катаболические процессы в хрящевой ткани [16].

Также хорошо известен в России лекарственный препарат Раверон (Robapharm, Швейцария). Этот препарат представляет собой стандартизированный полипептидный экстракт из предстательной железы крупного рогатого скота. Раверон оказывает нормализующее действие на функцию предстательной железы, улучшает уродинамику и стимулирует гладкие мышцы мочевого пузыря при различной патологии мочеполовой системы [17].

Большим вниманием в медицинской практике пользуется лекарственный препарат Актовегин (Takeda Austria, GmbH, Австрия). Этот препарат представляет собой очищенный от белка полипептидный экстракт из крови телят. Актовегин стимулирует энергетические процессы в клетках, повышает усвоение глюкозы и кислорода тканями, улучшает кровообращение и регенерацию тканей [18].

Известен лекарственный препарат Солкосерил (Legacy Pharmaceuticals Switzerland, GmbH, Швейцария), который близок к Актовегину по фармакологическому действию. Препарат представляет собой депротеинизированный диализат из крови телят, содержит широкий спектр низкомолекулярных компонентов с молекулярной массой до 10 кДа (в том числе гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, аминокислоты, олигопептиды). Солкосерил стимулирует регенера-

цию тканей, улучшает транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, повышает синтез АТФ в клетках, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена в эндотелии сосудов [19].

Длительное время в медицинской практике в нашей стране используется лекарственный препарат Церебролизин (EVER Neuro Pharma GmbH, Австрия). Церебролизин выделен из головного мозга свиней и содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и регулируют функции нейронов головного мозга. Препарат нормализует метаболизм и обладает органоспецифическим действием на клетки головного мозга в условиях гипоксии и ишемии, улучшает внутриклеточный синтез белка в головном мозге при его старении. Церебролизин относится к ноотропным средствам и оказывает нормализующее влияние при нарушениях когнитивных функций, улучшает процессы запоминания [20].

Известен лекарственный препарат Тимостимулин (TP-1 Serono, Швейцария). Препарат представляет собой экстракт, содержащий комплекс полипептидов тимуса крупного рогатого скота. Тимостимулин способствует увеличению количества и повышению активности Т-лимфоцитов в условиях их дефицита (первичные и вторичные иммунодефициты) [21].

Необходимо отметить, что все вышеперечисленные препараты относятся к экстрактам, полученным различными способами, которые производятся зарубежными фирмами и импортируются в Россию. Следует подчеркнуть отсутствие подобных эффективных препаратов отечественного производства в историческом аспекте в СССР и России.

В связи с этим в 1973 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) совместно с заводом медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова, впоследствии ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), началась разработка группы отечественных препаратов пептидной природы с целью повышения ресурса организма военнослужащих, находящихся в условиях воздействия неблагоприятных факторов (радиационное излучение, токсические вещества, травмы, гипоксия, повышенный стресс и др.). Основу этого проекта составила концепция общего адаптационного синдрома Г. Селье, исходя из которой во время стадии тревоги после воздействия стресса происходит угнетение функций тимуса и эпифиза. Стадия резистентности, которая в норме развивается на 4–5-е сутки и характеризуется восстановлением этих органов, при различной генетически детерминированной патологии может иметь замедленное развитие, что приводит к возникновению различных заболеваний. Учитывая эти фундаментальные физиологические предпосылки, В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон приняли решение о создании препаратов из тимуса и эпифиза для стимуляции развития стадии резистентности [3, 6, 15]. По решению Государственного коми-

тета СССР по науке и технике в 1988 г. в ВМедА была создана специальная научно-исследовательская лаборатория биорегуляторов под руководством В.Х. Хавинсона. Выполнение этого проекта позволило приступить к решению задачи импортозамещения указанных выше лекарственных препаратов для военно-медицинской службы страны.

В рамках данного проекта была разработана уникальная промышленная технология выделения полипептидов, которая включала уксуснокислую экстракцию, центрифугирование, осаждение низкомолекулярных пептидных фракций из супернатанта ацетоном, получение субстанции, дальнейшее растворение, удаление балластных веществ и ультрафильтрацию с использованием полых волокон с диаметром пор, пропускающих вещества с молекулярной массой менее 10 кДа. Эта технология позволила полностью удалить из готовой субстанции высокомолекулярные соединения. Впоследствии было установлено, что введение пептидных препаратов, созданных по этой технологии, как во время лечения, так и при повторных курсах нескольким миллионам пациентов с различной патологией не вызывало аллергических и других побочных реакций. Разработанная технология с некоторыми модификациями была использована для создания новой группы из 13 лекарственных пептидных препаратов [15].

Первым лекарственным препаратом из этой группы в 1982 г. был создан Тималин, который в настоящее время производит ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 82/1108/8. Тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Препарат восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма [15]. Введение препарата способствует увеличению длительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных [22]. Также введение тималина привело к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшей возрастной группы [23]. Препарат применяется в настоящее время при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы [6, 24].

Следующим лекарственным препаратом в 1990 г. был создан Эпиталамин, который также производился ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 90/250/6. Препарат выделен из эпифиза мозга крупного рогатого скота и представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа. Эпиталамин нормализует функции передней доли гипофиза, концентрацию гонадотропных гормо-

нов в крови, секрецию мелатонина, повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным гормональным воздействиям. Введение препарата животным привело к увеличению средней длительности жизни, снижению частоты развития опухолей, а также восстановлению циклической деятельности яичников у старых животных [6, 22, 25, 26]. Применение препарата у пациентов пожилого возраста способствовало восстановлению сниженного уровня мелатонина, улучшению функций иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой, антиоксидантной систем, функций мозга [27, 28]. Эпиталамин повышал устойчивость организма к стрессорным воздействиям, нормализовал углеводный обмен. Результаты 15-летнего исследования эффективности Эпиталамина у пациентов старшей возрастной группы показали статистически значимое снижение смертности по сравнению с контрольной группой [29]. Для оценки достоверности результатов этих исследований был проведен метаанализ, который показал, что Эпиталамин является эффективным препаратом для улучшения качества жизни пациентов пожилого возраста и снижает показатель смертности в данной группе [15, 23, 30].

Лекарственный препарат Кортексин был создан в 1999 г., ранее его производил ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 99/136/14, в настоящее время производит ООО «Герофарм» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-003190/09. Препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат оказывает ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и нейрометаболическое действие. Кортексин улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, повышает устойчивость при различных стрессорных воздействиях, защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами, уменьшает токсические эффекты психотропных веществ [31]. В многоцентровом (7 региональных центров) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Кортексина у 272 пациентов с полушарным ишемическим инсультом была установлена безопасность и показано статистически значимое улучшение психосоматического состояния у большинства пациентов по сравнению с контролем [6, 15, 32].

Лекарственный препарат Простатилен создан в 1992 г., регистрационное удостоверение 92/329/7, впоследствии Сампрост производства ООО «Самсон-Мед», (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 98/305/8, и Витапрост производства НИЖФАРМ (Нижний Новгород, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-002487. Препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделен из предстательной железы крупного рогатого скота. Сампрост нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток простаты, увеличивает количе-

ство лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря, способствует уменьшению отека, лейкоцитарной инфильтрации и тромбоза венул предстательной железы, уменьшает тромбообразование, обладает антиагрегантной активностью. Препарат применяется при острых и хронических простатитах, снижении функций простаты и аденоме [6, 15].

Важное значение для медицинской практики имеет уникальный лекарственный препарат Ретиналамин, который был создан в 1999 г. Ранее препарат производил ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 99/212/7, в настоящее время производит ООО «Герофарм» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-000684. Ретиналамин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из сетчатки глаза крупного рогатого скота. Главной целью данного проекта Центрального военно-медицинского управления Минобороны было создание препарата для улучшения функций сетчатки после воздействия лазерного оружия. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в мировой медицинской практике отсутствует аналогичный лекарственный препарат. Ретиналамин оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия с фоторецепторами и глиальными клетками при дистрофических изменениях, способствует восстановлению световой чувствительности сетчатки и увеличению полей зрения. Препарат нормализует проницаемость сосудов, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки. Препарат применяется для лечения пигментного ретинита, диабетической ретинопатии и макулодистрофии [6, 15, 33]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии Ретиналамином возрастной макулярной дегенерации сетчатки подтвердил высокую эффективность этого препарата [34].

Кроме того, в нашей стране под руководством Р.В. Петрова и Ю.М. Лопухина также разработан комплексный пептидный препарат из тимуса — Тактивин, который производит ОАО Биомед им. И.И. Мечникова (Москва, Россия), регистрационное удостоверение Р N003100/02. Препарат применяется при иммунодефицитных состояниях, нормализует количественные и функциональные показатели иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, восстанавливает активность Т-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток, активизирует макрофагальную систему [35].

Следует отметить отдельную группу пептидных препаратов, выделенных из органов крупного рогатого скота и разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии (директор В.Х. Хавинсон) совместно с ООО «Самсон-Мед»

(Санкт-Петербург, Россия). Препараты прошли доклиническое изучение и в настоящее время находятся на I–II–III фазах клинического изучения. К ним относятся: Хондролокс (пептидный комплекс выделен из хрящевой ткани); Везустим (пептидный комплекс выделен из стенки мочевого пузыря); Тестонорм (пептидный комплекс выделен из семенников); Славинорм (пептидный комплекс выделен из аорты); Вентвил (пептидный комплекс выделен из печени); Лангопепт (пептидный комплекс выделен из бронхов); Нефропепт (пептидный комплекс выделен из почек); Корапепт (пептидный комплекс выделен из сердца).

Несмотря на применение в медицинской практике вышеперечисленных препаратов, представляющих собой комплексы пептидов, выделенных из различных органов животных, существенной проблемой является их многокомпонентный состав, который затрудняет изучение и обоснование молекулярного механизма действия. Это позволяет формально отнести препараты — пептидные комплексы к первоначальному этапу истории фармакологии пептидов. Учитывая это, была проведена широкомасштабная экспериментальная работа по выделению индивидуальных пептидов и установлению их первичной структуры (аминокислотной последовательности). Большую поддержку этому значимому проекту оказали И.П. Ашмарин, В.Т. Иванов, Ф.И. Комаров, Е.И. Чазов. Этот проект стал следующим этапом в истории пептидной фармакологии. Выделенные индивидуальные пептиды после установления их первичной структуры были синтезированы с целью последующего экспериментального и клинического изучения, а также определения молекулярных механизмов их действия. Особенно важным является изучение влияния синтезированных пептидов на экспрессию генов и синтез белков, что позволит прицельно регулировать геном и может стать фундаментом для развития современной фармакогеномики (наряду с воздействием на геном и других групп химических соединений).

Первым был изучен препарат Тималин, из которого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в лабораторном, а затем в промышленном масштабе были выделены индивидуальные пептиды с молекулярной массой менее 1 кДа. Выделение индивидуальных пептидов из экстракта тимуса Тималина в достаточном количестве для проведения всех необходимых экспериментальных исследований представляло сложную задачу. В этом проекте приняли участие сотрудники известного в то время Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ), которые под руководством В.И. Дейгина на экспериментальном предприятии центра с использованием ВЭЖХ на больших колонках проводили работу по выделению из субстанции тимуса различных фракций пептидов. Субстанция тимуса в достаточном количестве (1 кг) была изготовлена на ООО «Самсон-Мед» и предоставлена в ВКНЦ. Затем разные фракции пептидов были переданы в научно-исследовательскую лабораторию

биорегуляторов ВМедА, где для тестирования пептидов тимуса была разработана специальная методика. Суть этой методики состоит в обработке тимоцитов морской свинки трипсином для удаления рецепторов Т-клеток и в последующем добавлении пептидов для их восстановления. Метод оказался высокоспецифичным и впоследствии стал основным для оценки биологической активности природных и синтетических препаратов тимуса в Государственной фармакопее РФ. Большую консультативную помощь в этой работе оказали сотрудники Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством В.Т. Иванова. Наиболее активный выделенный пептид состоял из двух аминокислот Glu-Trp (EW), и потом группой В.И. Дейгина был синтезирован и создан ампульный препарат Тимоген. Это позволило провести большое количество научных исследований в области генетики, клеточной биологии и выявить молекулярный механизм действия этого препарата [22, 36, 37]. Выявлено, что этот дипептид усиливает экспрессию Thy-1-рецепторов на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а также их соотношение. Препарат повышает активность сАМР-зависимых протеинкиназ в лимфоцитах тимуса и селезенки. Тимоген нормализует процессы репликации, транскрипции и репарации ДНК, что индуцирует экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов. Применение препарата сопровождалось увеличением активности 5'-эктонуклеотидазы и аденозиндеаминазы, особенно в малодифференцированных кортикальных тимоцитах. Инкубация предшественников Т-лимфоцитов с дипептидом сопровождалась сменой дифференцировочных рецепторов: экспрессия антигена SC-1 сменялась экспрессией антигена Thy-1, что указывает на превращение предшественника Т-лимфоцита в зрелую Т-клетку [15]. Одновременно Тимоген усиливает репопулирование тимуса пре-Т-клетками. Дипептид индуцирует повышение доступности генов для транскрипции путем преобразования гетерохроматина в эухроматин. Данный процесс представляет собой переход суперспиральной ДНК в более открытую конформацию, доступную для осуществления транскрипционных процессов. В эксперименте с применением ДНК-микрочиповой технологии (в экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку «NIA 15K» комплементарных ДНК Национального института старения США) определяли изменение экспрессии 15 247 генов в мозге и сердце мыши. Установлено, что введение Тимогена животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза 6, НАДН-дегидрогеназа 1 (кодирующий ген *ND1*), НАДН-дегидрогеназа 4 (кодирующий ген *ND4*), цитохром С-оксидаза 1 (кодирующий ген *COX1*). Следует также отметить статистически значимые измене-

ния экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гемсвязывающий белок (кодирующий ген *Hbp*), α -глобин, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), белок теплового шока 84 (кодирующий ген *Hsp84*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III [38]. В ВМедА были проведены все необходимые доклинические исследования, а впоследствии и клиническое изучение Тимогена в различных медицинских учреждениях страны [15]. В настоящее время Тимоген применяется в клинической практике в качестве иммуномодулятора при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся снижением показателей клеточного иммунитета. Препарат также используют с целью профилактики инфекционных осложнений, угнетения иммунитета, кровотворения, процессов регенерации в посттравматическом периоде, а также при использовании массивных доз антибиотиков. В 1990 г. Тимоген Минздравом СССР был разрешен для использования в медицинской практике страны [36]. Тимоген в настоящее время производит НПК Цитомед (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 90/250/1. Тимоген стал первым отечественным синтетическим пептидным препаратом [24]. Следует подчеркнуть отсутствие аллергических и побочных реакций при применении Тимогена в течение 30 лет у более 25 млн лиц, получивших препарат как с целью профилактики, так и лечения различных заболеваний. Необходимо отметить, что вся реализация проекта по созданию готового лекарственного препарата заняла 3,5 года и считается рекордным сроком до настоящего времени. За создание Тимогена авторы препарата были удостоены Премии Совета Министров СССР.

Также в Тималине методом ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (УЭЖХ-МС) был обнаружен дипептид Lys-Glu (KE), получивший название Вилон [39]. Вилон является фрагментом многих цитокинов (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, INF- α), а также ряда биологически активных веществ — тимозина, тимопоэтинов I, II — и по своей биологической активности превосходит Тимоген. Вилон приводит к увеличению уровня внутриклеточного Ca²⁺ в тимоцитах и макрофагах. Кроме того, Вилон стимулирует в тимоцитах и эпителиальных клетках экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов, которые ответственны за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму. Этот процесс приводит к усилению синтеза белка. Следует полагать, что Вилон способен включаться в механизм регуляции функционального состояния областей ядрышковых организаторов и локализованных в них рибосомных генов [6, 40]. Вилон стимулирует синтез мРНК цитокина IL-2 в лимфоидных клетках. В условиях стрессорного

воздействия препарат снижал уровень спонтанной клеточной гибели, повышал пролиферативный потенциал и усиливал резистентность клеток к неблагоприятным условиям внешнего микроокружения, тем самым способствуя регенерации тканей. Установлено, что Вилон приводит к статистически значимому увеличению в 2–3,7 раза экспрессии генов, отвечающих за клеточное деление, структуру клетки, клеточный метаболизм человека: *EPS15*, *MCM10 homologue*, *Culline 5*, *APG5L*, *FUSED*, *ZNF01*, *FLJ12848 fis*, *ITPK1*, *SLC7A6*, *FLJ22439 fis*, *KIAA0029*, *FLJ13697 fis*, *KIAA0699*, *FLJ10914*, *Gdap1*, *MSTP028*, *MLLT3*, *PEPP2*. С помощью вычислительных ресурсов суперкомпьютерного центра «Политехник» СПбПУ Петра Великого (560 вычислительных ядер «Tornado») изучена вероятность специфического связывания пептида KE со всеми возможными вариантами двунитевой ДНК в β -форме из 4 пар нуклеотидов методами молекулярного моделирования *in silico* и электрофоретической подвижности веществ в полиакриламидном геле. Пептид KE селективно связывается с последовательностью TCGA ДНК, которая входит в состав указанных генов. Результаты теоретических расчетов были подтверждены экспериментально. Методом электрофореза в полиакриламидном геле установлено выраженное селективное связывание пептида KE с ДНК. Данные этого эксперимента полностью подтвердили результаты молекулярного моделирования [41]. Следует полагать, что аналогично дипептиду KE другие короткие пептиды могут селективно связываться с ДНК и регулировать экспрессию генов, синтез белков, функции клеток, тканей и органов. Многочисленные эксперименты показали, что Вилон является иммуномодулятором, стимулирует процессы регенерации и обладает геропротекторной активностью [15, 24, 42]. После проведения необходимых доклинических исследований Вилон был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

Кроме того, в Тималине методом УЭЖХ-МС также был обнаружен трипептид Glu-Asp-Pro, получивший название Кристаген [43]. Установлено, что трипептид стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболических и молекулярно-генетических показателей при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что введение пептида экспериментальным животным в радиационной модели преждевременного старения усиливает пролиферативный потенциал клеток. Кристаген также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Результаты этих исследований показывают, что трипептид обладает выраженным иммуногеропротекторным действием.

При изучении состава пептидного препарата Эпиталамин (выделенного из эпифизов мозга крупного рогатого скота) методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии в нем был выявлен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), получивший название Эпиталон [44, 45]. Этот пептид обладает уникальной биологической активностью [22, 25]. Введение тетрапептида животным приводило к статистически значимому увеличению средней (на 25–30%) и максимальной (на 42,3%) длительности жизни по сравнению с контролем [15]. Также у этих животных отмечено резкое снижение в 1,4–7,0 раз частоты возникновения спонтанных и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей. Эпиталон активирует гетерохроматин в клеточных ядрах у людей старческого возраста и способствует увеличению экспрессии репрессированных генов [6, 46]. Эпиталон обладает антимуtagenной и репаративной активностью, что подтверждено снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у животных с ускоренным старением. Введение тетрапептида трансгенным мышам подавляло экспрессию гена *HER-2/neu* (рак молочной железы человека) в 3,6 раза по сравнению с контролем. Добавление пептида в культуру легочных фибробластов человека приводило к индукции экспрессии гена теломеразы, повышало активность теломеразы и способствовало удлинению теломер в 2,4 раза [47]. Активация экспрессии гена сопровождалась увеличением числа делений клеток на 42,5%, что указывает на преодоление предела клеточного деления Хейфлика. Этот важнейший результат полностью коррелирует с ранее указанным максимальным увеличением длительности жизни после введения этого пептида. Исследование влияния тетрапептида на экспрессию 15 247 генов сердца и головного мозга мышей с использованием ДНК-микрочиповой технологии показало, что Эпиталон статистически значимо изменяет экспрессию 98 генов. Среди них гены белков: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гомолог RAD21, топоизомеразы III β (кодирующий ген *Top3b*), L-субъединица ферритина, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), белок транслокации 1 (кодирующий ген *TLOC1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), глобулин, связывающийся с кортикостероидами (кодирующий ген *Cbg*), белок Энигма (LIM-доменный белок), белок теплового шока 70 (кодирующие гены *Hsp70*, *Hsp73*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III, предшественник бутирофилина (кодирующие гены *BT*, *BUTY*) [38, 42]. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре +69,5 °C. В системе ДНК с Эпиталоном плавление спирали произошло при +28 °C и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии процесса примерно

в 2 раза. Это свидетельствует о том, что пептид может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Применение Эпиталона у старых обезьян (*Macaca Mulatta*) привело к полному восстановлению исходно сниженного уровня секреции мелатонина до нормы молодых животных. На молекулярном уровне влияние Эпиталона на синтез мелатонина обусловлено его способностью регулировать синтез транскрипционного фактора pCREB и фермента арилалкиламин — N-ацетилтрансферазы (AANAT) — в пинеалоцитах [48]. У этих же обезьян также восстановился до нормы суточный ритм продукции кортизола [49]. Результаты приведенных исследований Эпиталона показали большую важность этого пептида для нормализации различных процессов в организме и увеличения ресурса организма. После проведения необходимых доклинических исследований Эпиталон был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

В лекарственном препарате Кортексин методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Glu-Asp-Arg (EDR), получивший название Пинеалон [50]. Трипептид обладает нейропротекторным действием в культуре клеток коры головного мозга крыс, снижает уровень апоптоза нейронов и повышает синтез серотонина. Добавление пептида в культуру нейронов стриатума, полученной от мышей линии YAC128 (модель болезни Хантингтона), и в культуру нейронов гиппокампа, полученной от мышей линии C57BL/6, а также линии PS1-M146V-KI (модели болезни Альцгеймера), привело к статистически значимому увеличению количества шипиков дендритов нейронов по сравнению с контролем. Это указывает на способность Пинеалона восстанавливать нейронную сеть мозга при нейродегенеративной патологии [51]. Введение пептида животным способствовало возрастанию содержания аднергических нейромедиаторов: в коре больших полушарий — ДОФА и дофамина, а в стволовых структурах мозга — адреналина. Выявлен также антиоксидантный эффект пептида в модели гипергомоцистеинемии. Пинеалон также защищает мозг плода беременной самки крысы при гипоксии. Установлено, что пептид нормализует процесс формирования способности к сохранению памяти у пчел (*Aris mellifera L.*), повышает локомоторную активность у дрозофил (*Drosophila melanogaster*) в модели болезни Паркинсона, восстанавливает краткосрочную память у мутанта Agnst3, что, по-видимому, связано со снижением экспрессии гена *limk1*. После применения Пинеалона у обезьян (*Macaca Mulatta*) сократилась длительность обучения (в 1,5 раза по сравнению с контрольными показателями) и повысилась устойчивость внимания при выполнении поиска информативного признака в зрительных стимулах [52]. Методом молекулярного моделирования были выявлены 2 сайта связывания для данного трипептида — d(CCTGCC)₂ и d(CCAGC)₂, с этими сайтами пептид об-

разуется стабильные комплексы. В генах *TPH1* и *CALM1* выявлен 1 сайт связывания, а в гене *VIMI* — 2 сайта связывания. Анализ промоторных участков генов, кодирующих белки, регулирующих функциональную и антиоксидантную активность клеток (PPARA, PPARG, HSPA1A, SOD2, GPX1), также указывает на наличие сайтов связывания для Пинеалона. При исследовании связывания пептида с FITC-мечеными гистонами было обнаружено его взаимодействие с гистонами H1.1, H1.3, H1.6, H2b, H3, H4. Эти данные были подтверждены результатами молекулярного моделирования. Исследования Пинеалона показали его антигипоксический, антистрессорный и нейропротекторный эффект [31].

Также известен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Pro (AEDP), получивший название Кортаген [15, 53]. Пептид синтезирован на основании анализа аминокислотного состава Кортексина. Экспериментальные исследования показали, что биологическая активность тетрапептида по большинству свойств сходна с Кортексином. Пептид проникает через гематоэнцефалический барьер, усиливает экспрессию гена цитокина IL-2 в гипоталамусе, ускоряет процесс регенерации поврежденных нейронов, регулирует состояние хроматина. Непосредственное введение Кортагена в желудочки мозга оказывало антиаликсическое (противотревожное) действие. Пептид повышал устойчивость к иммобилизационному стрессу у молодых и старых животных, ингибировал образование продуктов перекисного окисления липидов. У старых животных введение пептида приводило к повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также способствовало нормализации уровня норадреналина и дофамина. Установлено, что введение Кортагена животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза 6, НАДН-дегидрогеназа 5 (кодирующий ген *ND5*), цитохром С-оксидаза 3 (кодирующий ген *COX3*). Следует также отметить статистически значимые изменения экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), белок транслокации 1 (кодирующий ген *TLOC1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), глобулин, связывающийся с кортикостероидами (кодирующий ген *Cbg*), белок теплового шока 70 (кодирующие гены *Hsc70*, *Hsp73*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместности класса II и III [38]. Результаты этих исследований позволяют оценить молекулярный механизм действия Кортагена с целью создания лекарственного препарата для коррекции некоторых функций мозга в будущем.

Изучение аминокислотного состава Ретиналамина позволило сконструировать наиболее активный пептид — Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), который оказался идентичным пептиду Эпиталон. Этот факт указывает на наличие общих механизмов регуляции метаболизма в клетках эпифиза и сетчатки, что обусловлено разви-

тием их из единого эмбрионального листка (нейроэкто-дерма). Кроме того, доказано, что секреторные клетки эпифиза (пинеалоциты) гомологичны фоторецепторным клеткам сетчатки. Однако у высших позвоночных и человека пинеалоциты утратили свою способность непосредственно реагировать на световые раздражители. Введение этого пептида животным приводило к нормализации электроретинограммы, способствовало замедлению развития дистрофических изменений в сетчатке у крыс линии Campbell с генетически детерминированной пигментной дегенерацией сетчатки [15, 54]. Важным экспериментальным фактом явилось выявление способности тетрапептида индуцировать дифференцировку полипотентных клеток эктодермы ранней гастрюлы лягушки (*Xenopus Laevis*), что способствовало возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Добавление тетрапептида к эмбриональным культурам клеток сетчатки цыплят способствовало индукции дифференцировки различных типов нейронов сетчатки (активация экспрессии белков Brn3, Pax6, Prox1, Vsx1) и пигментного эпителия (активация синтеза белка транстерритина) [55].

При исследовании пептидного препарата сосудов Славинорм методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Lys-Glu-Asp (KED), получивший название Везуген [56]. Пептид стимулировал рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствовал восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышал их резистентность и проницаемость. Пептид KED активировал синтез белков — маркеров функциональной активности эндотелия сосудов (Ki67, Cx43, VEGF) и снижал экспрессию маркера апоптоза p53 при репликативном старении эндотелиоцитов. Повышение экспрессии протеина Ki67 (белок пролиферации) под действием пептида KED может быть обусловлено его специфическим взаимодействием с сайтом CATC в малой бороздке ДНК [57].

При исследовании пептидного препарата печени Вентвил методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Glu-Asp-Leu (EDL), получивший название Оваген [58]. Пептид стимулировал рост эксплантатов печени крыс *in vitro*, а также усиливал митотическую активность гепатоцитов и способствовал росту ткани печени у крыс с частичной гепатэктомией. Введение пептида животным после воздействия токсических веществ способствовало более быстрому восстановлению функций печени.

При исследовании пептидного препарата хрящей Хондролокс [59] методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Ala-Glu-Asp (AED), получивший название Карталакс [60]. Пептид стимулировал рост эксплантатов фрагментов хрящевой ткани проксимальной головки бедренной кости крыс *in vitro*. Трипептид также способствовал усилению плотности костной ткани при введении его животным.

Следует также отметить, что в пептидном препарате бронхов Лангопепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии были выявлены трипептид Glu-Asp-Gly (EDG), получивший название Хонлутен [61], и тетрапептид Ala-Glu-Asp-Leu (AEDL), получивший название Бронхоген [62]. Эти пептиды способствовали восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различной патологии и старении. Установлено, что тетрапептид AEDL регулирует экспрессию генов белков, участвующих в дифференцировке бронхиального эпителия: NKX2-1, SCGB1A1, SCGB3A2, FOXA1 и FOXA2. Кроме того, Бронхоген регулирует экспрессию генов белков, ответственных за патологическое развитие ткани легких: MUC4, MUC5AC и SFTPA1. Спектрофотометрия, вискозиметрия и круговой дихроизм подтвердили связывание тетрапептида с нуклеотидами в большой бороздке ДНК (положение N7 гуанин) [63]. После проведения необходимых доклинических исследований Бронхоген был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

В пептидном препарате мочевого пузыря Везустим методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен дипептид Glu-Asp (ED), получивший название Везилют [64]. Препарат повышает тонус гладких мышц мочевого пузыря, а также способствует нормализации функций его сфинктера и детрузора.

В пептидном препарате сердца Корапепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Arg (AEDR), получивший название Кардиоген [65]. Применение пептида при экспериментальном инфаркте миокарда (перевязка коронарной артерии у крыс) привело к снижению в 3 раза летальности после инфаркта по сравнению с контролем. Установлено также уменьшение зон некроза, сохранение содержания гликогена в ткани миокарда при введении препарата животным. Кардиоген обладал протекторным действием по сохранению структур митохондрий и стимулировал репаративные процессы, что улучшало метаболизм кардиомиоцитов.

В пептидном препарате поджелудочной железы Панкрапепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Lys-Glu-Asp-Trp (KEDW), получивший название Панкраген [66]. Установлено, что введение тетрапептида крысам в модели аллоксанового диабета позволило уменьшить летальность у животных почти в 2 раза, также отмечена нормализация концентрации глюкозы в крови. Пептид KEDW регулировал экспрессию генов и кодируемых ими белков, ответственных за поддержание функциональной активности эндокринных клеток поджелудочной железы: PDX1, NGN3, PAX6, FOXA2, NKX2-2, NKX6.1, PAX4, MNX1 и HOXA3 [67]. После проведения необходимых доклинических исследований Панкраген

был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

При исследовании пептидного препарата семенников Тестонорм методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Lys-Glu-Asp-Gly (KEDG), получивший название Тестаген. Пептид способствует повышению сниженного уровня тестостерона и нормализации показателей спермограммы у животных.

Исследования 18 коротких пептидов (выделенных из исходных комплексных пептидных препаратов и синтезированных из аминокислот), которые были проведены в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии совместно с ведущими научными учреждениями России, Украины, США, Италии, Швеции, Германии и др., показали их высокую биологическую активность. Обнаружено, что ди-, три-, тетрапептиды способны комплементарно взаимодействовать с промоторными участками генов по специфическим сайтам связывания ДНК, вызывая разделение цепей двойной спирали и активацию РНК полимеразы. Выявление феномена пептидной активации транскрипции генов указывает на природный механизм поддержания физиологических функций организма, в основе которого лежит комплементарное взаимодействие регуляторных пептидов с ДНК. Необходимо отметить единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе при исследовании влияния пептидов на геном растений, насекомых, грызунов, обезьян и человека. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования живой материи.

В нашей стране также были разработаны и другие лекарственные препараты — синтетические пептиды, обладающие физиологическим эффектом. Среди них синтетический дипептид Тимодепрессин, который производит НПК Цитомед (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-001836/08. Дипептид состоит из D-аминокислот (глутаминовой кислоты и триптофана), соединенных γ -пептидной связью. Этот препарат обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета. Тимодепрессин уменьшает количество маркеров активации на лимфоцитах, подавляет пролиферацию Т-клеток, угнетает спонтанную выработку TNF- α , усиливает выработку IL-7 [68]. Известен также лекарственный препарат Ликопид, который производит ЗАО Пептек (Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-001438. Действующее вещество препарата — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов

(нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки). Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых цитокинов IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , γ -интерферона и активности естественных киллерных клеток [69]. Необходимо также отметить лекарственный препарат Глутоксим, который производит ЗАО «ФАРМА ВАМ» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение Р N002010/03-2002. Препарат представляет собой глутамил-цистеинил-глицин динатрия, влияет на окислительно-восстановительный метаболизм клетки, стимулирует эндогенную продукцию цитокинов и гемопоэтических факторов, оказывает воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки. Глутоксим нормализует естественный противоопухолевый и противоионфекционный иммунитет [70].

В России также создана и производится группа синтетических пептидов, нормализующих функции мозга [11]. К основным таким препаратам относится Семакс (ЗАО Пептоген, Москва, Россия), регистрационное удостоверение Р N000812/01, который представляет собой синтетический гептапептид — аналог фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенный гормональной активности. Семакс обладает нейрометаболическим действием, оказывают антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротективное и нейротрофическое действие. Препарат усиливает внимание при обучении и анализе информации. Семакс активирует экспрессию гена нейротрофина BDNF — регулятора дифференцировки нейронов [71]. Следующим препаратом является Селанк (ЗАО Пептоген, Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-003339/09. Препарат представляет собой синтезированный аналог эндогенного пептида тафтцина, обладает противоотревожным действием, антидепрессивным эффектом, антиастеническим действием. Пептид улучшает познавательные функции, память, речь, повышает внимание, запоминание, анализ и воспроизведение информации, нормализует психомоторные реакции [72, 73]. Известен также препарат Ноопепт (ПАО Отисифарм, Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-001577. Препарат представляет собой этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, обладает ноотропными и нейропротективными свойствами. Ноопепт улучшает память и способность к обучению, препятствует развитию амнезии, способствует повышению устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям. Препарат оказывает антиоксидантное действие, блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов, ослабляя нейротоксическое действие избыточного кальция, улучшает реологические свойства крови. Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду [74].

Будущим этапом развития пептидной фармакологии является изучение молекулярных механизмов взаимо-

действия природных пептидов и их аналогов с геномом с целью создания лекарственных препаратов нового поколения, направленно регулирующих активность генов и синтез белков, участвующих в патогенезе различных заболеваний. Также важным является изучение влияния пептидов на стабилизацию метаболизма клеток и профилактику их преждевременного старения, что может способствовать достижению видового предела жизни организмов. Следует отметить важность отсутствия аллергических реакций и побочных эффектов пептидных препаратов, что обусловлено их природным происхождением и небольшой молекулярной массой.

Необходимо подчеркнуть, что создание органопрепаратов, выделение физиологически активных веществ различной природы из органов животных или растений в прошлом имело целью, прежде всего, увеличение ресурса жизнедеятельности организма. Поэтому пептидная фармакология, преследуя эту же цель, но используя современные подходы к изучению молекулярных механизмов, надо полагать, имеет большое будущее.

Автор выражает искреннюю благодарность профессорам И.М. Кветному, А.Т. Марьяновичу, Г.А. Рыжак, С.В. Трофимовой, докторам биологических наук Н.С. Линьковой, И.Г. Попович, кандидату биологических наук О.Н. Михайловой, сотрудникам института Е.С. Мироновой, Э.Ю. Плотниковой за большую помощь при подготовке обзора.

ЛИТЕРАТУРА

- Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-Based Drugs and Drug Delivery Systems. *Molecules*. 2017;22(12):2185–91. doi: 10.3390/molecules22122185
- Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10). pii: E2383. doi: 10.3390/ijms20102383
- Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов. *Вопросы медицинской химии*. 1984;30(3):2–7.
- Говорун В.М., Иванов В.Т. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях. *Биоорганическая химия*. 2011;37(2):199–215.
- Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: СЗГМУ. 2014;578.
- Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. *Neuroendocrinology Letters. Special Issue*. 2002;144.
- Owji N., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghasemi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell. Biol.* 2018;97(6):422–41.
- Vanyushin V.F., Khavinson V.Kh. *Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics. W. Doerfler, P. Böhm (eds.)*. Springer International Publishing Switzerland. 2016;69–90.
- Дейгин В.И. Разработка оригинальных пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2010;6(1):63–4.
- Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008;3–4:2399–425.
- Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А., Лавров Н.В., Любимов А.В., Яклешкин А.В. Психофармакологический профиль ноотропных пептидов. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009;9(1–2):2517–23.
- Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019;33:1–12.
- Ceafalan L.C., Enciuab A.-M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–461.
- Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell. Rev. Reports*. 2019;1–8. doi: 10.1007/s12015-019-09921-3
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена. 2014; 271.
- Skrivankova B., Julis I, Podrazky V, Trnavsky K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions. Suppl.* 1993;39:219–24.
- Bircan K., Ozen H.A., Ergen A., Başar I., Özgür S., Ilker Y., Karaağaoğlu E., Remzi D. Raveron versus placebo in the conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int. Urol. Nephrol.* 1990;22(4):345–8.
- Brock J, Golding D, Smith PM, Nokes L, Kwan A, Lee PYF. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. *Clin. J. Sport Med.* 2018. doi: 10.1097/JSM.0000000000000566
- Ochi M., Wang P.L., Ohura K., Takashima S., Kagami H., Hirose Y., et al. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants. *Clin. Oral. Implants Res.* 2003;14(3):294–302.
- Cui S, Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD008900
- Bertarelli F. Efficacy of thymostimulin. *Lancet*. 1994;343(8890):184.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139–49.
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(3/4):233–40.
- Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997;19(9/10):501–5.
- Хавинсон В.Х., Попович И.Г. Роль пептидов эпифиза в процессах старения. *Патогенез*. 2017;15(3):12–9.
- Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment. *Experimental. Pathol.* 1979;17(9):539–45.
- Комаров Ф.И., Хавинсон В.Х., Симоненкова В.А., Меркурьева Г.А. Применение эпиталамина при климактерической миокардиопатии. *Клиническая медицина*. 1995;73(4):40–2.
- Шустов С.Б., Хавинсон В.Х., Шутак Т.С., Ромашевский Б.В. Влияние эпиталамина на углеводный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 1998;9:45–8.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;151(3):343–7.
- Григорьев С.Г., Корнеев А.А., Попович И.Г. Выбор метода математико-статистического доказательства эффективности пептидного препарата эпифиза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;4:115–26.
- Менджерский А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Прокофьев В.Н. Влияние кортексина и пинеалона на поведение и нейрохимические процессы у 18-месячных крыс при гипоксии и гипотермии. *Успехи геронтологии*. 2015;28(3):532–9.
- Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанова Т.М. и соавт. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полусферного ишемического инсульта. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238–44.
- Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s12015-019-09882-7
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной

- терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Рети-наламин® по динамике остроты зрения. *Клиническая офтальмология*. 2017;4:219–26.
35. Арион В.Я., Зимина И.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В. Тактивин — природный иммунокорректор. Клиническое применение. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007;4:11–26.
36. Morozov V.G., Khavinson V.K. *Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions*. US Patent № 5,538,951. 1996.
37. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1:55–9.
38. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel (Switzerland): Karger AG*. 2005; 104.
39. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент РФ № 2080120. 1997; 15.
40. Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Bablishvili N., Barbakadze S. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology*. 2004;5:73–9.
41. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic. Acids Reseach*. 2019;47(20):10553–63. doi: 10.1093/nar/gkz850
42. Khavinson V., Popovich I. *Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In RSC Drug Discovery Series No. 57 Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Ed. A.M. Vaiserman. 2017; 496–513.
43. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий иммуногеропротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2301074. 2007; 17.
44. Хавинсон В.Х. Тетрапептид, обладающий геропротекторной активностью, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2157233. 2000; 28.
45. Хавинсон В.Х., Копылов А.Т., Васильковский Б.В., Рыжак Г.А., Линькова Н.С. Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(7):52–5.
46. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalis N.A., Bablishvili N.K., Trofimova S.V. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(5):329–33.
47. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутюгов А.А. Пептид эпиталон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(6):692–5.
48. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М., Кветная Т.В., Полякова В.О., Корф Х. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинеллоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;153(2):223–6.
49. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. *Neuroendocrinol. Letters*. 2001;22(4):251–4.
50. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, стимулирующий регенерацию нейронов центральной нервной системы, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2301678. 2007; 18.
51. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E., Bolshakova A., Gainullina A., Tendler S., Morozova E., Tarnovskaya S., Vinski D., Bakulev V., Kasyanenko N. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease. *J. Neurol. Neurosci*. 2017;8(1):166;1–11.
52. Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х., Шуваев В.Т. Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макакрезусов (Macaca Mulatta). *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2019;1:62–73.
53. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Малинин В.В., Григорьев Е.И. Тетрапептид, стимулирующий функциональную активность нейронов, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2155063. 2000; 24.
54. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuroendocrinol. Letters*. 2002;23(4):365–8.
55. Хавинсон В.Х., Проняева В.Е., Линькова Н.С., Трофимова С.В. Пептидергическая регуляция дифференцировки эмбриональных клеток сетчатки. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013;1:57–60.
56. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, повышающий резистентность капилляров, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2295970. 2007; 9.
57. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С., Гутоп Е.О., Елашкина Е.В. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении. *Успехи геронтологии*. 2014;27(1):108–14.
58. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, стимулирующий регенерацию ткани печени, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2297239. 2007; 11.
59. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных). *Патогенез*. 2019;17(2):13–24. doi: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24
60. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, нормализующий метаболизм в костной и хрящевой тканях, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2299741. 2007; 15.
61. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий стресспротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2304444. 2007; 23.
62. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А., Григорьев Е.И., Ряднова И.Ю. Пептидное соединение, восстанавливающее функцию органов дыхания. Патент РФ № 2255757. 2005; 19.
63. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. *Lung*. 2014;192(5):781–91.
64. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Рыжак Г.А., Козлов Л.В. Фармацевтическая композиция на основе пептида, нормализующего мочеиспускание, и способ ее применения. Патент РФ № 2367467. 2009; 26.
65. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А., Григорьев Е.И., Ряднова И.Ю. Пептидное соединение, восстанавливающее функцию миокарда. Патент РФ № 2255756. 2005; 19.
66. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Григорьев Е.И., Рыжак Г.А. Тетрапептид, регулирующий уровень глюкозы при сахарном диабете, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2242241. 2004; 35.
67. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. *Am. J. Biomedical. Sci*. 2015;7(3):156–69.
68. Красильщикова М.С., Леонов В.П., Зацепина О.В., Дейгин В.И. Исследование иммуносупрессорных свойств тимодепрессина в экспериментальной модели аутоиммунных заболеваний. *Иммунология*. 2009;30(5):290–4.
69. Иванов В.Т., Андропова Т.М., Несмеянов В.А., Пинегин Б.В., Леджер Р., Бомфорд Р., Хаитов Р.М. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопада). *Клиническая медицина*. 1997;3:11–5.
70. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Богуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Антонов В.Г. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010;5–6:18–23.
71. Лебедева И.С., Паникратова Я.Р., Соколов О.Ю., Куприянов Д.А., Румшицкая А.Д., Кост Н.В., Кост Н.В., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на дефолтную сеть головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(5):597–604.
72. Апарчин К.А., Зарицкая Л.В., Григорьев С.Е., Лепехова С.А. Возможности применения препарата селанк для медикаментозной коррекции постспленэктомического иммунодефицита. *Аллергология и иммунология*. 2006;7(3):429.
73. Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И., Мясоедов Н.Ф., Скребицкий В.Г. Действие «Селанка» на спонтанную синаптическую активность пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(11):589–592.

74. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Бочкарев В.К., Давыдова И.А. Результаты клинического исследования нового пептидного препарата ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007;9(2):26–32.

REFERENCES

- Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-based drugs and drug delivery systems. *Molecules*. 2017;22(12):2185–91. doi: 10.3390/molecules22122185
- Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10). pii: E2383. doi: 10.3390/ijms20102383
- Ashmarin I.P. Prospects for practical application and some basic studies of small regulatory peptides. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1984;30(3):2–7. (in Russian)
- Govorun V.M., Ivanov V.T. Proteomics and peptidomics in basic and applied medical research (review article). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2011;37(2):199–215. (in Russian)
- Mar'yanovich A.T. The general theory of peptide regulation of physiological functions: the blood-brain barrier and the evolution of the connections between the periphery and the brain. Spb.: SZGMU. 2014;578. (in Russian)
- Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. *Neuroendocrinology Letters. Special Issue*. 2002;144.
- Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghase-mi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):422–41.
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. *Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics. W. Doerfler, P. Böhm (eds.)*. Springer International Publishing Switzerland. 2016; 69–90.
- Deygin V.I. Development of original peptide drugs: the situation in Russia and in the world. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova*. 2010;6(1):63–4. (in Russian)
- Shabanov P.D. Pharmacology of drugs peptide structure. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2008;3–4:2399–425. (in Russian)
- Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A., Lavrov N.V., Lyubimov A.V., Yaklashkin A.V. Psychopharmacological profile of nootropic peptides. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2009;9(1–2):2517–23. (in Russian)
- Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019;33:1–12.
- Ceafalan L.C., Enciuab A.-M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–61.
- Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–8. doi: 10.1007/s12015-019-09921-3
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide geroprotectors — epigenetic regulators of the physiological functions of the organism. *Spb.: RGPU im. A.I. Gertsena*. 2014;271. (in Russian)
- Skrivankova B, Julis I, Podrazky V, Trnavsky K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions. Suppl.* 1993;39:219–24.
- Bircan K., Ozen H.A., Ergen A., Başar I., Özgür S., Ilker Y., Karaağaoğlu E., Remzi D. Raveron versus placebo in the conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int. Urol. Nephrol.* 1990;22(4):345–8.
- Brock J, Golding D, Smith PM, Nokes L, Kwan A, Lee PYF. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. *Clin. J. Sport. Med.* 2018. doi: 10.1097/JSM.0000000000000566
- Ochi M., Wang P.L., Ohura K., Takashima S., Kagami H., Hirose Y, et al. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2003;14(3):294–302.
- Cui S, Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD008900
- Bertarelli F. Efficacy of thymostimulin. *Lancet*. 1994;343(8890):184.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139–49.
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(3/4):233–240.
- Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997;19(9/10):501–5.
- Khavinson V.Kh., Popovich I.G. The role of pineal gland peptides in aging. *Patogenez*. 2017;15(3):12–9. (in Russian)
- Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment. *Experim. Pathol.* 1979;17(9):539–45.
- Komarov F.I., Khavinson V.Kh., Simonenkova V.A., Merkur'eva G.A. The use of epithalamin in menopause myocardial pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 1995;73(4):40–42. (in Russian)
- Shustov S.B., Khavinson V.Kh., Shutak T.S., Romashevskiy B.V. The effect of epithalamin on carbohydrate metabolism and the state of the cardiovascular system in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 1998;9:45–8. (in Russian)
- Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyuk-Shcheglova I.A. The peptide geroprotector from the pineal gland slows the accelerated aging of older people: the results of a 15-year observation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011;151(3):343–7. (in Russian)
- Grigor'ev S.G., Korneenkov A.A., Popovich I.G. The choice of the method of mathematical and statistical evidence of the effectiveness of the peptide preparation of the pineal gland. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2019;4:115–26. (in Russian)
- Mendzheritskiy A.M., Karantysh G.V., Ryzhak G.A., Prokof'ev V.N. The influence of cortexin and pinealon on the behavior and neurochemical processes in 18-month-old rats with hypoxia and hypothermia. *Uspekhi gerontologii*. 2015;28(3):532–9. (in Russian)
- Stakhovskaya L.V., Meshkova K.S., Dadasheva M.N., Chefranova Zh. Yu., Titova L.P., Lokshanova T.M. et al. A multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in the acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy akademii*. 2012;1(37):238–44. (in Russian)
- Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s12015-019-09882-7
- Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. A meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of retinoprotective therapy of “dry” AMD with the use of Retinalamin® on the dynamics of visual acuity. *Klinicheskaya Oftal'mologiya*. 2017;4:219–26. (in Russian)
- Arion V.Ya., Zimina I.V., Moskvina S.N., Bystrova O.V. Tactivin is a natural immunocorrector. Clinical application. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2007;4:11–26. (in Russian)
- Morozov V.G., Khavinson V.K. *Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions*. US Patent № 5,538,951. 1996.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1:55–9.
- Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG. 2005;104.
- Khavinson V.Kh., Sery S.V., Malinin V.V. *An agent with immunomodulatory activity*. Patent RF № 2080120. 1997;15. (in Russian)
- Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Babilshvili N., Barbakadze S. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology*. 2004;5:73–9.
- Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic. Acids Research*. 2019;47(20):10553–63. doi: 10.1093/narlgkz850
- Khavinson V., Popovich I. *Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span*. In *RSC Drug Discovery Series No. 57 Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Ed. A.M. Vaiserman. 2017; 496–513.
- Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide having an immuno-protective effect, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2301074. 2007; 17. (in Russian)

44. Khavinson V.Kh. *Tetrapeptide with geroprotective activity, pharmacological agent based on it and method of its use*. Patent RF № 2157233. 2000; 28. (in Russian)
45. Khavinson V.Kh., Kopylov A.T., Vas'kovskiy B.V., Ryzhak G.A., Lin'kova N.S. Identification of the AEDG peptide in the pineal gland polypeptide complex. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017;164(7):52–5. (in Russian)
46. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalis N.A., Bablishvili N.K., Trofimova S.V. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24(5):329–33.
47. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. The epitalon peptide induces telomerase activity and elongation of telomeres in human somatic cells. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003;135(6):692–5. (in Russian)
48. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Kvetnoy I.M., Kvetnaya T.V., Polyakova V.O., Korf Kh. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2012;153(2):223–6. (in Russian)
49. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. *Neuroendocrinol. Letters*. 2001;22(4):251–4.
50. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that stimulates the regeneration of neurons of the central nervous system, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2301678. 2007; 18. (in Russian)
51. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E., Bolshakova A., Gainullina A., Tendler S., Morozova E., Tarnovskaya S., Vinski D., Bakulev V., Kasyanenko N. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease. *J. Neurol. Neurosci*. 2017;8(1):166; 1–11.
52. Kuznetsova T.G., Golubeva I.Yu., Trofimova S.V., Khavinson V.Kh., Shuvaev V.T. The influence of the Pinealon tripeptide on the rehabilitation of cognitive functions in the aging process using the example of rhesus monkeys (Macaca Mulatta). *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya*. 2019;1:62–73. (in Russian)
53. Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Malinin V.V., Grigor'ev E.I. *A tetrapeptide that stimulates the functional activity of neurons, a pharmacological agent based on it, and a method for its use*. Patent RF № 2155063. 2000;24. (in Russian)
54. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuroendocrinol. Letters*. 2002;23(4):365–8.
55. Khavinson V.Kh., Pronyaeva V.E., Lin'kova N.S., Trofimova S.V. Peptidergic regulation of the differentiation of retinal embryonic cells. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2013;57–60. (in Russian)
56. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *Peptide that increases capillary resistance, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2295970. 2007; 9. (in Russian)
57. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S., Gutop E.O., Elashkina E.V. Epigenetic aspects of peptide regulation of vascular endothelial proliferation during aging. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(1):108–14. (in Russian)
58. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that stimulates the regeneration of liver tissue, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2297239. 2007; 11. (in Russian)
59. Ryzhak G.A., Popovich I.G., Khavinson V.Kh. Prospects for the use of a peptide bioregulator for the prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data). *Patogenez*. 2019;17(2):13–24. doi: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24. (in Russian)
60. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that normalizes metabolism in bone and cartilage, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2299741. 2007; 15. (in Russian)
61. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide having a stress-protective effect, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2304444. 2007;23. (in Russian)
62. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigor'ev E.I., Ryadnova I.Yu. *A peptide compound that restores the function of the respiratory system*. Patent RF № 2255757. 2005; 19. (in Russian)
63. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. *Lung*. 2014;192(5):781–91.
64. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Ryzhak G.A., Kozlov L.V. *A pharmaceutical composition based on a peptide that normalizes urination and a method for its use*. Patent RF № 2367467. 2009;26. (in Russian)
65. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigor'ev E.I., Ryadnova I.Yu. *A peptide compound that restores myocardial function*. Patent RF № 2255756. 2005; 19. (in Russian)
66. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Grigor'ev E.I., Ryzhak G.A. *Tetrapeptide that regulates the level of glucose in diabetes mellitus, a pharmacological agent based on it and the method of its use*. Patent RF № 2242241. 2004; 35. (in Russian)
67. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. *Am. J. Biomedical. Sci*. 2015;7(3):156–69.
68. Krasil'shchikova M.S., Leonov V.P., Zatsepina O.V., Deygin V.I. The study of the immunosuppressive properties of thymodepressin in an experimental model of autoimmune diseases. *Immunologiya*. 2009;30(5):290–4. (in Russian)
69. Ivanov V.T., Andronova T.M., Nesmeyanov V.A., Pinegin B.V., Ledzher R., Bomford R., Khaitov R.M. The mechanism of action and clinical efficacy of the immunomodulator glucosaminylmuremlyl dipeptide (Lycopid). *Klinicheskaya meditsina*. 1997;3:11–5. (in Russian)
70. Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Antonov V.G. Glutoxim as an inhibitor of the phenotype of multidrug resistance associated with the expression of GWP. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010;5–6:18–23. (in Russian)
71. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N.V., Kost N.V., Myasoedov N.F. The effect of Semax on the default network of the brain. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2018;165(5):597–604. (in Russian)
72. Apartsin K.A., Zaritskaya L.V., Grigor'ev S.E., Lepekhova S.A. Possibilities of using the drug Selank for medical correction of post-splenectomy immunodeficiency. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;7(3):429. (in Russian)
73. Povarov I.S., Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Myasoedov N.F., Skrebitskiy V.G. The action of “Selank” on the spontaneous synaptic activity of the pyramidal neurons of the CA1 field of rat hippocampus. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016;162(11):589–92. (in Russian)
74. Neznamov G.G., Teleshova E.S., Syunyakov S.A., Bochkarev V.K., Davydova I.A. The results of a clinical study of a new peptide drug noopept in patients with psycho-organic disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(2):26–32. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Чернякова Т.В.¹, Брежнев А.Ю.², Газизова И.Р.³, Куроедов А.В.^{4,5}, Селезнев А.В.⁶**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**¹Многопрофильный медицинский центр Банка России, 117593, Москва, Россия²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, Россия³ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, 197376, Санкт-Петербург, Россия⁴ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Москва, Россия⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия⁶ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, 153012, Иваново, Россия

В данном обзоре мы обобщили имеющиеся современные знания о течении и лечении глаукомы у беременных для помощи специалистам в выборе тактики ведения этой сложной группы пациенток. Глаукома представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание. У женщин детородного возраста ее диагностируют редко. Однако в последнее время возрастает вероятность столкнуться с ведением беременных пациенток с диагнозом «глаукома». Осложняется данная ситуация отсутствием рекомендаций по лечению глаукомы при беременности. Как известно, внутриглазное давление от I триместра к III прогрессивно снижается, что часто требует коррекции гипотензивной терапии глаукомы. Кроме того, необходимо учитывать воздействие применяемых препаратов на материнский организм и оценивать возможные осложнения тератогенного характера на плод. Единственным гипотензивным антиглаукомным средством, отнесенным к категории В по классификации FDA, является бримонидин. Препараты других групп следует назначать с осторожностью. Важным решением в ведении пациенток, планирующих беременность и уже вынашивающих ребенка, могут быть лазерное или хирургическое лечение, которые также сопровождаются медикаментозной поддержкой.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; беременность; тератогенные эффекты; период лактации.

Для цитирования: Чернякова Т.В., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Особенности течения и лечения глаукомы в период беременности. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):178–184.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-178-184>

Для корреспонденции: Куроедов Александр Владимирович — д-р мед. наук, проф. кафедры, начальник отделения; e-mail: akuroyedov@hotmail.com

Чернякова Т.В.¹, Брежнев А.Ю.², Газизова И.Р.³, Куроедов А.В.^{4,5}, Селезнев А.В.⁶**FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF GLAUCOMA DURING PREGNANCY**¹Multy-field Medical Center of Bank of Russia, 117593, Moscow, Russia²Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Russia³North-West Federal Medical and Research 197376, Saint-Petersburg, Russia⁴Mandryka Central Clinical Hospital, 107014, Moscow, Russia⁵Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia⁶State Medical Academy, 153012, Ivanovo, Russia

In the review we have integrated all up-to-date knowledge concerning clinical course and treatment of glaucoma among pregnant women to help specialists choose a proper policy of treatment for such a complicated group of patients. Glaucoma is a chronic progressive disease. It rarely occurs among childbearing aged women. Nevertheless the probability to manage pregnant patients having glaucoma has been recently increasing. The situation is complicated by the fact that there are no recommendations on how to treat glaucoma among pregnant women. As we know, eye pressure is progressively going down from the first to the third trimester, so we often have to correct hypotensive therapy. Besides, it is necessary to take into account the effect of applied medicines on mother health and evaluate possible teratogenic complications for a fetus. The only medicine against glaucoma which belongs to category B according to FDA classification is brimonidine. Medicines of the other groups should be prescribed with care. Laser treatment or surgery may also be a relevant decision when monitoring patients who are planning pregnancy or just bearing a child. Such treatment should be also accompanied by medicines.

Keywords: primary open-angle glaucoma; pregnancy; teratogenic effects; lactation.

For citation: Chernyakova T.V., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V. Features of the course and treatment of glaucoma during pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):178–184.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-178-184>

For correspondence: Kuroyedov A.V. — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: akuroyedov@hotmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.10.19

Accepted 18.02.20

Впервые выявленная первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), к счастью, редко диагностируется именно у беременных пациенток. Чаше офтальмологи

наблюдают женщин, которые уже находятся на диспансерном учете по поводу этого заболевания и планируют рождение ребенка. Вместе с тем в последнее время

распространенность глаукомы в этой группе населения возрастает, что обусловлено созданием семьи в более зрелом возрасте [1]. Также высказывается предположение, что увеличение числа беременных с глаукомой связано с новыми репродуктивными технологиями, которые позволяют пациенткам планировать беременность в любом возрасте. До настоящего времени ни одно исследование не определило частоту распространенности заболевания в период беременности. Известно, что распространенность глаукомы у молодых женщин составляет 0,48% в возрасте до 24 лет, 0,42% среди женщин 25–34 лет и 0,73% — от 35 до 44 лет [2]. Случаев заболевания, индуцированных беременностью, в литературе не описано [3].

В исследовании, проводимом на здоровых женщинах, было отмечено статистически значимое снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) во всех триместрах беременности по сравнению с небеременными женщинами [4]. Аналогичная динамика отмечена у женщин, болеющих глаукомой [5]. Отмечено, что уровень ВГД прогрессивно понижался от первого триместра к третьему [6]. Ранее, также были представлены данные, что у 35% женщин с системной нормотонией наибольшее понижение уровня ВГД отмечалось между 12-й и 18-й гестационными неделями, тогда как у 61% пациентки с артериальной гипертензией этот период находился между 24-й и 30-й неделями [7].

Снижение офтальмотонуса во время беременности многофакторно. Первостепенное значение принадлежит изменениям гормонального фона [8]. Повышение уровня релаксина приводит к улучшению оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), а увеличение количества бета-человеческого хорионического гонадотропина — к уменьшению ее секреции. В более ранних источниках указывалось, что понижение офтальмотонуса во время беременности связано с уменьшением давления в эписклеральных венах и усилением оттока ВГЖ. Важно, что в большинстве наблюдений в течение беременности прогрессирование глаукомы не наблюдается [7]. Например, были получены данные даже об увеличении средней пороговой чувствительности центрального и периферического поля зрения в этот период [4]. Имеются единичные публикации, описывающие клинические случаи наблюдения женщин с некомпенсированной глаукомой во время беременности, несмотря на проводимые медикаментозное и хирургическое виды лечения [9]. Следует отметить, что часто пациентки самостоятельно отказываются от гипотензивной терапии из-за потенциальных тератогенных побочных эффектов применяемых лекарственных средств. В таких случаях рекомендуется планировать беременность с выполнением хирургического или лазерного лечения женщинам детородного возраста до зачатия.

В настоящее время не существует научно обоснованных рекомендаций по лечению глаукомы при беременности. Рандомизированные клинические исследования данной группы пациенток не проводятся, что

обусловлено этическими и правовыми ограничениями. Например, опрос офтальмологов Великобритании показал, что лишь 26% из них ранее лечили глаукому у беременных женщин [8]. Безусловно, лечение пациенток, планирующих рождение ребенка, сопряжено с трудностями выбора оптимального лечебного средства. Ни один из антиглаукомных препаратов не классифицирован как безопасный или полностью противопоказанный при беременности [1]. Использование местного лечения рекомендуется проводить с применением носослезной окклюзии в течение 5 мин. Этот метод способствует снижению системного вреда применяемых лекарственных средств. В исследовании A.J. Flach [10] было доказано снижение системного действия тимолола на 67% при носослезной окклюзии и на 65% при закрытии век и отсутствии мигательных движений. Основными принципами медикаментозной терапии беременных женщин при лечении глаукомы следует считать назначение гипотензивной терапии в максимально низких дозах и наиболее изученными препаратами. Эти данные представлены Food and Drug Administration (FDA) и признаны Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (табл. 1, 2) [2]. Большинство применяемых в офтальмологии препаратов относятся к категории С. Это лекарственные средства с полученными негативными эффектами при исследовании на животных и с неизвестной безопасностью для людей. В группу В включены только симпатомиметики. В исследованиях на животных местное применение бримонидина не приводило к негативным воздействиям на материнский организм и не сопровождалось тератогенными осложнениями плода. Следует помнить, что большинство беременностей являются незапланированными. Воздействие лекарственных средств часто происходит до того, как женщина узнает о своем положении. В течение первых 12 недель происходит этап органогенеза плода. Тератогенные эффекты применяемых препаратов могут быть особенно выражены [11]. В последний месяц III триместра беременности необходимо с осторожностью назначать препараты, проникающие через плаценту [12]. Они могут оказывать влияние на работу сердечной, дыхательной и неврологической систем плода. Основываясь на основных изменениях в организме женщины, в табл. 3 представлены рекомендации по лечению в период беременности и лактации [13].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются препаратами, имеющими самый длительный опыт применения в глаукоматологии. Например, их используют акушеры для лечения гипертонической болезни во время беременности. Однако назначение системных БАБ во II и III триместрах может вызывать внутриутробное ограничение роста и блокаду сердечной деятельности у новорожденного, а также способствовать преждевременным схваткам, брадикардии, полицитемии, апноэ

Таблица 1

FDA классификация тератогенных рисков [14]

FDA класс	Описание	Препарат
A	Отсутствие риска для плода, подтвержденные исследованиями на людях	Нет
B	Отсутствие риска для плода в исследованиях на животных или риски, которые не были подтверждены в исследованиях на людях	Бримонидин, дипивефрин
C	Подтвержденное на животных тератогенное влияние на плод. Назначение препарата оправданно в тех случаях, когда риск матери выше потенциального риска плода.	1. Аналоги простагландинов 2. Бета-адреноблокаторы 3. Ингибиторы карбоангидразы 4. Эпинефрин 5. Парасимпатомиметики апраклонидина
D	Явные доказательства тератогенного риска	Нет
X	Высокий подтвержденный риск развития аномалий у человека и животных. Применение этих препаратов абсолютно противопоказано во время беременности	Нет

Таблица 2

Классификация антиглаукоматозных препаратов и потенциальных побочных эффектов при беременности, разработанная Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) [2]

	FDA классификация	Влияние на животных	Результаты изучения побочных эффектов в клинических исследованиях
Бета-адреноблокаторы	C		Случай с нарушением проводимости сердца; аритмия и брадикардия (купируемые после прекращения приема препарата); при системном применении: внутриутробное ограничение роста, персистирующее нарушение ритма сердечной деятельности по типу блокады и дыхания у новорожденных; вялость и спутанность сознания
Ингибиторы карбоангидразы			
Пероральный прием	C	Аномалии передних конечностей	Единственный случай сакроилеальной тератомы
Местное применение	C	Врожденные аномалии позвоночника; снижение веса эмбриона	
Аналоги простагландинов			
Латанопрост	C	Мертворождение	
Травопрост	C	Тератогенное действие	
Биматопрост	C	Преждевременные роды; вероятность мертворождения	
Парасимпатомиметики			
Пилокарпин	C	Тератогенное действие	Признаки менингита у новорожденных
Симпатомиметики			
Неселективные симпатомиметики	B	Врожденная катаракта	При системном применении: задержка родовой деятельности; длительный период атонии матки с кровоизлиянием. При местном применении возможно развитие местных и системных побочных эффектов
Бримонидин	B	Отсутствие повреждения плода	У младенцев оказывает влияние на центральную нервную систему

при рождении, гипогликемии и гипербилирубинемии [14]. Побочные эффекты применяемых препаратов напрямую связаны с дозой поступающего в организм лекарственного средства и могут оказывать действие уже на ранних сроках [15]. Тем не менее в настоящее время у человека воздействие глазных форм БАБ на течение беременности и плод все еще не изучено. В экспери-

менте на животных было установлено, что введение тимолола замедляет тахикардию плода при гипоксии. Кроме того, встречаются сообщения о возможных проблемах с дыханием у новорожденных, подвергшихся воздействию системных БАБ в III триместре. Таких детей следует внимательно наблюдать в течение первых 2 дней после рождения при брадикардии и про-

явлениях дыхательной недостаточности. С. Mendez-Hernandez и соавт. [16] рекомендуют использование БАБ в качестве препаратов первой линии для контроля уровня ВГД у беременных пациенток. В процессе наблюдения они не обнаружили негативного влияния препарата на плод. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рекомендует тимолол как препарат, совместимый с грудным вскармливанием (см. табл. 3).

Альфа-2-агонисты

Наиболее распространенным альфа-2-адреномиметиком является бримонидин. Воздействие лекарственного средства было изучено в экспериментах на животных [17]. При оральном введении препарата беременным крысам не отмечалось неблагоприятных эффектов на плод при дозе 1,0 мг/кг/сут. Эта дозировка в 180 раз превышает терапевтическую дозу для человека. При использовании бримонидина в дозе 2,5 мг/кг/сут отмечалась токсичность для матери и плода, но врожденных пороков развития не наблюдалось. В лечении глаукомы у беременных пациенток он является предпочтительным в I, II и начале III триместров. В дальнейшем бримонидин следует отменить, поскольку он может вызывать изменения со стороны центральной нервной системы у новорожденного [12]. В описанных исследованиях был только один случай заболевания практически здорового ребенка, чью мать лечили бримонидином 0,2% в I и III триместрах беременности [7]. Лечение препаратами данной группы у беременных пациенток необходимо применять с осторожностью и под контролем врача.

Ингибиторы карбоангидразы

Наиболее часто применяемыми системными и местными ингибиторами карбоангидразы (ИКА) являются ацетазоламид, бринзоламид и дорзоламид. Авторы указывают, что при введении высоких доз ацетазоламида развивается аномалия развития передних конечностей мышей, крыс, хомяков и кроликов [2]. Также описаны случаи возникновения временного метаболического ацидоза и внутричерепной гипертензии у новорожденных детей, чьи матери получали лечение ацетазоламидом незадолго до родов. Известно, что ИКА проникают через плацентарный барьер [18]. В рамках совместного перинатального проекта был проведен мониторинг 1024 женщин, которые использовали ацетазоламид во время беременности. При анализе результатов связи между применением препарата и возникновением врожденных дефектов выявлено не было [19]. Офтальмологические (инстилляционные) формы ИКА изучены значительно меньше. В эксперименте на фоне применения дорзоламида в дозах, превышающих лечебные, отмечались пороки развития. У беременных и кормящих крыс, получавших до 10 мг/кг/сут, наблюдалось снижение массы тела плода, но увеличения пороков развития зафиксировано не было [2]. Согласно

Таблица 3

Рекомендации в период беременности и кормления грудью

Беременность	Период лактации
1-я линия: бримонидин (класс B)	1-я линия: ингибиторы карбоангидразы
2-я линия: бета-адреноблокаторы (класс C)	Альтернатива: тимолол и аналоги простагландинов
3-я линия: местные ингибиторы карбоангидразы (класс C)	Тимолол и ацетазоламид (разрешены комитетом по лекарствам Американской академии педиатров)
Альтернатива: пилокарпин, аналоги простагландинов	

классификации FDA, ацетазоламид относится к лекарственным средствам, совместимым с грудным вскармливанием. Данные о негативном воздействии местных ИКА на женщин во время беременности и грудного вскармливания в настоящий момент отсутствуют. Исходя из представленного выше, препараты данной группы могут быть использованы в III триместре беременности и в период грудного вскармливания [12].

Аналоги простагландинов

Эндогенные аналоги простагландинов (АП) играют важную роль в репродуктивном цикле человека, но механизмы их воздействия до конца не изучены. Применение препаратов данной группы у беременных пациенток, болеющих глаукомой, вызывает много спорных вопросов. Простагландины E₂ и F_{2a} содержатся в амниотической жидкости. Равномерное соотношение концентрации двух типов веществ сдерживает сокращение матки, предотвращая угрозу выкидыша на ранних сроках и гипоксию плода в период гестации. Следует помнить, что в настоящее время они применяются в акушерско-гинекологической практике с целью прерывания беременности в поздние сроки. Известно, что концентрация простагландинов значительно увеличивается накануне родов, что обеспечивает хорошую родовую деятельность [20].

В результатах исследований на животных было отмечено, что латанопрол в дозе, превышающей лечебную в 15–80 раз, оказывает эмбриотоксический эффект и вызывает пороки развития у мышей и крыс. В дозе, в 15 раз превышающую рекомендованную, не оказывает тератогенного эффекта у кроликов и хомяков [21]. Доклинические исследования применения травопроста до 10 мг/кг/сут вызвали скелетные и висцеральные пороки развития у потомства. В более низких дозах (3 мг/кг/сут) применение этого препарата не приводило к нарушениям развития потомства. Указанные в работе концентрации в 250 и 75 раз соответственно превышали максимальную рекомендуемую лечебную дозу, используемую при лечении глаукомы. Опубликованные результаты наблюдения за беременными жен-

щинами, страдающими глаукомой, сообщили об одном случае зарегистрированного спонтанного выкидыша, в остальных неблагоприятного воздействия на беременность и плод отмечено не было [22]. Учитывая представленные выше результаты, большинство клиницистов рекомендуют избегать назначения АП во время беременности.

Другие лекарства

Пилокарпин — мускариновый (парасимпатомиметический) алкалоид, впервые полученный из листьев южноамериканского кустарника. Исследований на людях о возможных неблагоприятных репродуктивных эффектах пилокарпина не проводилось. Анализ результатов перорально вводимого ¹⁴C-меченного пилокарпина на крысах показал, что плацентарное проникновение пилокарпина было низким. Только 0,9% материнской дозы достигало каждого плода [23]. Исследования на животных подтвердили негативное влияние карбохола и пилокарпина на развитие эмбриона. Между тем, в отдельных клинических случаях в период беременности и лактации у человека не было выявлено тератогенного эффекта. Препараты этой группы отнесены к группе С (по классификации FDA). Их применение не рекомендуется. Особую осторожность следует соблюдать пациенткам с миастенией в анамнезе, поскольку на фоне применения парасимпатомиметиков у них могут развиваться мышечная слабость и менингит [2].

Лазерное лечение глаукомы

Лазерное лечение может являться хорошей альтернативой лекарственной терапии [24]. Выполнение данной операции возможно в любом триместре беременности. [12]. Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) безопасна. Начало ее действия отсроченное, поэтому она не может быть рекомендована при необходимости срочного понижения уровня ВГД. Кроме того, СЛТ у беременных выполняется только при ПОУГ и менее эффективна у пациентов моложе 50 лет [2]. Ранее были приведены результаты лечения и наблюдения 40 беременных и кормящих женщин, которым в процессе лечения глаукомы была выполнена СЛТ. Было подтверждено статистически значимое успешное понижение уровня офтальмотонуса и отсутствие каких-либо соматических осложнений после такого лечения [25].

Хирургическое лечение

Вопрос хирургического лечения возникает на этапе, когда уровень ВГД сохраняется суб- или декомпенсированным при применении местного медикаментозного и/или лазерного лечения [26]. Кроме того, решение об операции может быть принято на этапе планирования беременности, особенно при далеко зашедших стадиях болезни и при угрозе потери зрительных функций [10]. Хирургическое лечение глаукомы у беременных сталкивается с двумя проблемами: побочное воздействие использования анестетиков и риски самой опера-

ции. Исследования на животных показали, что воздействие сукцинилхолина в высоких дозах может вызывать нервно-мышечный паралич новорожденных [27], а вдыхаемые анестетики, такие как галотан и закись азота, вызывают задержку роста, аборт и врожденные аномалии. Вместе с тем приведены публикации, которые не подтвердили данные факты. Так, исследование, проанализировавшее результаты хирургического лечения 5405 женщин, показало, что единичное воздействие общей анестезии на ранних сроках беременности не было связано с увеличением частоты врожденных дефектов. Однако следует учитывать, что увеличение веса и отек гортани, возникающие во время беременности, могут вызывать затруднения при интубации и повышать риск аспирационной пневмонии. Кроме того, во II и III триместрах положение лежа на спине сопровождается артериальной гипотензией из-за сжатия аорты и полой вены увеличенной маткой [28]. Оптимальным считается положение беременной женщины на левом боку. Это усложняет позиционирование глаза во время операции даже при непродолжительном сроке выполнения оперативного пособия [27]. На позднем сроке беременности хирургическое лечение пациенток должно проводиться с интраоперационным мониторингом состояния матери и плода. Данные обстоятельства делают местную анестезию предпочтительной. В проведенных исследованиях не были получены данные о тератогенном эффекте местного применения анестетиков для человека [2]. Применение ретробульбарной анестезии лидокаином не показало возникновения побочных эффектов. В целом анализ данных показывает, что хирургическое лечение рекомендуется проводить во второй половине беременности, чтобы избежать потенциальных тератогенных рисков воздействия препаратами анестезии.

Трабекулэктомия (вид оперативного лечения глаукомы) является наиболее часто проводимой операцией по снижению уровня ВГД у пациентов с глаукомой. При ее проведении хирурги иногда используют антимиотические препараты. Следует помнить, что митомицин-С и 5-фторурацил обладают тератогенным эффектом и согласно FDA-классификации относятся в группе D. Их применения следует избегать на всех этапах беременности. Эндоскопическая циклофотокоагуляция (ЕСР), каналопластика, имплантация дренажа (Ex-PRESS, Alcon) являются одними из наиболее распространенных минимально инвазивных операций при глаукоме [29]. В литературе не встречаются исследования об использовании этих методов во время беременности, тем не менее антиглаукоматозные операции с имплантацией дренажа являются относительно непродолжительными и могут выполняться под местной анестезией.

Заключение

Важным звеном ведения пациенток детородного возраста, болеющих глаукомой, является заблаговре-

менное планирование беременности с возможной отменой или уменьшением количества применяемых препаратов. Местного лечения антиглаукомными препаратами в I триместре беременности следует избегать из-за возможных тератогенных свойств применяемых лекарственных средств. Гипотензивное лечение пациенток в последний месяц III триместра требует контроля со стороны сердечной, дыхательной и неврологической систем плода. Применение носослезной окклюзии уменьшает системное действие лекарственных средств. Среди местных гипотензивных лекарственных препаратов бримонидин является препаратом 1-й линии в лечении глаукомы у пациенток в период беременности. При отсутствии компенсации уровня ВГД или прогрессирующей потери поля зрения на фоне использования инстилляционной терапии возможно проведение лазерного или хирургического лечения. Применение антимаболических препаратов при хирургическом лечении в период беременности недопустимо.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Razeghinejad M.R. Glaucoma medications in pregnancy. *Oman. J. Ophthalmol.* 2018;11(3):195–9. doi: 10.4103/ojo.OJO_212_2017
- Razeghinejad M.R., Tania Tai T.Y., Fudenberg S.J. Pregnancy and glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2011;56(4):324–335. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.008. PubMed PMID: 21620430
- Киселева О.А., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Влияние гипотензивных препаратов на течение беременности у пациенток с глаукомой: данные экспериментальных и клинических наблюдений. *Эффективная фармакотерапия. Офтальмология.* 2018;28(3):20–6.
- Efe Y.K., Ugurbas S.C., Alpay A., Ugurbas S.H. The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. *Can. J. Ophthalmol.* 2012;47(2):150–4. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.01.004. Epub 2012 Mar 10
- Qureshi I.A., Xi X.R., Wu X.D. Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996;75(9):816–9. doi: 10.3109/00016349609054709. PubMed PMID: 8931505
- Akar Y., Yucel I., Akar M.E. et al. Effect of pregnancy on intraobserver and intertechnique agreement in intraocular pressure measurements. *Ophthalmologica.* 2005;219(1):36–42. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.01.004
- Brauner S.C., Hutchinson B.T., Chang M.A. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124(8):1089–94. doi: 10.1001/archophth.124.8.1089. PubMed PMID: 16908810
- Vaideanu D., Fraser S. Glaucoma management in pregnancy: A questionnaire survey. *Eye.* 2007;21(3):341–3. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.008. PubMed PMID: 21620430
- Razeghinejad M.R., Masoumpour M., Eghbal M.H. et al. Glaucoma surgery in pregnancy: a case series and literature review. *Iran J. Med. Sci.* 2016;41(5):437–45.
- Flach A.J. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following the ocular instillation of topical glaucoma medications, and the need for the universal inclusion of one of these techniques in all patient treatments and clinical studies. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008;106:138–48.
- Coleman A.L., Mosaed S., Kamal D. Medical therapy in pregnancy. *J. Glaucoma.* 2005;14(5):414–6. doi: 10.1097/01.ijg.0000177214.39244.da PubMed PMID: 16148592
- Sethi H.S., Naik M., Gupta V.S. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? *Int. J. Ophthalmol.* 2016;9(11):1684–90. doi:10.18240/ijo.2016.11.24
- Rezai S., LoBue S., LoBue T.D. et al. Ophthalmic Complications and ocular changes in pregnancy – a review. *Obstet. Gynecol. Int. J.* 2016;4(1):93. doi: 10.15406/ogij.2016.04.00093
- Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор. *Офтальмология.* 2013;10(2):20–3. doi: 10.18008/1816-5095-2013-2-20-23
- Coleman A.L. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(5):2491–4. doi: 10.1167/iovs.12-94831
- Mendez-Hernandez C., Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F. et al. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *J. Clin. Ophthalmol.* 2012;6:1629–32. doi: 10.2147/OPHTH.S36712
- Netland P. *Glaucoma medical therapy: principles and management. 2nd ed. Ophthalmology Monographs 13.* New York: Oxford University Press; 2008; 83–101.
- Ho J.-D., Hu C.-C., Lin H.-C. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birth weight: A population-based study. *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93(10):1283–6. doi: 10.1136/bjo.2008.157123.
- Ozawa H., Azuma E., Shindo K. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur. J. Pediatr.* 2001;160(5):321–2. doi: 10.1007/pl00008441
- Da Silva Dal Pizzol T., Knop F.P., Mengue S.S. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2006;22(4):666–71. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.03.015
- Pellegrino M., D’Oria L., De Luca C. et al. Glaucoma drug therapy in pregnancy: literature review and teratology information service (TIS) case series. *Current. Drug. Safety.* 2018;13(1):3–11. doi:10.2174/1574886312666171030125804
- De Santis M., Lucchese A., Carducci B. et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;138(2):305–6. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.002
- Omori Y., Endo T., Hara Y. Absorption, distribution and excretion of 14C-pilocarpine following oral administration to rats. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(3):171–8. doi: 10.1055/s-0031-1296955
- Výborný P., Sičáková S., Flórová Z., Sováková I. Selective laser trabeculoplasty — implication for medicinal glaucoma treatment interruption in pregnant and breastfeeding women. *Cesk. Slov. Oftalmol.* 2017;73(2):61–3.
- Park M.H., Moon J.I. Selective laser trabeculoplasty in fertile women with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Kor. Ophthalmol. Soc.* 2007;48(11):1494–9. doi: 10.3341/jkos.2007.48.11.1494
- Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(12):6470. doi: 10.17816/OV2015143-60
- Little B.B. *Drugs and pregnancy, a handbook.* Oxford University Press Inc., 2006.
- Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014;25(2):93–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000029
- Chan J.E., Netland P.A. EX-PRESS Glaucoma filtration device: efficacy, safety and predictability. *Med. Devices. (Auckl).* 2015;8:381–8. doi: 10.2147/MDER.S63350

REFERENCES

7. Brauner S.C., Hutchinson B.T., Chang M.A. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124(8):1089–94. doi: 10.1001/archoph.124.8.1089. PubMed PMID: 16908810
8. Vaideanu D., Fraser S. Glaucoma management in pregnancy: A questionnaire survey. *Eye.* 2007;21(3):341–3. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.008. PubMed PMID: 21620430
9. Razeghinejad M.R., Masoumpour M., Eghbal M.H. et al. Glaucoma surgery in pregnancy: a case series and literature review. *Iran. J. Med. Sci.* 2016;41(5):437–45.
10. Flach A.J. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following the ocular instillation of topical glaucoma medications, and the need for the universal inclusion of one of these techniques in all patient treatments and clinical studies. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008;106:138–48.
11. Coleman A.L., Mosaed S., Kamal D. Medical therapy in pregnancy. *J. Glaucoma.* 2005;14(5):414–6. doi: 10.1097/01.ijg.0000177214.39244.da PubMed PMID: 16148592
12. Sethi H.S., Naik M., Gupta V.S. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? *Int. J. Ophthalmol.* 2016;9(11):1684–90. doi:10.18240/ijo.2016.11.24
13. Rezaei S., LoBue S., LoBue T.D. et al. Ophthalmic Complications and ocular changes in pregnancy – a review. *Obstet. Gynecol. Int. J.* 2016;4(1):93. doi: 10.15406/ogij.2016.04.00093
14. Kiseleva O.A., Yakubova L.V., Bessmertnyj A.M. *Beta-blockers in modern glaucoma therapy. Review. Ophthalmology.* Moscow; 2013. 10 (2): 20–23. doi: 10.18008/1816-5095-2013-2-20-23 (in Russian)
15. Coleman A.L. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(5):2491–4. doi: 10.1167/iovs.12-94831
16. Mendez-Hernandez C., Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F. et al. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *J. Clin. Ophthalmol.* 2012;6:1629–32. doi: 10.2147/OPHTH.S36712
17. Netland P. *Glaucoma medical therapy: principles and management. 2nd ed. Ophthalmology Monographs 13.* New York: Oxford University Press; 2008; 83–101.
18. Ho J-D., Hu C-C., Lin H-C. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birth weight: A population-based study. *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93(10):1283–6. doi: 10.1136/bjo.2008.157123.
19. Ozawa H., Azuma E., Shindo K. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur. J. Pediatr.* 2001;160(5):321–2. doi: 10.1007/pl00008441
20. Da Silva Dal Pizzol T., Knop F.P., Mengue S.S. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2006;22(4):666–71. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.03.015
21. Pellegrino M., D’Oria L., De Luca C. et al. Glaucoma drug therapy in pregnancy: literature review and teratology information service (TIS) case series. *Current. Drug. Safety.* 2018;13(1):3–11. doi:10.2174/1574886312666171030125804
22. De Santis M., Lucchese A., Carducci B. et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;138(2):305–6. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.002
23. Omori Y., Endo T., Hara Y. Absorption, distribution and excretion of 14C-pilocarpine following oral administration to rats. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(3):171–8. doi: 10.1055/s-0031-1296955
24. Výborný P., Sičáková S., Flórová Z., Sováková I. Selective laser trabeculoplasty — implication for medicament glaucoma treatment interruption in pregnant and breastfeeding women. *Cesk. Slov. Oftalmol.* 2017;73(2):61–3.
25. Park M.H., Moon J.I. Selective laser trabeculoplasty in fertile women with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Kor. Ophthalmol Soc.* 2007;48(11):1494–9. doi: 10.3341/jkos.2007.48.11.1494
26. Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(12):6470. doi: 10.17816/OV2015143-60
27. Little B.B. *Drugs and pregnancy, a handbook.* Oxford University Press Inc., 2006.
28. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014;25(2):93–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000029
29. Chan J.E., Netland P.A. EX-PRESS Glaucoma filtration device: efficacy, safety and predictability. *Med Devices (Auckl).* 2015;8:381–8. doi: 10.2147/MDER.S63350

Биличенко Т.Н.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», 115682, Москва, Россия

Системная склеродермия (ССД) (прогрессирующий системный склероз — М34.0 в соответствии с МКБ-10) — аутоиммунное заболевание с характерными спастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующим эндартериитом с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические расстройства, сопровождающиеся активацией образования фиброза и избыточным отложением коллагена в тканях. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), нарушению функции органов, потере трудоспособности пациентов с общим плохим прогнозом болезни. Благодаря современной терапии тяжелое поражение почек встречается при ССД реже, а изменения в легких в клинической картине выходят на первый план. Ранняя диагностика ССД и дифференцированный подход к лечению заболевания может значительно изменить течение и улучшить прогноз у этих пациентов.

Ключевые слова: прогрессирующий системный склероз; диагностика поражения внутренних органов; современные лекарственные средства.

Для цитирования: Биличенко Т.Н. Диагностика и лечение поражения легких при системной склеродермии. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):185–196. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-185-196

Для корреспонденции: Биличенко Татьяна Николаевна — д-р мед. наук, профессор, врач терапевт и пульмонолог; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Bilichenko T.N.

DIAGNOSIS AND TREATMENT LUNG DAMAGE IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Research Institute of Pulmonology of Federal Medical Biological Agency, 115082, Moscow, Russia

The progressing system sclerosis (PSS), M34.0 according to ICD-10 — an autoimmune disease with characteristic spastic vascular reactions as Reynaud's syndrome and obliterating endarteritis with ischemic violations at which the specific frustration which are followed by activation of a fibrosis and excess adjournment of collagen in fabrics develop. The progressing current of PSS leads to development of irreversible fibrous changes of skin, the musculoskeletal device, internals (lungs, heart, a digestive tract, kidneys), to malfunction of bodies, an disability of patients with the general bad forecast of a disease. Thanks to modern therapy severe damage of kidneys, meets at PSS more rare and changes in lungs in a clinical picture come to the forefront. Early diagnostics of PSS and the differentiated approach to treatment of a disease can change the course and prognosis of the disease considerably.

Keywords: progressing system sclerosis, diagnosis of the damages of internals, modern medicines.

For citation: Bilichenko T.N. Diagnosis and treatment lung damage in systemic scleroderma, *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3): 185-196. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-185-196

For correspondence: Tatyana N. Bilichenko — MD, PhD, internal medicine and pulmonology, e-mail tbilichenko@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about author

Bilichenko T.N., <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625> SPIN: 4671-0084

Received 04.09.19

Accepted 17.02.20

В последние 10 лет криптогенный фиброзирующий альвеолит (ФА) все чаще встречается в практике врача-терапевта. При дифференциальной диагностике ФА следует иметь в виду, что около 20% случаев связаны с системными заболеваниями соединительной ткани, среди которых ревматоидный артрит (РА) составляет 80%, системная склеродермия (ССД) — 14% и полимиозит/дерматомиозит — 4% [1]. РА сопровождается характерными изменениями суставов, что позволяет диагностировать это заболевание своевременно, но ССД часто диагностируется поздно. По международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ССД относится к группе системных заболеваний

соединительной ткани (прогрессирующий системный склероз, М34.0). ССД — аутоиммунное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующим эндартериитом с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [2]. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), нарушению функции органов, утрате трудоспособности пациентов

с общим плохим прогнозом болезни. На ранних стадиях заболевание проявляется кожными изменениями в виде плотного отека пальцев и синдромом Рейно, которые могут не сопровождаться ухудшением общего состояния или признаками поражения внутренних органов (дисфагия, одышка и др.), поэтому пациенты зачастую не сразу обращаются за медицинской помощью. По данным канадского регистра, у 408 пациентов диагноз ССД был установлен в среднем через 6 лет после развития феномена Рейно и через 2,7 года после появления первых «внекожных» проявлений [3]. В России ССД диагностировали через 2,0–2,7 года после появления феномена Рейно при диффузной форме заболевания и через 4,8–6,5 года при лимитированной форме, что связано с разной частотой поражения внутренних органов, а также скоростью прогрессирования заболевания [2]. ССД активно изучался в рамках проекта EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research Group). В Российской Федерации в нем принимали участие два центра: НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и клиника им. Е.М. Тареева [3].

Первичная заболеваемость ССД составляет в среднем 2,7–12 случаев на 1 млн населения в год и отличается в разных регионах. Так, в Северной Европе и Японии она составляет менее 10 случаев на 1 млн населения в год, а в Южной Европе, Северной Америке и Австралии достигает 14–21 случая на 1 млн населения в год [4]. ССД чаще страдают женщины, чем мужчины (3:1); большая часть пациентов находится в возрасте от 25 до 50 лет [5]. Распространенность заболевания среди афроамериканцев, американских индейцев, австралийцев, японцев выше, чем среди европейцев и белого населения США [6]. Результаты крупного эпидемиологического исследования (5860 чел.) показали, что смертность при ССД достигает 68 на 1000 человек в год [7].

В этиологии ССД значительное место уделяется сочетанию генетической предрасположенности с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов риска: инфекции, химических агентов, стресса, нейро-эндокринных сдвигов, травмы, вибрации, охлаждения и других, играющих роль провоцирующих или триггерных факторов в развитии патологического процесса. Изучаются также потенциальные эпигенетические механизмы и роль таких факторов окружающей среды, как кремниевая пыль, органические растворители, лекарственные препараты (блеомицин, карбидопы и др.), пестициды, рапсовое масло, кокаин [8]. Установлено сочетание ССД с определенными антигенами и аллелями системы гистосовместимости: HLA A9, B8, B35, DR1, DR3, DR11, DR52, C4A, варьирующее в различных популяциях. Выявлено множество генов, участвующих в регуляции иммунной системы и повышающих риск развития ССД, в том числе BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 и TNFSF4 [9]. Участие иммунного звена в развитии ССД аргументируется нару-

шениями клеточного и гуморального иммунитета. Выявляются гипергаммаглобулинемия, главным образом за счет IgG, ревматоидный фактор (у 40% больных), антинуклеарные и другие аутоантитела. Наиболее характерными для ССД являются антицентромерные антитела, анти-Scl 70 (антитопоизомеразные) и антинуклеолярные (анти-РНИ, анти-РМ-Scl и др.) антитела. Установлены ассоциации между специфическими для ССД аутоантителами, генетическими маркерами и определенными клиническими характеристиками.

ООО «Ассоциация ревматологов России» и ACR/EULAR в 2013 г. выделили ряд критериев для постановки диагноза, представленных в клинических рекомендациях (табл. 1), и разработали алгоритм диагностики ранней стадии ССД [2, 7].

Алгоритм диагностики ранней стадии системной склеродермии [2]

Подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеются феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если отечность возникает непостоянно. Формирование висцеральной патологии и характер течения заболевания определяются на ранней стадии ССД, длительность которой зависит от темпа прогрессирования болезни, что очень важно при определении стратегии терапии. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови антинуклеарный фактор (АНФ). Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ рас-

Таблица 1

Классификационные критерии системной склеродермии (ООО «Ассоциация ревматологов России» Клинические рекомендации 2013 г. [2] и 2016 г. [29]; ACR/EULAR 2013 г. [7])

Параметр	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)	—	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	—	2
5. Капилляроскопические изменения	—	2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	—	2
7. Феномен Рейно	—	3
8. Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)	—	3

Примечание. Если сумма баллов составляет 9 и выше, диагностируется системная склеродермия.

цениваются как указательные признаки, которые на 1-й ступени диагностики служат основанием для направления пациента на консультацию к ревматологу. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования 2-й ступени диагностики, включающей капилляроскопию (выявляющей расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров) и определение антител (Ат) к топоизомеразе (Sc1-70) и/или Ат к РНК-полимеразе III и антицентромерных. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливается диагноз очень раннего системного склероза, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов:

- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки для исключения интерстициального поражения легких (ИПЛ);
- функциональные легочные тесты для выявления рестриктивных нарушений;
- определение диффузионной способности легких, которая снижается на ранних стадиях поражения легких;
- манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса или рентгенографию пищевода для выявления гипотонии пищевода;
- электрокардиограмму и эхокардиограмму для уточнения кардиальной патологии, исключения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда.

Таким образом, в плане ранней диагностики следует иметь в виду характерную триаду первоначальных признаков заболевания: синдром Рейно, суставной синдром (чаще полиартралгии или склонность к контрактурам) и плотный отек кожи; реже — висцеральные локализации процесса. При выявлении поражения внутренних органов решается вопрос о соответствующей терапии.

Выделяют две основные формы ССД: лимитированную (ЛФ) и диффузную (ДФ). При ЛФ уплотнение кожи отмечается дистальнее локтевых и коленных суставов, при ДФ — изменения кожи могут быть выявлены на туловище, бедрах и плечах (поражение кожи лица встречается при обеих формах). Различия между двумя формами заболевания не ограничиваются распространенностью кожного процесса: ДФ характеризуется частым поражением внутренних органов и более быстрым прогрессированием заболевания. Если при ЛФ 10-летняя выживаемость составляет 92%, то при ДФ ССД — 65% [10]. Феномен Рейно встречается у 95% больных ССД и, как правило, оказывается первым признаком болезни. Развитие феномена Рейно связано со сложным взаимодействием ряда эндотелиальных (оксид азота, эндотелин-1, простагландин), тромбоцитарных (серотонин, бета-тромбоглобулин)

медиаторов и нейропептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный полипептид). Клинически он имеет две или иногда три стадии — побеление, цианоз и покраснение кожи пальцев, которые развиваются под действием холода и могут сопровождаться онемением и болью [11, 12]. Другим признаком ССД является поражение кожи, которое развивается в три стадии. На ранних стадиях заболевания в пораженной коже обнаруживают инфильтраты, состоящие из активированных (экспрессирующих DR-Аг) Т-лимфоцитов, локализующихся вокруг сосудов и в местах наибольшего развития соединительной ткани. Активированные Т-лимфоциты синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.), стимулирующие пролиферацию фибробластов и синтез коллагена I и III типов. В результате высвобождения тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) из тромбоцитов происходит дополнительная активация фибробластов, также обладающих способностью синтезировать цитокины и факторы роста. При этом фибробласты приобретают аномальную способность к пролиферации и биосинтезу коллагена в отсутствие дополнительных стимулов. Важная роль в процессе фиброобразования принадлежит тучным клеткам, выделяющим триптазу (активирует TGF- β), гистамин (стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез компонентов матрикса) и эозинофильный катионный белок. На начальном этапе отмечаются плотный отек и снижение эластичности кожи и подлежащих тканей, в дальнейшем формируется «склеродерма», а на стадии атрофии кожа истончается и приобретает цианотично-бурый цвет, появляется специфический блеск, исчезает волосяной покров [12]. Характерны симптом «кисета» (радиальные складки вокруг рта) и увеличение количества телеангиоэктазий. В результате поражения сосудов микроциркуляторного русла нередко наблюдается ишемическое повреждение кожи — рубчики на дистальных фалангах пальцев по типу «крысиных укусов», реже — сухие некрозы или гангрена [13]. Существуют и другие специфические для ССД типы поражения кожи, такие как гипо- и гиперпигментация, кожный кальциноз. Для оценки выраженности кожных изменений применяют модифицированный кожный счет по Rodnan, предполагающий определение толщины кожного покрова в 17 участках тела в баллах от 0 до 3 (нормальная толщина, незначительное, умеренное и выраженное утолщение) с расчетом суммарного балла (максимальное значение 51) [2, 14]. Другим методом, используемым для анализа степени повреждения кожи, является ультразвуковое исследование: гиперэхогенность расценивается как уплотнение кожи вследствие избыточного отложения коллагена, а гипоэхогенность — как признак отека тканей [15].

Поражение внутренних органов. Периферический синдром Рейно — ранний и характерный признак ССД, имеет свой «внутренний» эквивалент в виде висцерального (легкие, сердце, почки) синдрома Рейно.

Свойственные ССД вазоспастические реакции в сочетании с поражением микрососудов лежат в основе развития дигитальных некрозов, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ишемических изменений миокарда и острой склеродермической нефропатии, определяя в значительной степени прогноз заболевания [3, 12].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выделено как одна из характерных локализаций склеродермического процесса, выявляется у 70–98% пациентов с ССД в виде склеродермического эзофагита, гипотонии пищевода с дисфагией и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) [16]. Кроме превалирующих изменений со стороны пищевода, описаны склеродермический дуоденит, поражение кишечника, синдром нарушения всасывания и частичной непроходимости, поражения печени. Возможно развитие синдрома мальабсорбции и избыточного роста патогенной флоры на фоне замедления пассажа химуса, а также поражение толстой кишки (диарея, недержание кала).

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) выявляют примерно у 75% пациентов уже в первые годы заболевания, которое характеризуется медленным прогрессирующим течением с исходом в фиброз разной степени тяжести [17]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) были выявлены признаки поражения интерстиция легких у 82% из 138 пациентов с ССД [18–20]. Установлена взаимосвязь между ГЭР и тяжестью легочного фиброза [16]. Подтверждено участие активных Т-лимфоцитов в префиброзную стадию патологического процесса, в частности при быстро прогрессирующей индурации кожи, наличии иммунного воспаления при фиброзирующем альвеолите (ФА) и склеродермическом процессе других локализаций [21]. Специальные методы исследования, такие как бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с изучением клеточного и медиаторного компонентов воспаления, а также КТ органов грудной клетки, подтверждают наличие сосудистого компонента поражения легких при ССД с последующим развитием ЛАГ (рисунок).

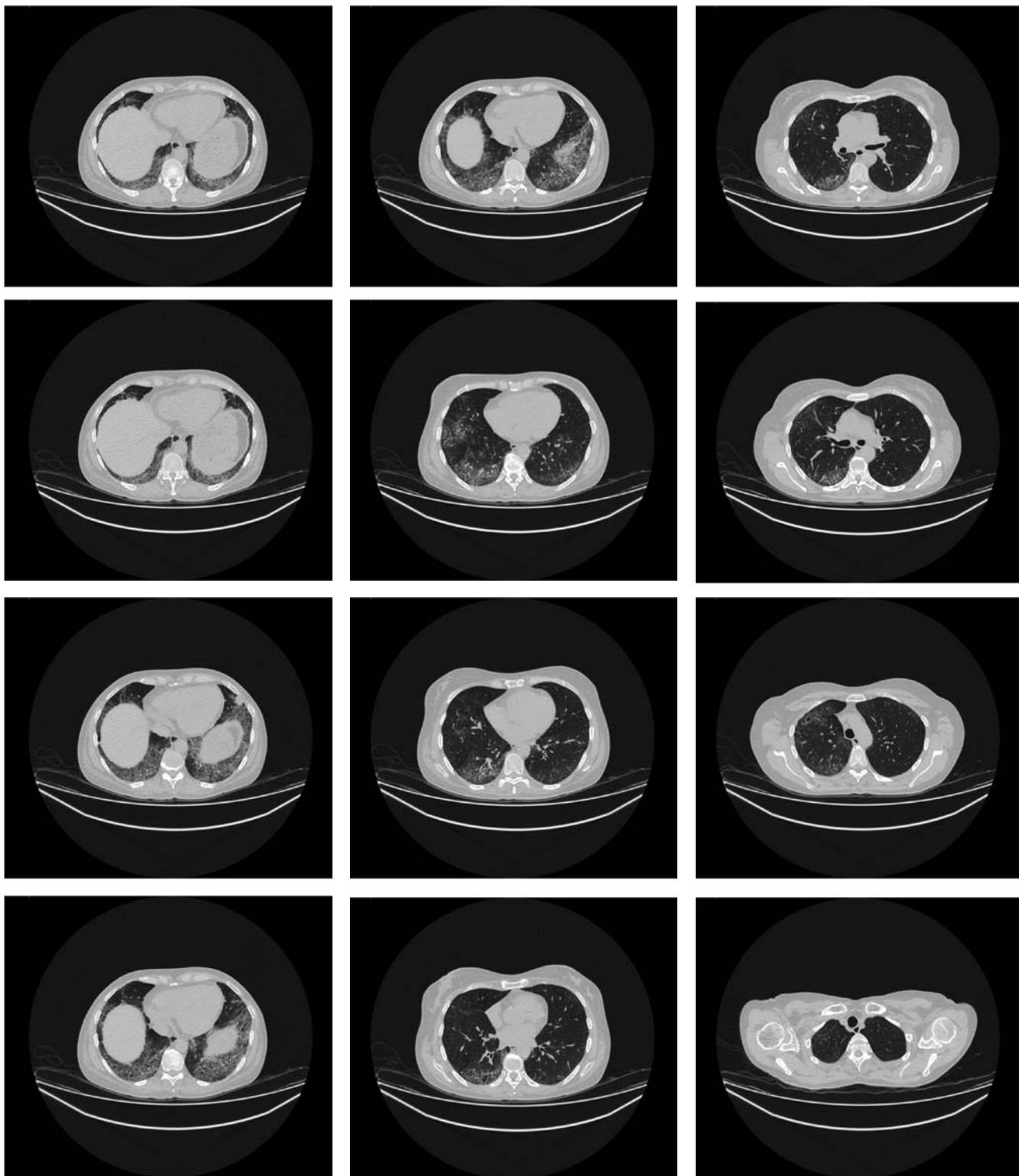
Комплексное изучение клинико-лабораторных данных параллельно с анализом результатов современных рентгенологических и функциональных методов исследований легких у пациентов с ССД показало нарастание частоты необратимых признаков фиброза, числа вовлеченных отделов легких, уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), а также уменьшение диффузионной способности легких (ДСЛ). Обнаружено, что при равной частоте выявления и одинаковой рентгенологической картине ИПЛ, диффузная и перекрестная формы отличаются более глубокими нарушениями функции легких по сравнению с лимитированной формой ССД. Установлена ассоциация клинико-лабораторной активности ССД (индекс активности) с распространенностью изменений по КТВР, отрицательная корреляция с параметрами функционального легочного тестирования. Алгоритм инструментального

обследования больных ССД для выявления поражения легких и оценки легочной функции включает проведение спирометрии и определение ДСЛ на первом этапе обследования, а при выявлении нарушений — проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в качестве второй ступени. С прогрессированием ИПЛ ассоциируются дебют заболевания в возрасте старше 40 лет, диффузная форма ССД с низкими исходными значениями диффузионной способности легких и большой распространенностью вовлечения легочной паренхимы, особенно в первые годы заболевания, а также повышенная активность воспалительного процесса. По мере прогрессирования ССД происходит расширение зоны ИПЛ и усугубление его клинических и рентгенологических проявлений. По мере продвижения интерстициального процесса от нижних долей к верхним закономерно усугубляются структурные изменения легочной паренхимы, снижается функция легких, увеличивается уровень систолического давления в малом круге кровообращения. Распространенность ИПЛ ассоциируется с клинико-лабораторными показателями активности ССД (индекс активности, СОЭ, СРБ). Темпы прогрессирования ИПЛ различны. У большинства пациентов отмечается медленное, но устойчивое усугубление интерстициального процесса.

Преобладание макрофагальных элементов — основных клеток воспаления, увеличение фибронектина, факторов роста (TGF- β и PDGF), ЦИК в жидкости БАЛ, как и результаты морфологического исследования, свидетельствуют о наличии иммунного воспаления, предшествующего фиброзу, обосновывая тем самым применение кортикостероидов и иммуносупрессантов наряду с препаратами антифиброзного действия при поражении легких. Основные функциональные нарушения при ФА у пациентов с ССД: снижение диффузионной способности легких, нарушение вентиляционной функции легких рестриктивного типа, уменьшение сосудистого объема легких по данным гамма-радиографии. В настоящее время легочный фиброз является основной причиной гибели больных. По данным наблюдения 132 пациентов, в течение в среднем 4 лет умерли 60 человек с ССД, осложнившейся ЛАГ. Выживаемость от момента установления диагноза ЛАГ составила всего 4 (2,2–6,2) года [22]. ЛАГ у пациентов с ССД может быть следствием следующих состояний: исход отложения коллагена в стенке сосудов, легочной веноокклюзионной и хронической тромбозомболической болезни и/или легочного капиллярного гемангиоматоза, дисфункции левого желудочка, поражения легких с гипоксемией.

Поражение легких у пациентки 46 лет с ССД

Поражение миокарда характеризуется очаговым или диффузным фиброзом и очаговым некрозом в связи с микроваскулярной патологией и нарушениями микроциркуляции (при интактности основных коронарных артерий). Поражение сердца при ССД встреча-



Компьютерная рентгеновская томография органов грудной клетки. Поражение легких при системной склеродермии (пациентка 46 лет).

Описание. Форма грудной клетки обычная. Легочные поля симметричные. Определяется неравномерное понижение прозрачности легких. Отмечаются участки пневмофиброза в верхних и нижних долях обеих легких (больше в субплевральных зонах нижних легочных полей), также отмечается «ситовидная» деформация легочного рисунка («сотовое легкое»), обусловленная уплотнением соединительной ткани интерстиция, явлениями диффузного пневмосклероза, пневмофиброза. Легочный рисунок усилен, деформирован, прослеживается до кортикальных отделов легких с формированием множественных тяжистых, обрывистых теней, обусловленных уплотнением межсегментарных и межлобулярных перегородок. Стенки бронхов утолщены, бронхи III–IV порядка неравномерно расширены, деформированы с формированием цилиндрических и тракционных бронхоэктазов. Средостение структурно, не смещено. Трахея и главные бронхи проходимы, не деформированы, стенки утолщены. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Определяется расширение левого желудочка. Грудной отдел аорты с участками кальцинации. Контуры диафрагмы неровные. Жидкости в плевральных полостях не определяется. Определяется количественное увеличение лимфоузлов средостения размерами: паратрахеальные до 1,0 см, бифуркационные до 1,2 см. Структура лимфоузлов однородная. Мягкие ткани, костные структуры грудной клетки не изменены. **Заключение:** КТ-картина характерна для диффузных интерстициальных изменений легких. Количественная лимфаденопатия средостения

ется в 15–35% случаев [17, 22] и проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма, болевым синдромом. При ССД преобладают изменения миокарда по типу склеродермического кардиосклероза. Локализация патологического процесса в области перегородки обуславливает тяжелые нарушения ритма и проводимости, которые являются основной причиной внезапной смерти больных ССД. Современные функциональные методы исследования позволяют идентифицировать характер поражения миокарда и других отделов сердца (в том числе миокардит, перикардит, нарушение перфузии и др.), которые также должны учитываться при дифференцированном использовании противовоспалительной, антифиброзной, антиишемической и антиаритмической терапии. Возможно, своевременное применение антагонистов кальция, блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и иммуноотропных средств позволит предотвратить развитие прогностически неблагоприятной кардиальной патологии. В редких случаях развиваются пороки клапанов, в том числе митральный стеноз. Возможно развитие панкардита — комбинированного поражения миокарда, перикарда и эндокарда с характерным преобладанием процессов фиброза, поражением париетального и клапанного эндокарда с формированием склеродермических пороков сердца, нарушений ритма и проводимости. Выявленные закономерности подтверждаются неинвазивными методами (холтеровский мониторинг, эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, вентрикулография и др.). Важно дифференцировать процессы фиброза и очагового некроза миокарда, обусловленного поражением микрососудов, когда кардиальная патология нередко выходит на первый план, особенно при внезапной смерти больных ССД.

Поражение почек встречается у 19% пациентов с ССД [22, 23]. В последние годы обсуждается вопрос об участии антинейтрофильных цитоплазматических Ат, и особенно антимиелопероксидазных цитоплазматических Ат, в развитии васкулита и почечной патологии у больных ССД, в том числе при длительном лечении D-пеницилламином. Нарушения иммунного гомеостаза взаимосвязаны с характерной для заболевания патологией фиброобразования и микроциркуляции. Нефропатия при ССД, особенно ранее фатальной «истинной склеродермической почки», является основной причиной смерти больных с быстро прогрессирующим заболеванием. При склеродермической нефропатии имеется корреляция нарушений микроциркуляции, ренальных функций и морфологических изменений по данным биопсии, включая состояние ультраструктурных признаков поражения почек. В настоящее время, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, поражение почек (особенно острая склеродермическая нефропатия) встречается реже, что позволяет предполагать превентивный эффект современной фармакотерапии. Частота развития острого склеродермического криза, проявляющегося быстрым

ухудшением функции почек (острое почечное повреждение), составляет 10–15% при диффузной форме ССД и 1–2% при лимитированной форме [24, 25]. Склеродермический почечный криз может быть заподозрен при впервые выявленном повышении АД > 150/85 мм рт. ст., сохраняющемся в течение последующих 24 ч, а также снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 10% или измеренной СКФ менее 90 мл/мин. Дополнительными признаками склеродермического почечного криза могут быть впервые возникшая гематурия и протеинурия, внезапный отек легких, олигурия или анурия, ретинопатия.

В табл. 2 представлены основные и дополнительные диагностические признаки, разработанные НИИ ревматологии на основании наблюдения за пациентами с ССД (300 чел.) и несколько модифицированные в последующем с учетом современных исследований [22]. Диагностические критерии ССД ориентированы на заболевание в целом. С учетом частоты и специфичности выделены основные («большие») и дополнительные («малые») диагностические признаки заболевания.

Наличия любых трех основных признаков или сочетания одного из основных (склеродермическое поражение кожи, остеолит ногтевых фаланг или характерное поражение ЖКТ) с тремя и более дополнительными признаками достаточно для постановки диагноза ССД.

Существенную помощь в диагностике заболевания оказывает морфологическое исследование биоптатов кожи, синовиальной оболочки и мышц, выявляющее фиброзную трансформацию тканей, патологию сосудов и другие изменения, однако решающей в постановке диагноза остается клиническая симптоматика болезни.

В настоящее время для диагностики используются лабораторные тесты на специфические для ССД анти-

Таблица 2

Диагностические признаки ССД

Признаки основные:
<ul style="list-style-type: none"> • склеродермическое поражение кожи • синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики • суставно-мышечный синдром (с контрактурами) • остеолит • кальциноз • склеродермическое поражение пищеварительного тракта • базальный пневмофиброз • крупноочаговый кардиосклероз • острая склеродермическая нефропатия • наличие анти-Scl-70 (антитопоизомеразных) и антицентромерных антител • капилляроскопические признаки ССД по данным широкопольной капилляроскопии
Признаки дополнительные:
<ul style="list-style-type: none"> • гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, трофические нарушения • артралгии, миалгии, полимиозит • полисерозит (чаще адгезивный) • тригеминит, полиневрит • потеря массы тела (более 10 кг) • увеличение СОЭ (более 20 мм/ч) • гипергаммаглобулинемия (более 23%), антитела к ДНК или АНФ, ревматоидный фактор

центромерные и антитопоизомеразные (анти-Scl-70) Ат, а также признаки ССД, выявляемые при капиллярскопии. Сложный патогенез заболевания затрагивает процессы коллагено- и фиброзообразования. Для ССД характерны повышенная активность фибробластов, аномалии мембранной рецепции клеток, увеличение биосинтеза коллагена и неофибриллогенеза, что наряду с изменением соединительнотканного матрикса обуславливает развитие генерализованного фиброза. При исследованиях А.Ф. Панасюк (1989) выявлено, что в основе фиброза при ССД лежат повышение биосинтеза коллагена и неофибриллогенез, фенотипически устойчивая гиперфункция фибробластов, дефектность мембранной рецепции, увеличение концентрации фибронектина («фибронектиновая шуба») и других компонентов межклеточного матрикса [26]. Обнаружены структурные изменения мембран с увеличением содержания фосфолипидов, снижением уровня и изменением состава ганглиозидов, что подтверждает функциональную и структурную дефектность мембран, рецепции и обуславливает относительную автономность фибробластов при ССД. Выявлено повышение содержания аминотерминального пропептида проколлагена III типа (PNI NP), фрагмента P1 ламинина и галактозил-люкозилтрансферазы (GGN), коррелировавших в известной степени с активностью ССД.

Современные исследования молекулярной генетики показали ассоциацию определенных антигенов и аллелей системы гистосовместимости (HLA) с собственно заболеванием и аутоиммунными реакциями, свойственными определенным клиническим формам или субтипам ССД [3]. Доказано участие иммунокомпетентных клеток в локальном и общем патогенезе заболевания, их взаимосвязь с фибробластами; наличие различных иммунных и аутоиммунных реакций. **Специфичными для ССД** считают антицентромерные (АЦА) Ат, Ат к топоизомеразе 1 (Scl-70) (АТА) и к РНК-полимеразе III, антинуклеолярные аутоантитела и Ат к различным компонентам соединительной ткани (коллаген, ламинин). Специфичность АТА для ССД составляет 90% и АЦА — 99%. Все эти аутоантитела направлены на различные растворимые ядерные белки. Аутоантитела при ССД появляются уже на доклиническом этапе, до развернутой клинической картины болезни, когда у больного имеется только «изолированный» синдром Рейно, и этот факт имеет важное диагностическое значение. Существенно, что каждый больной ССД обычно имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни. Каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшой группы больных (1–20%) с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации, отражая субтип болезни [2].

Не менее важными звеньями пато- и морфогенеза ССД являются нарушения микроциркуляции и поражение микроваскулярных структур по типу облитерирующего эндартериолита. Именно микроциркулятор-

ное русло является органом-мишенью и важнейшим местом реализации патологического процесса при ССД, что проявляется повреждением эндотелия, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, нарушениями собственно микроциркуляции и реологических свойств крови, микротромбозами. Установлено статистически достоверное повышение антиэндотелиальных Ат (АЭА), VIII фактора Виллебранда у больных ССД по сравнению с контролем, причем высокий уровень АЭА четко коррелировал с наличием выраженной сосудистой патологии. Аутоагрессия АЭА при ССД как и повышение концентрации VIII фактора Виллебранда в плане последующих событий могут рассматриваться как возможные триггерные механизмы нарушений микроциркуляции и сосудистой патологии при ССД [3]. Клиническая картина ССД отличается полиморфностью и полисиндромностью, отражая генерализованный, системный характер заболевания в целом. В патологический процесс могут вовлекаться практически все органы, конструктивно или функционально связанные с соединительной тканью, имеющие сосудистую, особенно микроциркуляторную, сеть, что с учетом сложного пато- и морфогенеза обуславливает широкую гамму клинических проявлений ССД.

Клиническая гетерогенность ССД нашла отражение в классификациях болезни. В зарубежной литературе в настоящее время нередко используют классификацию Е.С. LeRoy и соавт. [27] с выделением двух основных клинических форм в зависимости от кожных проявлений: 1) диффузная (dSSc) и 2) лимитированная (lSSc), близкая выделенной ранее CREST-форме. Состояние, проявляющееся кальцинозом, синдромом Рейно, эзофагопатией, склеродактилией и телеангиэктазиями, получило название CREST-синдрома (по первым буквам симптомов). Этот синдром считают благоприятно протекающим вариантом болезни и относят к лимитированной склеродермии. Обсуждается и выделение третьей формы — сочетание ССД с РА, дермо- и полимиозитом (ССД + ДМ/ПМ) и другими в рамках перекрестного (overlap) синдрома. Исходя из многолетнего опыта изучения заболевания и рекомендации по созданию международной классификации (МК), отечественные авторы считают целесообразным выделение пяти клинических форм и трех вариантов течения ССД (табл. 3).

Таблица 3

Клинические формы и варианты течения ССД

Клинические формы	Варианты течения
Диффузная (dSSc)	Острое (быстро прогрессирующее)
Лимитированная (lSSc), ранее CREST	Подострое (умеренно прогрессирующее)
Перекрестная (overlap): ССД + РА, ССД + ДМ/ПМ и др.	—
Висцеральная склеродермия	—
Ювенильная склеродермия	Хроническое (медленно прогрессирующее)

При сопоставлении основных клинических форм ССД с вариантами оказалось, что у всех больных с острым течением имелась диффузная ССД (dSSc), при подостром течении поражение кожи чаще носило распространенный характер (dSSc у 72%), хотя и не было резко выраженным; преобладающее большинство больных с хроническим течением имело лимитированную (lSSc) форму ССД. Перекрестные формы ССД с РА или ДМ (полимиозитом) практически не встречаются при диффузной быстро прогрессирующей склеродермии, при которой доминирует фиброз, а наблюдаются, главным образом, при подостром течении ССД с преобладанием воспалительного и иммунного компонентов в картине заболевания. Ассоциация с синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом и ЛАГ наблюдается преимущественно при ЛФ ССД хронического течения. Перекрестная (overlap), ювенильная и висцеральная формы ССД, по наблюдениям последних лет, свидетельствуют об увеличении числа больных ССД с overlap-синдромами, как и сочетанных форм ревматических заболеваний. Исследование Института ревматологии РАН ювенильной склеродермии у 60 пациентов с ССД с началом заболевания до 16 лет выявило четкие особенности клиники и эволюции этого субтипа ССД. При висцеральной, относительно редкой форме ССД преобладает поражение внутренних органов и сосудов, а кожные изменения минимальны или отсутствуют.

Оценка активности ССД [2]

Градации по степеням активности, в основу которой положены особенности клинической симптоматики и лабораторных тестов, в нашей стране была предложена проф. Н.Г. Гусевой и применяется много лет. Деление ССД по степеням активности представляется в определенной степени условным и во многом зависит не только от клинико-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача.

III степень активности характеризуется наличием лихорадки (обычно не свойственной склеродермии) и других общих признаков болезни, преобладанием экссудативных, острых и подострых, интерстициальных и сосудистых проявлений в виде плотного отека кожи, иногда эритемы и капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардоза, дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Из лабораторных данных определяются повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемия, АНФ.

При II степени активности выявляется тенденция к фиброзным изменениям различной локализации с преобладанием пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, миокардоз и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит и др.), что сопровождается и менее выраженными лабораторными тестами.

I степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине болезни функциональных, дистрофических и склеротических изменений различной локализации при отсутствии сколько-либо значительных изменений в лабораторных тестах.

Европейской группой по изучению системного склероза (European Scleroderma Study Group — EScSG) был предложен суммарный индекс активности, который включает 10 признаков с весом каждого от 0,5 до 2,0 баллов. При определении общей активности баллы суммируют, максимально возможный балл — 10. При показателе активности 3 балла и более заболевание рассматривают как активное, менее 3 — как неактивное.

Таким образом, современный диагноз ССД требует идентификации и включения в него клинической формы и характера течения, что принципиально важно для решения вопросов патогенетической терапии и выбора наиболее эффективного лечебного комплекса.

Дифференциальная диагностика ССД проводится с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, а также с другими заболеваниями склеродермической группы: диффузным эозинофильным фасциитом, склеродермой Бушке, паранеопластическим склеродермическим синдромом [22]. На начальном этапе ССД следует обращать внимание, что, в отличие от феномена Рейно при ССД, для первичного синдрома Рейно характерны отсутствие изменений при видеокапилляроскопии ногтевого ложа, антинуклеарных антител, симптомов ишемического повреждения тканей (гангрена, язвочки, рубчики), нормальное значение СОЭ [28].

Лечение ССД

Многолетние наблюдения подтвердили целесообразность общих принципов терапии ССД: 1) своевременность; 2) патогенетическая обоснованность; 3) комплексность; 4) дифференцированность; 5) длительность. Лечение ССД включает медикаментозные сосудистые, противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты [2, 29, 30]. Цель лечения — восстановление сосудистого гомеостаза, уменьшение повреждений вследствие воспаления и фиброзных изменений. Консервативное лечение направлено на снижение активности и подавление прогрессирования болезни, профилактику и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений, профилактику и лечение висцеральных проявлений болезни. Учитывая международный опыт и в соответствии с версиями EULAR, рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам (табл. 4).

При синдроме Рейно, ассоциированном с ССД, всем больным рекомендуется проводить длительную лекарственную терапию. Лечение считается успешным при уменьшении выраженности вазоспазма и отсутствии появления новых ишемических повреждений. Выбор специфической терапии зависит от клинического состояния и тяжести, которые классифицируются

Таблица 4

Лечение больных ССД с учетом доминирующей патологии [2, 29]

Патология	Лекарственные средства
<p>Сосуды:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синдром Рейно • дигитальные язвы • некрозы 	<p>Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция — АК) обладают отчетливым антиишемическим действием не только в отношении периферической, но и висцеральной патологии (легкие, сердце, почки) (<i>уровень доказательности А</i>). Прямыми показаниями к их назначению являются синдром Рейно, легочная и ренальная гипертензии. АК группы дигидропиридина — преимущественно нифедипин (30–60 мг/сут) и др. (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Простаноиды для внутривенного применения назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности АК: илопрост назначается по 20–50 мкг на инфузию 3–5 дней несколько раз в год из расчета 0,5–2 нг/кг в минуту в/в не менее 6 ч в день. Альпростадил по 10–15 введений 2–3 раза в год по 20–60 мкг на в/в инфузию (не менее 3 ч в день) (<i>уровень доказательности В</i>). До начала лечения простаноидами у всех больных следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск</p> <p>Блокаторы эндотелиновых рецепторов. Бозентан при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов (<i>уровень доказательности В/А</i>) Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (АРЭ-1): бозентан в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели, при хорошей переносимости, увеличивают дозы до 125 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина. Женщинам, принимающим бозентан, необходима надежная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) подавляют инактивацию циклического ГМФ в клетках. Силденафил и тадалафил применяются при неэффективности АК и простаноидов (<i>уровень доказательности В</i>). Силденафил применяется в дозе 20 мг 3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг/сут. Тадалафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) один раз в день (2,5–40 мг)</p> <p>Препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол и слабые опиоиды (трамадол) в адекватных дозах применяют для уменьшения болей при дигитальных язвах</p>
<p>Кожа: быстро прогрессирующая индурация</p>	<p>Д-пеницилламин (ДП) 250–500 мг/сут (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Метотрексат в дозах 10–15 мг/сут длительным курсом не менее 6 мес. (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Микофенолата мофетил (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/сут приводит к снижению кожного счета (<i>уровень доказательности В/С</i>)</p> <p>Глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности: преднизолон (15 мг/сут)</p>
<p>Опорно-двигательный аппарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • артрит • миозит • контрактуры 	<p>Гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких!) или сульфасалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГКС. Применяется с осторожностью при одновременном поражении легких метотрексат или лефлуномид (<i>уровень доказательности С</i>)</p>
<p>Миопатии</p>	<p>ГКС в дозах ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, положительных по РМ/ScI-антителам, так как высокие дозы ГК при ССД могут провоцировать развитие СПК (<i>уровень доказательности С</i>). При недостаточном эффекте от монотерапии ГКС рекомендуется комбинация ГКС с метотрексатом или в/в человеческим иммуноглобулином в терапевтических дозировках (0,5–1 г/кг веса) (<i>уровень доказательности С</i>)</p>
<p>Легкие: фиброзирующий альвеолит легочная гипертензия</p>	<p>Циклофосфамид (ЦФ) в сочетании с ГКС. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500–750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг/сут в зависимости от эффективности и переносимости препарата (<i>уровень доказательности А</i>). Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 мес. (<i>уровень доказательности С</i>). В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов (ИС):</p> <p>ММФ не менее 6 мес. с дозы 1 г/сут (в два приема), увеличивая ее до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Азатиоприн в дозах 100 мг/сут (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Циклоспорин А в дозах до 2,5 мг/кг/сут от 3 до 5 лет (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>ГКС: преднизолон (15 мг/сут) в сочетании с ИС (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>ЛАГ-специфическая терапия:</p> <p>Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (ЭТ-1). Рекомендуется бозентан в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Через 4 нед., при хорошей переносимости, увеличивают дозы до 125 мг 2 раза в сутки (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Антагонисты рецепторов ЭТ-1, бозентан и мацитентан, и представитель селективных антагонистов ЭТ-1 — амбризентан илопрост, который является химически стабильным аналогом простаглицина. Он доступен в виде инфузии для внутривенного введения, перорального использования и аэрозоля. Период полувыведения илопроста составляет 20–25 мин, продолжительность действия — 45–60 мин. При использовании ультразвукового небулайзера продолжительность ингаляции составляет 5 мин</p>

Окончание табл. 4

Патология	Лекарственные средства
	<p>Аналогами простациклина являются также эпопростенол (в инфузионной форме) и трепростинил (для внутривенного и подкожного введения и в виде аэрозоля). Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в легочной артерии. Рекомендуется от 6 до 12 ингаляций илопроста в сутки для поддержания стабильного эффекта. Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в легочной артерии (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Агонисты рецепторов простациклина. Селексипаг в дозе 10 мг один раз в день перорально</p> <p>Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Силденафил применять в дозе 20 мг 3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг в сутки. Тадалафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) один раз в день (2,5–40 мг). Варденафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) в дозе по 20 мг 2 раза в день</p> <p>Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы повышают синтез ГМФ. Рекомендуется риоцигуат перорально 3 раза в день по 1 мг (максимальная суточная доза 7,5 мг) (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Сочетание стимуляторов гуанилатциклазы и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказано из-за артериальной гипотензии (АГ) и других серьезных побочных эффектов</p> <p>Средства традиционной терапии ЛАГ: диуретики, сердечные гликозиды (при возникновении наджелудочковых нарушений ритма). При глубокой гипоксемии (сатурация менее 90%) назначается кислородотерапия</p> <p>Антикоагулянты только при тромботических осложнениях</p> <p>Не рекомендуется при ЛАГ назначение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина-2, ивабрадина, за исключением случаев, когда прием этих препаратов необходим</p>
Сердце: миокардит кардиофиброз ишемия и некроз нарушения ритма	ГКС, ИС, АК, антиаритмические препараты , а также весь арсенал сердечно-сосудистых препаратов с учетом их индивидуальных возможностей
Желудочно-кишечный тракт: рефлюкс-эзофагит стриктура пищевода нарушения всасывания	<p>Антисекреторные препараты — ингибиторы протонной помпы (омепразол 20–40 мг)</p> <p>Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов</p> <p>Прокинетики — метоклопрамид, домперидон, эритромицин 100–150 мг 2 раза в день или азитромицин 400 мг 1 раз в день в течение 4 недель</p> <p>При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом, показано проведение антибиотикотерапии: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки, амоксицилин 875 мг 2 раза в сутки, цефалексин 250 мг 4 раза в сутки, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки и др. Длительность курса — 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3–4 недель</p>
Почки: истинная острая склеродермическая почка ренальная гипертензия	<p>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Лечение рекомендуется начинать с каптоприла, назначая по 6,25–12,5 мг каждые 8 ч, и постепенно увеличивать дозу до максимальной (50 мг 3 раза в сутки). В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать уровень систолического артериального давления на 10–20 мм рт. ст.</p> <p>Антагонисты кальция: нифедипин (60–90 мг/сут)</p> <p>ГКС до 15 мг/сут</p>

по функциональной шкале ВОЗ. К I функциональному классу (ФК) относят бессимптомных пациентов или с симптомами, минимально ограничивающими обычную физическую активность, а к IV ФК относят пациентов с наибольшими ограничениями физической активности, которые возникают даже в покое. У больных с I, II и III ФК препаратами первой линии являются бозентан и силденафил. Кроме этих препаратов, у больных с III ФК может быть применен ингаляционный илопрост. При развитии IV ФК, как правило, назначается комбинированная терапия этими препаратами. Изучаются новые перспективные методы лечения ССД: трансплантация аутологичных гематопоэтических стволовых клеток рекомендована больным тяжелой формой ССД с плохим прогнозом (острое течение диффузной формы с поражением внутренних

органов); новых биологических препаратов — абатацепта, анти-B-клеточная терапия (ритуксимаб), интерферонов, релаксина, ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, нилотиниб), антител к трансформирующему фактору роста, блокатора туморнекротического фактора, ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и др. Предлагаемая на сегодня программа дифференцированной терапии позволяет индивидуализировать лечение, повысить его эффективность, прогноз и качество жизни больных.

Хирургическое лечение при ССД:

- показано пациентам с наиболее тяжелым течением ГЭРБ;
- трансплантация почки пациентам после СПК при сохранении потребности в гемодиализе более 2 лет;

- трансплантация легких или комплекса «сердце–легкие» при неэффективности иммуносупрессивной терапии и развитии тяжелой дыхательной недостаточности (при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса).

При неэффективности лекарственной терапии пациентам ССД со СПК проводится заместительная почечная терапия (гемодиализ). Восстановление или улучшение функции почек после СПК возможно в отдаленном периоде в срок до 2 лет.

Реабилитация

Основная цель реабилитации — восстановительное лечение и профилактика осложнений, направленные на уменьшение сосудистых осложнений и прогрессирование фиброза. Реабилитация показана для всех пациентов с минимальной (хроническая форма) и умеренной (подострая и обострение хронической формы) степенью активности. Реабилитационные мероприятия составляются физиотерапевтом и врачом ЛФК и координируются ревматологом. Комплекс реабилитационных мероприятий основывается на имеющихся в момент осмотра клинических проявлениях заболевания и их выраженности, степени активности, стадии развития, сопутствующей патологии и может быть представлен активной, умеренной или пассивной реабилитацией. **Активная реабилитация (АР)** показана пациентам с хроническим течением заболевания, минимальной степенью активности (вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ до 20 мм/ч). При АР мероприятия включают ЛФК, массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, трудотерапию, образовательные программы (*уровень доказательности В/С*). ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, внутренних органов, коррекции движения, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп, занятий на тренажерах. Физиотерапевтические методы лечения включают электрофорез и ионофорез с сосудистыми, антиоксидантными, антифиброзными и противовоспалительными препаратами, парафином (*уровень доказательности В/С*). Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 15–25% раствор диметилсульфоксида в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10–20 аппликаций по 30–40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы (с интервалом 2–3 мес.) в течение года. Возможно применение электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др. **Умеренная реабилитация (УР)** показана пациентам с ССД при подострой и обострении хронической формы, с умеренной степенью активности (артралгии, артриты, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20–35 мм/ч). Реабилитационные мероприятия состоят из ЛФК,

трудотерапии, образовательных программ. ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп. **Пассивная реабилитация (ПР)** показана пациентам с острым течением системной склеродермии, высокой степенью активности (лихорадка, полиартрит, миозит, кардиопатия, нефропатия, СОЭ более 35 мм/ч). Проводится психокоррекция и ЛФК в частично постельном режиме.

Санаторно-курортное лечение, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно опорно-двигательного аппарата — радоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур — пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных водах и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society AU Wells, I N Hirani, 2 on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(V):1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
2. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» (Association of rheumatologists of Russia). *Клинические рекомендации. Диагностика и лечение системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза)*. 2013.
3. Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):1–8.
4. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
5. Hudson M., Thombs B., Baron M. et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):274–8.
6. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010;9(5):311–8.
7. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(10):1809–15.
8. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors. *J. Rheumatol.* 2009;36(11):2383–96.
9. Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(2):133–8.
10. Анянueva Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):539–44.
11. Al-Dhaheer F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
12. Sulli A., Ruaro B., Alessandri E. et al. Correlations between nailfold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip

- blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):247–51.
13. Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A. et al. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(7):791–6.
 14. Clements P., Lachenbruch P., Siebold J. et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
 15. Hesselstrand R., Scheja A., Wildt M. et al. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):84–7.
 16. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Зоткин Е.Г. *Диффузные болезни соединительной ткани*. Руководство для врачей. Изд-во: «Специальное издательство медицинских книг». 2011. ISBN: 978-5-91894-005-1.
 17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;4:5–15.
 18. Илькович М.М., Кокосов А.Н. *Интерстициальные заболевания легких*. СПб.: Нормедиздат, 2005: 231–42.
 19. Тюрин И.Е. *Компьютерная томография органов грудной полости*. ЭЛБИ-СПб, 2003: 324–30.
 20. Теплова Л.В., Анянзева Л.П., Лесняк В.Л., Старовойтова М.Н. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. *Научно-практическая ревматология*. 2010;3:23–5.
 21. Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2006;4:35–42.
 22. Насонов Е.Л. *Национальное руководство по ревматологии* / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 23. Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Щербаков А.Б. Применение капотена при системной склеродермии. *Тер. арх.* 1992;5:100–2.
 24. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485–94.
 25. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A. et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(1):110–6.
 26. Панасюк А. Ф. Патогенетическое значение нарушений метаболизма фибробластов при системной склеродермии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1989.
 27. LeRoy E.C., Black C., Fleischmayer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988;15:202–5.
 28. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(8):469–79.
 29. *Клинические рекомендации. Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия)* МКБ 10: М34.0. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые два года) ID: KP254 URL: Профессиональные ассоциации: Ассоциация ревматологов России.
 30. Desbois A.C., Cacoub P., Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun. Rev.* 2016. doi: dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- REFERENCES
1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society AU Wells, 1 N Hirani, 2 on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(V):1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
 2. All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» (Association of rheumatologists of Russia). *Clinical recommendations diagnosis and treatment of systemic scleroderma (progressive systemic sclerosis)*. 2013:1–25. (in Russian)
 3. Chotchaev F.R., Zykova A.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):1–8. (in Russian)
 4. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
 5. Hudson M., Thombs B., Baron M. et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):274–8.
 6. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010;9(5):311–8.
 7. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(10):1809–15.
 8. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors. *J. Rheumatol.* 2009; 36(11): 2383–2396.
 9. Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(2):133–8.
 10. Ananyeva L.P. New classification criteria for systemic scleroderma (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):539–44. (in Russian)
 11. Al-Dhaheer F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
 12. Sulli A., Ruaro B., Alessandri E. et al. Correlations between nail-fold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):247–51.
 13. Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A. et al. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(7):791–6.
 14. Clements P., Lachenbruch P., Siebold J. et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
 15. Hesselstrand R., Scheja A., Wildt M. et al. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):84–7.
 16. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Зоткин Е.Г. *Diffuse diseases of connective tissue. A guide for doctors*. Publisher: «Special Publishing House Of Medical Books». 2011. ISBN: 978-5-91894-005-1. (in Russian)
 17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2002;4:5–15. (in Russian)
 18. Ilkovich M.M., Kokosov A.N. *Interstitial lung diseases*. SPb: Normelvit, 2005:231–42. (in Russian)
 19. Тюрин И.Е. *Computed tomography of the chest cavity*. ELBI-SPb. 2003:324–30. (in Russian)
 20. Теплова Л.В., Анянзева Л.П., Лесняк В.Л., Старовойтова М.Н. Systemic sclerosis with interstitial lung involvement: clinical characteristics of patients without lung disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;3:23–25. (in Russian)
 21. Nevskaya T.A., Guseva N.G., Radens'k-Lopovok S.G., Speransky A.I. T-cell immune disorders in early systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006; 4: 35–42. (in Russian)
 22. Nasonov E.L. *The National manual of rheumatology*. Ed. by E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2010:320.
 23. Guseva N.G., Anikina N. In. Shcherbakov A.B. Application capoten in systemic sclerosis. *Terapevticheskij arhiv*. 1992;5:100–2. (in Russian)
 24. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007; 100(8):485–94.
 25. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A. et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(1):110–6.
 26. Panasyuk A.F. *Pathogenetic significance of violations of the metabolism of fibroblasts in systemic sclerosis*. Abstract. dis. ... doctor of biology. M., 1989: 30. (in Russian)
 27. LeRoy E.C., Black C., Fleischmayer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988;15:202–5.
 28. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(8):469–79.
 29. Clinical recommendations. Progressive systemic sclerosis (systemic scleroderma) ICD 10: M34.0 approval Year (frequency of review): 2016 (review every 2 years) ID: KP254 URL: Professional associations: Association of rheumatologists.
 30. Desbois A.C., Cacoub P., Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun. Rev.* 2016. doi: dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007.

Михалева Л.М., Акопян Э.П., Мидибер К.Ю., Васюкова О.А.

СМЕШАННЫЙ ТИП РАКА ЖЕЛУДКА: КЛАССИФИКАЦИЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», 117418, Москва, Россия

*Рак желудка является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека. К наиболее известным факторам риска возникновения карцином желудка относятся инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), высокое потребление соли, низкое содержание свежих овощей и фруктов в рационе, а также курение. Еще в 1965 г. Р.А. Лаурен предложил классифицировать рак желудка по трем гистологическим типам: кишечный, диффузный и смешанный. Данная классификация является актуальной и в настоящее время, она позволяет прогнозировать объем хирургического вмешательства, схему химиотерапии и течение заболевания. В данном обзоре рассматривается смешанный тип рака желудка, для которого, по сравнению с другими типами, характерен возраст старше 65 лет, большой размер опухоли, выраженная местная опухолевая инвазия, высокая частота метастазирования как в лимфатические узлы, так и в другие органы, что обуславливает актуальность данной темы. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science в PubMed и на платформе РИНЦ — eLibrary. Глубокое исследование смешанного типа рака желудка в контексте морфологических компонентов, входящих в состав опухоли, а также понимание механизмов его канцерогенеза позволят диагностировать опухоль на ранних стадиях и с большей точностью прогнозировать исход заболевания, а также использовать соответствующую тактику лечения (определить объем хирургического вмешательства и дальнейшей лекарственной терапии, в том числе учитывающей молекулярные характеристики опухоли и PD-L1-статус), что в значительной мере отразится на пятилетней выживаемости пациентов.*

Ключевые слова: смешанный типа рака желудка; обзор; морфологическая характеристика; прогноз.

Для цитирования: Михалева Л.М., Акопян Э.П., Мидибер К.Ю., Васюкова О.А. Смешанный тип рака желудка: классификация, морфологическая диагностика и прогноз заболевания. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):197–202.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-197-202>

Для корреспонденции: Михалева Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., директор e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Mikhaleva L.M., Akopyan E.P., Midiber K.Yu., Vasyukova O.A.

MIXED-TYPE GASTRIC CARCINOMA: CLASSIFICATION, MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE DISEASE

Research Institute of Human Morphology, 117418, Moscow, Russia

*Gastric cancer is one of the most common malignant neoplasms in humans. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, high salt intake, low consumption of fresh fruits and vegetables, and smoking are a few best-known risk factors for gastric cancer. Back in 1965, Lauren P.A. proposed to classify gastric carcinomas in three histological types: intestinal, diffuse, and mixed. This classification is still relevant nowadays, allowing to predict the surgical intervention extent, chemotherapy regimen and the course of the disease. This paper reviews mixed-type gastric carcinomas, which, in comparison with other types, is characterized by senior age (over 65 years) of the patients, a larger tumor size, pronounced local tumor invasion, and a high frequency of metastasis found both in the lymph nodes and in other organs, which determines the relevance of this topic. The search of literature was performed using Scopus and Web of Science databases in PubMed platform, Elibrary was used for the search among articles in Russian. Further in-depth studies of the mixed-type gastric carcinoma in the context of its morphological histological tumor components, as well as the oncogenesis mechanisms are necessary, because they may help in diagnosing the tumor in its early stage and in predicting the outcome more accurately and choosing the appropriate management strategy, that is, determining the extent of the surgical manipulation and further drug therapy, taking into account tumor molecular characteristics and its PD-L1 status, which in the long run will significantly affect the five-year survival of the patients.*

Keywords: mixed-type gastric carcinoma; review; morphological characteristics; prognosis.

For citation: Mikhaleva L.M., Akopyan E.P., Midiber K.Yu., Vasyukova O.A. Mixed-type gastric carcinoma: classification, morphological diagnosis and prognosis of the disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):197–202.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-197-202>

For correspondence: Liudmila M. Mikhaleva — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Mikhaleva L.M., ORCID: 0000-0003-2052-914X

Akopyan E.P., ORCID: 0000-0002-1826-9169

Midiber K.Yu., ORCID: 0000-0002-1426-968X

Vasyukova O.A., ORCID: 0000-0001-6068-7009

Received 20.01.20

Accepted 18.02.20

Рак желудка (РЖ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, уступая лишь раку легких у мужчин и раку молоч-

ной железы у женщин. В 2018 г. в России установили 36 941 новых случаев РЖ. Средний возраст заболевших — 67,5 года, пик заболеваемости приходится

на возраст старше 70 лет. В последние годы в России РЖ занимает восьмое место в структуре онкологических заболеваний и второе место — в структуре онкологической смертности. По данным статистических исследований, в 50% наблюдений РЖ диагностируется на III–IV стадии, а 5-летняя выживаемость больных составляет 5–15%. В то же время, по данным клинических исследований, длительность опухолевой прогрессии РЖ может составлять 10–25 лет [1].

Факторы риска

Рак желудка является примером злокачественного новообразования, на развитие которого оказывают влияние особенности образа жизни. К наиболее известным факторам риска РЖ относится инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов, а также курение.

Носительство *H. pylori* является фактором развития неспецифического хронического воспаления. Помимо снижения кислотности, хроническое воспаление создает условия для возникновения опухоли за счет активации клеточной пролиферации и выделения опухоль-стимулирующих гуморальных факторов [2]. Помимо индукции воспалительного ответа, инфицирование *H. pylori* сопровождается активацией множества факторов роста. В частности, присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка ассоциировано с продукцией эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF), гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF), фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) и т.д. Продукция этих полипептидов способствует ангиогенезу и ускоряет клеточную пролиферацию.

Классификация

РЖ представлен различными гистологическими (морфологическими) типами, каждый из которых имеет свои особенности. В 1965 г. P.A. Lauren [3] предложил разделить РЖ на три гистологических типа.

Кишечный тип: строение опухоли сходно с раком кишки: характерны отчетливые железистые структуры, состоящие из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каемкой.

Диффузный тип: опухоль представлена слабо организованными группами клеток или одиночными клетками с большим содержанием муцина в цитоплазме (перстневидные клетки). Характерен диффузный инфилтративный рост.

Смешанный тип: в опухоли присутствуют участки и кишечного, и диффузного типа.

Прогноз заболевания

Известно, что гистологический тип опухоли является одним из решающих факторов для определения объема хирургического вмешательства, лимфодиссек-

ции и химиотерапии при распространенном РЖ [4, 5]. На ранней стадии РЖ гистологический тип определяет риск метастазирования в лимфатические узлы; недифференцированный тип РЖ, в частности, является одним из независимых факторов риска метастазирования в лимфатические узлы [6–8]. В запущенной стадии РЖ гистологический тип опухоли играет роль прогностического фактора, определяющего характер рецидивов и чувствительность пациентов к химиотерапии [9–12]. Таким образом, гистологический тип РЖ ранее рассматривался как решающий фактор, который имел потенциально важную роль в определении лечебной тактики.

Однако опухолевая ткань при РЖ часто обладает гистологической (тканевой) гетерогенностью: новообразование не всегда состоит из одного типа раковых клеток, а может состоять из сочетания нескольких различных паттернов. Поэтому патологоанатомам трудно точно определить степень гистологической дифференцировки РЖ смешанного типа из-за ограниченного объема опухоли, даже при исследовании нескольких биопсийных образцов. Кроме того, существуют некоторые различия в определениях гистологического типа, описываемого в 14-й японской классификации РЖ (JCGC) [13] и классификации TNM [14]. Например, согласно японской классификации, РЖ смешанного типа классифицируется по преобладающему в опухоли компоненту, а по системе TNM — по наиболее низкодифференцированному компоненту. Такие различия в классификациях могут привести к разногласиям относительно определения гистологических типов, в частности РЖ смешанного типа.

Эти данные обуславливают актуальность проведенного S. Komatsu и соавт. в 2014 г. исследования [15], в котором они предположили, что сочетание дифференцированных и недифференцированных компонентов в опухоли само по себе может быть связано с более неблагоприятным прогнозом у пациентов, перенесших лечебную гастрэктомию по поводу РЖ I стадии. Ученые проанализировали материал от 446 пациентов, которых разделили на две группы: с наличием опухоли с дифференцированным или недифференцированным раком (карциномы несмешанного типа, $n = 333$) и с новообразованиями, сочетающими признаки дифференцированного и недифференцированного рака (карциномы смешанного типа, $n = 113$). Общая распространенность смешанного РЖ составила 25,3% (113/446). По сравнению с пациентами с РЖ несмешанного типа пациенты с РЖ смешанного типа, как правило, были старше 65 лет ($p = 0,1252$) и имели более высокую частоту метастазирования в лимфатические узлы ($p = 0,1476$). У этих пациентов новообразования были больших размеров ($p < 0,0001$), характеризовались более глубокой местной опухолевой инвазией ($p < 0,0001$) и более агрессивной инвазией в лимфатические узлы ($p = 0,0011$). Кроме того, с точки зрения молекулярной патологии РЖ смешанного типа демонстрирует повышенную экспрессию маркера Ki-67, индуктора метал-

лопротеиназы внеклеточного матрикса и белков фактора роста эндотелия сосудов, которые участвуют в ангиогенезе и пролиферации клеток, а также улучшают статус гиперметилирования CpG-островков в опухолевых супрессорных генах. Эти данные также подтверждают то, что смешанный тип РЖ является клинически более агрессивным заболеванием и имеет значительно более низкие показатели общей выживаемости по сравнению с другими гистологическими типами.

Похожие результаты были получены J.H. Ruo и соавт. [16] в 2016 г. при исследовании 5309 пациентов, которым была выполнена гастрэктомия по поводу раннего РЖ. Проведено сравнение клинико-патологических особенностей метастазирования в лимфатические узлы и отдаленных результатов лечения у пациентов со смешанным типом РЖ и пациентов с раком кишечного и диффузного типов. Авторы подтвердили данные S. Komatsu и соавт. [15] о более агрессивном поведении злокачественных опухолей смешанного гистологического типа по сравнению с пациентами с кишечным или диффузным типами рака. Многофакторный логистический регрессивный анализ показал, что классификация Laugen является значимым параметром прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов. Исследователи определили, что важными прогностическими факторами метастазирования в лимфатические узлы при смешанных карциномах являются женский пол, большой размер опухоли, наличие подслизистой и лимфоваскулярной инвазии. Однако общая выживаемость пациентов со смешанным типом РЖ достоверно не отличалась от таковой у пациентов с кишечным или диффузным типами РЖ ($p = 0,104$). Авторы сделали вывод, что пациентам со смешанным типом РЖ необходимо проводить гастрэктомию с лимфодиссекцией, а не ограничиваться эндоскопической резекцией.

В 2016 г. C.S. Hwang и соавт. [17] проанализировали 550 случаев раннего РЖ диффузного и смешанного гистологических типов. Как и в вышеупомянутых исследованиях, были оценены клинико-патологические факторы и гистопатологические компоненты, при этом были проанализированы доли каждого компонента опухоли: истинно диффузного типа, смешанного с преимущественно диффузным компонентом (диффузный > кишечный тип), смешанного с преимущественно кишечным компонентом (кишечный > диффузный тип) и смешанного с одинаковым содержанием обоих компонентов (диффузный = кишечный тип). Метастазы в лимфатических узлах были выявлены в 12,9% (71/550) наблюдений раннего РЖ. Из 550 случаев 302 относились к диффузному типу и 248 к смешанному типу. Из 248 наблюдений смешанного типа 163 были диагностированы как смешанные преимущественно диффузного типа, 82 — смешанные преимущественно кишечного типа, и 3 — смешанные диффузно-кишечного типа. Наблюдения с РЖ смешанного типа с преимущественно диффузным гистологическим компонентом

показали более высокую частоту метастазирования в лимфатические узлы (20,2%), чем случаи истинно диффузного типа (9,3%) или с преимущественно кишечным компонентом (12,2%). Данное исследование продемонстрировало, что больший размер опухоли и меньшая степень дифференцировки гистологических компонентов коррелировали с наличием метастазов в лимфатических узлах, однако выявление большего числа перстневидных клеток не выявило такой ассоциации. В связи с этим для определения интенсивности лечения рекомендуется тщательная идентификация и количественная оценка компонентов раннего РЖ смешанного типа после эндоскопической резекции.

M. Dobrićoiu и соавт. [18] в своем исследовании проанализировали 95 случаев карцином желудка, в которых при анализе морфологических форм в системе стадий pTNM дифференцированные карциномы на I стадии составили 8 (10,3%) случаев, 37 (47,4%) — на II стадии, 31 (39,7%) — на III стадии и два (2,6%) — на IV стадии. РЖ смешанной формы был распределен по системе TNM следующим образом: 6 (35,3%) случаев на I стадии, 9 (52,9%) случаев на III стадии и 2 (11,8%) случая на стадии IV. Авторы показали, что смешанные формы были диагностированы на более поздних стадиях (III–IV) в большем числе наблюдений (58,8%) по сравнению с дифференцированными формами (42,3%). Пери- или интраневральная инвазия была выявлена в 29 случаях, из них 29,5% соответствовали фенотипу дифференцированной карциномы, а 35,2% — смешанному типу.

S. Komatsu и соавт. [19] провели анализ расхождений диагнозов касательно морфологического типа рака у пациентов, которым была вначале выполнена эндоскопическая биопсия опухоли, а в последующем — резекция желудка. Так, у 174 пациентов с окончательным диагнозом смешанного типа рака желудка в 119 наблюдениях изначально, по биопсийному материалу, был диагностирован дифференцированный морфологический тип. Было определено, что сочетание гистологических дифференцированных и недифференцированных компонентов отрицательно влияет на точность диагностики до хирургической резекции. Однако патологам трудно точно диагностировать гистологическую дифференциацию рака желудка смешанного типа из-за ограниченного объема опухоли, даже при исследовании нескольких образцов биопсии, которые могут отражать только одну часть (один компонент) опухоли, поэтому точность гистологического типа, по мнению ученых, уступает окончательному диагнозу при анализе операционного материала. При раке желудка смешанного типа следует проявлять осторожность при принятии решений о местно-ограниченном лечении на основе гистологического типа биопсийных образцов.

В 2008 г. H.C. Zheng и соавт. [20] провели исследование 814 наблюдений карциномы желудка, 415 (51,0%) из которых были кишечного типа, 221 (27,1%) — соответствовали диффузному типу и 178 (21,9%) наблюде-

ний были определены как смешанный тип карциномы желудка. Иммуногистохимический анализ кишечных и диффузных компонентов в трех типах карцином желудка показал более интенсивную реакцию к maspin, EMMPRIN, VEGF, MUC-4 и E-cadherin в кишечном компоненте смешанных карцином, чем в их диффузной составляющей. Иммунореактивность к Ki-67, EMMPRIN, и VEGF в карциномах кишечного типа была менее интенсивной по сравнению с кишечным компонентом смешанных карцином ($p < 0,05$), однако для маркеров CD44, MUC-2 и MUC-6 картина была достоверно противоположной. Напротив, в диффузной составляющей смешанных карцином была выявлена более интенсивная экспрессия к Ki-67, FHIT, VEGF и P-GSK3 β (ser9), чем в карциномах диффузного типа. Экспрессия MUC-5AC оказалась более выраженной в высокодифференцированных карциномах интестинального типа, чем в смешанных карциномах ($p < 0,05$). Авторы подтверждают, что локальная инвазия и метастазирование в лимфатические узлы встречаются чаще в РЖ смешанного типа по сравнению с интестинальным и диффузными типами карцином ($p < 0,05$), а также отсутствие значимой разницы между тремя типами карциномы желудка в отношении частоты метастазирования в печень ($p > 0,05$).

В многоцентровом исследовании К. Takizawa и соавт. [21] изучили варианты сочетания различных компонентов в составе смешанных карцином. Так, по данным раннего одноцентрового исследования К. Takizawa и соавт. [22], умеренно дифференцированная тубулярная карцинома с недифференцированным компонентом встречалась у 30 пациентов (57%) пациентов, умеренно дифференцированная тубулярная карцинома с перстневидноклеточным компонентом — у 18 (34%). Эти данные не противоречат новому исследованию, в котором наиболее часто диагностировалось сочетание умеренно дифференцированной тубулярной карциномы с недифференцированным компонентом (67%), а на втором месте расположилась умеренно дифференцированная тубулярная карцинома с перстневидноклеточным компонентом (20%). Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома сочеталась с недифференцированным компонентом в 10%, а с перстневидноклеточным — в 2% случаев. Этот результат подтверждает гипотезу о том, что дедифференцировка происходит чаще в опухолях умеренно дифференцированного типа по сравнению с высокодифференцированными опухолями.

Влияние ВЭБ, ЦМВЧ и *H. pylori* на развитие рака желудка смешанного типа

По данным О. Del Moral-Hernández и соавт. [23], в зрелом возрасте примерно 50% населения инфицированы *H. pylori* и около 95% — вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), который находится в латентном состоянии. Оба этих патогена приобретаются в детстве. Частота и распределение подтипов рака желудка и частоты *H. pylori* и ВЭБ различаются в разных географических регионах

мира. Доля обнаружения ВЭБ-инфекции у больных раком желудка варьирует от 4,3 до 18%. Белок EBNA-1 (Epstein–Barr virus nuclear antigen 1), содержащийся в вирусных частицах, не был выявлен у здоровых субъектов, однако он был обнаружен в 80–90% случаев рака желудка, у 16,7–75,6% лиц с язвенной болезнью и у 4,1–37,3% пациентов с неязвенной патологией желудка.

Вирус Эпштейна–Барр может инфицировать поверхностный эпителий желудка через В-клетки, несущие реактивированный ВЭБ, что может инициировать канцерогенез [24, 25]. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) классифицирует ВЭБ как канцерогенный тип I, и все больше доказательств связывают ВЭБ с раком желудка [26, 27]. Результаты исследований *in vitro* позволяют предположить, что В-клетки, пораженные ВЭБ, генерируют высокую степень инфицированности эпителиальных клеток [28]. ВЭБ может вызывать гибель эпителиальных клеток желудка или сохраняться в виде латентной инфекции и способствовать прогрессированию рака [29]. Некоторые карциномы желудка содержат моноклональный ген ВЭБ в каждой опухолевой клетке; эти данные позволяют предположить, что все эти клетки происходили из одной и той же инфицированной клетки-предшественника. Вирусная моноклональность при ВЭБ-положительном раке желудка усиливает причинно-следственную связь между ВЭБ и канцерогенезом карцином желудка [30–32]. Кроме того, ВЭБ-положительные злокачественные опухоли желудка характеризуются повторяющимися мутациями *PIK3CA*, гиперметилированием ДНК и амплификацией *JAK2*, *CD274* и *PDCDILG2*, которые могут быть частью патогенетического механизма, участвующего в канцерогенезе. Вероятно, что ВЭБ проявляет свои онкогенные свойства посредством ядерных антигенов (EBNA) и латентных мембранных белков (latent membrane proteins, LMP), которые взаимодействуют с сигнальными путями и генами — супрессорами опухолей [27]. На основании молекулярных характеристик ВЭБ-ассоциированный рак желудка был выделен как специфический подтип *encodes* желудка.

В данном исследовании группа ученых из Мексики рассматривала инфицированность ВЭБ, ЦМВЧ и *H. pylori* у 28 пациентов с диагностированным раком желудка, из которых у 7 из них был диагностирован РЖ кишечного типа, у 18 — диффузного типа и у 3 — смешанного типа по классификации Laugen. Во всех случаях был выявлен, по крайней мере, один инфекционный агент, а чаще коинфекция.

Изолированно ВЭБ был выявлен в двух случаях рака кишечного типа и в трех — диффузного типа, а ЦМВЧ и *H. pylori* — по одному самостоятельному наблюдению рака диффузного типа. Сочетание ВЭБ/ЦМВЧ было обнаружено в двух опухолях кишечного и в семи диффузного типов, а также в одном случае рака желудка смешанного типа. Сочетание ВЭБ/*H. pylori* было зарегистрировано в трех наблюдениях кишечного и двух

диффузного типа новообразований, а ВЭБ/ЦМВЧ/*H. pylori*-инфекция — в трех диффузного и двух случаях смешанного типа. Авторы предположили, что частота двойных и тройных инфекций *H. pylori*, ВЭБ и ЦМВЧ напрямую связаны с канцерогенезом желудка.

Опухолевое микроокружение в смешанном типе рака желудка

Л. Ми и соавт. [33] изучали опухолевое микроокружение в диффузном/смешанном раке желудка с прицельным исследованием корреляции между опухоль-ассоциированными фибробластами (tumor-associated fibroblasts, TAF) и клетками, экспрессирующими PD-L1.

TAF являются наиболее важными компонентами в строме микроокружения опухоли, которые участвуют в конструировании внеклеточного матрикса и развитии раковых колоний. По сравнению с нормальными тканевыми фибробластами TAF имеют значительно различающуюся морфологию и паттерны экспрессии белков. Например, TAF экспрессируют α -SMA и виментин и секретируют компоненты TGF- β , PDGF, FGF, VEGF, IL-11, IL-6 и внеклеточного матрикса, которые могут стимулировать рост раковых клеток, индуцировать ангиогенез опухоли и усиливать метастазирование и инвазию. В настоящее время ясно, что существует постоянная перекрестная связь не только между опухолевыми клетками и иммунными клетками, но также и между другими клетками стромы, такими как TAF и иммунные клетки.

Запрограммированный фактор смерти 1 (PD-1) и его лиганды PD-L1/PD-L2 являются отрицательным регуляторным фактором, который играет очень важную роль в иммунном ответе хозяина. В нормальном организме человека PD-1 и CD28 находятся в динамическом равновесии, но PD-1 и его лиганд высоко экспрессируются у пациентов с опухолями [34]. PD-L1 у больных РЖ связаны с большей глубиной инвазии, метастазами в лимфатических узлах, патологическим паттерном и общей выживаемостью.

Ученые оценивали уровни экспрессии PD-L1 в тканях рака желудка и анализировали его связь с клиническим и патологическим состояниями пациентов [33]. Авторы не выявили значимого различия между уровнями PD-L1 и полом, локализацией и инвазией опухоли, а также метастазированием и стадией опухоли (по TNM), однако была выявлена положительная корреляция между экспрессией PD-L1 и более молодым возрастом. Экспрессия к TAF была положительной для PD-L1 в 82% случаев и проявлялась в виде рассеянных точек в цитоплазме опухолевых клеток. Плотность внутриопухолевых TAF показала значительную положительную корреляцию с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках. TAF также положительно коррелировали с возрастом и стадией TNM. Исследование показало, что экспрессия PD-L1 была связана с массивной лимфоцитарной инфильтрацией, диффузной/смешанной гистологией и внутриопухолевыми TAF в раке желудка.

Заключение

Более глубокое изучение типов рака желудка, в особенности смешанного, с учетом морфологических компонентов, входящих в состав опухоли, а также понимание механизмов его канцерогенеза позволят диагностировать опухоль на ранних стадиях и с большей точностью прогнозировать исход заболевания, использовать соответствующую тактику лечения (определить объем хирургического вмешательства и дальнейшей лекарственной терапии на основании PD-L1-статуса), что в значительной мере отразится на пятилетней выживаемости пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant tumors in Russia in 2018.* (in Russian). [Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019.
2. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–44. doi: 10.1038/nature07205.
3. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965;64:31–49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric. Cancer.* 2011;14(2):113–23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.
5. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric. Cancer.* 2002;5(1):1–5. doi: 10.1007/s101200200000.
6. Popiela T., Kulig J., Kolodziejczyk P., Sierzega M. Long-term results of surgery for early gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2002;89:1035–42. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02156.x.
7. Gotoda T., Sasako M., Ono H., Katai H., Sano T., Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2001;88(3):444–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01725.x.
8. Folli S., Morgagni P., Roviello F., De Manzoni G., Marrelli D., Saragoni L. et al. Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGCG). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2001;31(10):495–9. doi: 10.1093/jcco/bye107.
9. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Sato K., Shiraishi N., Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer.* 2000;89:1418–24. PMID: 11013353.
10. Noda S., Soejima K., Inokuchi K. Clinicopathological analysis of the intestinal type and diffuse type of gastric carcinoma. *Jpn. J. Surg.* 1980;10:277–83. doi: 10.1007/bf02468788.
11. Ribeiro M.M., Sarmento J.A., Sobrinho Simões M.A., Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer.* 1981; 47:780–4. doi: 10.1002/1097-0142(19810215)47:4<780::aid-cn-cr2820470424>3.0.co;2-g.
12. Maehara Y., Anai H., Kusumoto H., Sugimachi K. Poorly differentiated human gastric carcinoma is more sensitive to antitumor drugs than is well differentiated carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1987;13:203–6. PMID: 3036603.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14:101–12. doi: 10.1007/s10120-011-0040-6.
14. James D. Brierley, Gospodarowicz M., Wittekind C., eds. *International union against cancer: TNM classification of malignant tumours.* 8th ed. New York: Wiley-Blackwell. 2017.
15. Komatsu S. Histological mixed-type as an independent prognostic factor in stage I gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(2):549–55. doi: 10.3748/wjg.v21.i2.549.

16. Pyo J.H., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Choi M.G., Lee J.H. et al. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. *J. Gastroenterol.* 2017;52(5):594–601. doi: 10.1007/s00535-016-1254-5.
17. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I. et al. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(15):4020–6. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.4020.
18. Dobrițoiu M., Stepan A.E., Vere C.C., Simionescu C.E. Evaluation of gastric carcinomas histological patterns in relation to tumors aggressiveness parameters. *Curr. Health Sci. J.* 2018;44(4):342–6. doi: 10.12865/CHSJ.44.04.03.
19. Komatsu S., Ichikawa D., Miyamae M., Kosuga T., Konishi H., Shiozaki A. et al. Discrepancies in the histologic type between biopsy and resected specimens: A cautionary note for mixed-type gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(15):4673–9. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4673.
20. Zheng H.C., Li X.H., Hara T., Masuda S., Yang X.H., Guan Y.F. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch.* 2008;452(5):525–34. doi: 10.1007/s00428-007-0572-7.
21. Takizawa K., Ono H., Yamamoto Y., Katai H., Hori S., Yano T. Incidence of lymph node metastasis in intramucosal gastric cancer measuring 30 mm or less, with ulceration; mixed, predominantly differentiated-type histology; and no lymphovascular invasion: a multi-center retrospective study. *Gastric. Cancer.* 2016;19(4):1144–8. doi: 10.1007/s10120-015-0569-x.
22. Takizawa K., Ono H., Kakushima N., Tanaka M., Hasuie N., Mtsabayashi H. et al. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection. *Gastric. Cancer.* 2013;16:531–6. doi: 10.1007/s10120-012-0220-z.
23. Del Moral-Hernández O., Castañón-Sánchez C.A., Reyes-Navarrete S., Martínez-Carrillo D.N., Betancourt-Linares R., Jiménez-Wences H. et al. Multiple infections by EBV, HCMV and Helicobacter pylori are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14124. doi: 10.1097/MD.00000000000014124.
24. Fukayama M., Hayashi Y., Iwasaki Y. et al. Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein–Barr virus infection of the stomach. *Lab. Invest.* 1994;71:73–81. PMID: 8041121.
25. Shannon-Lowe C.D., Neuhierl B., Baldwin G. et al. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;03:7065–70. doi: 10.1073/pnas.0510512103.
26. De Aquino P.F., Carvalho P.C., Da Gama Fischer J.S. et al. Epstein–Barr virus DNA associated with gastric adenocarcinoma and adjacent non-cancerous mucosa in patients from Manaus, Brazil. *Genet. Mol. Res.* 2012;11:4442–6. doi: 10.4238/2012.October.15.3.
27. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C. et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein–Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 2009;137:824–33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
28. Singh S., Jha H.C. Status of Epstein–Barr virus coinfection with Helicobacter pylori in gastric cancer. *J. Oncol.* 2017;2017:3456264. doi: 10.1155/2017/3456264.
29. Liang Q., Yao X., Tang S. et al. Integrative identification of Epstein–Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology.* 2014;147:1350–62. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.036.
30. Imai S., Koizumi S., Sugiura M. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein–Barr virus latent infection protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91(19):9131–5. doi: 10.1073/pnas.91.19.9131.
31. Nishikawa J., Yoshiyama H., Iizasa H. et al. Epstein–Barr virus in gastric carcinoma. *Cancers (Basel).* 2014;6(4):2259–74. doi: 10.3390/cancers6042259.
32. Chen X.Z., Chen H., Castro F.A. et al. Epstein–Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e792. doi: 10.1097/MD.0000000000000792.
33. Mu L., Yu W., Su H., Lin Y., Sui W., Yu X. et al. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumour-associated fibroblasts in gastric cancer. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019;47(1):1036–42. doi: 10.1080/21691401.2019.1573741.
34. Ghebeh H., Barhoush E., Tulbah A., Elkum N., Al-Tweigeri T., Dermime S. FOXP3+ Tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8:57. doi: 10.1186/1471-2407-8-57.

Алиева А.М.¹, Алмазова И.И.², Пинчук Т.В.¹, Резник Е.В.¹, Федулаев Ю.Н.¹, Никитин И.Г.¹

ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

Вазопрессин и его рецепторы играют ключевую роль в поддержании гомеостаза организма в физиологических и патологических условиях. Как следствие, вазопрессиновая система стала важной мишенью как для диагностического, так и для терапевтического применения при ряде заболеваний. Копептин — С-концевая часть прогормона вазопрессина. Копептин стал рассматриваться как важный маркер для выявления пациентов с высоким риском и прогнозирования результатов при различных заболеваниях. Это улучшает клиническую ценность обычно используемых биомаркеров и инструментов стратификации риска. Область, которая могла бы извлечь наибольшую пользу от введения измерения копеptина на практике, — это сердечно-сосудистые заболевания. Определение уровня копеptина становится быстрым и надежным методом дифференциальной диагностики, особенно при острых коронарных синдромах. Особая роль в диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ) отводится комбинации копеptина и тропонина. Согласно доступным источникам, такая комбинация позволяет исключить ОИМ с очень высокой чувствительностью и отрицательным прогностическим значением. Более того, повышенный уровень копеptина коррелирует с худшим прогнозом, и становится более высоким риском развития побочных эффектов после ОИМ, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: биомаркер, копеptин, сердечно-сосудистые заболевания, аргинин-вазопрессин.

Для цитирования: Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федулаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копеptина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203–209.

DOI: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

Для корреспонденции: Пинчук Татьяна Витальевна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета; e-mail: doktor2000@inbox.ru

Aliyeva A.M.¹, Almazova I.I.², Pinchuk T.V.¹, Resnick E.V.¹, Fedulaev Yu.N.¹, Nikitin I.G.¹

THE VALUE OF COPEPTIN IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

Vasopressin and its receptors play a key role in maintaining homeostasis in physiological and pathophysiological conditions. As a result, the vasopressin system has become an important target for both diagnostic and therapeutic use in a number of diseases. Copeptin, C-terminal part of vasopressin prohormone. Copeptin has come to be seen as an important marker for identifying high-risk patients and predicting outcomes for various diseases. This improves the clinical value of commonly used biomarkers and risk stratification tools. The area that could benefit most from the introduction of the copeptin measurement in practice is cardiovascular disease. Determination of the level of copeptin becomes a fast and reliable method of differential diagnosis, especially in acute coronary syndromes. A special role in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) is given to the combination of copeptin and troponin. According to available sources, such a combination eliminates AMI with very high sensitivity and negative predictive value. Moreover, elevated levels of copeptin correlate with poorer prognosis, and a higher risk of side effects after AMI, especially in patients with heart failure.

Key words: biomarker, copeptin, cardiovascular disease, arginine-vasopressin.

For citation: Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V., Resnick E.V., Fedulaev Yu.N., Nikitin I.G. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):203–209.

DOI: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

For correspondence: Tatiana V. Pinchuk — MD, PhD, associate Professor of the Department of faculty therapy of the pediatric faculty of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: doktor2000@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The work was performed in the framework of the state task of the GAOU VO «RNIMU named after N. I. Pirogov» (state registration no. NRAAAA-A18-118040390145-2).

Information about authors

Fedulaev Yu.N., ORCID: 0000-0003-4040-2971

Pinchuk T.V., ORCID: 0000-0002-7877-4407

Received 15.01.20
Accepted 18.02.20

Физиология аргинин-вазопрессина

Аргинин-вазопрессин (антидиуретический гормон, вазопрессин, аргипрессин, АВП) является одним

из ключевых гормонов, участвующих во многих физиологических и патофизиологических процессах, особенно в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза [1].

Впервые АВП был выделен в 1951 г. R.A. Turner и соавт. [2]. Размер гена АВП составляет примерно 2 КБ. Расположен он на 20-й хромосоме у человека (в 13-й позиции, от 3082554 до 3093520 пары оснований) [3]. Предшественником АВП является провазопрессин. Он вырабатывается в крупноклеточных нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса в виде предшественника — препроАВП, который там же трансформируется в проАВП, затем транспортируется в составе нейросекреторных гранул через аксоны в заднюю долю гипофиза, где подвергается распаду до зрелой биологически активной формы АВП (нонапептид молекулярной массой 1100 Да), а также копептина и нейрофизина [4]. Все три пептида впоследствии секретируются из гипофиза в кровеносное русло путем экзоцитоза под действием гемодинамических (значительное уменьшение внутрисосудистого объема и давления) или осмотических стимулов. Изменения этих параметров передаются в ЦНС по нервным волокнам, отходящим от рецепторов, расположенных в дуге аорты (каротидный синус), предсердиях и легочных венах. Сигналы от осмотических рецепторов вызывают повышение секреции АВП уже при увеличении осмолярности плазмы лишь на 1%. Стимуляция барорецепторов ведет к гиперсекреции АВП при уменьшении объема плазмы на 5–10% [5]. В нормальных физиологических условиях концентрация АВП в плазме очень низкая (<2 пг/мл), период полураспада АВП составляет 24 мин, он быстро выводится из плазмы и связан с тромбоцитами. Перечисленные факторы обуславливают сложность лабораторного измерения уровня АВП.

АВП оказывает свое влияние через три типа рецепторов (V1a, V1b, V2), которые являются классическими мембранными рецепторами, связанными с гетеротримерными G-белками. V1a- и V1b-рецепторы связаны с Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. Рецепторы V1a-подтипа (сосудистые) преимущественно расположены в клетках гладких мышц сосудов, а также имеются в кардиомиоцитах, гепатоцитах и тромбоцитах и в отдельных областях головного мозга, например в латеральной перегородке, гиппокампе, гипоталамусе. Взаимодействие АВП с данным видом рецепторов приводит к сосудосуживающему эффекту за счет повышения концентрации внутриклеточного кальция [6]. Подтип рецептора V1b (гипофизарный) является важным звеном в секреции адренокортикотропного гормона. Этот тип рецепторов был первоначально обнаружен в передней доле гипофиза. Также V1b-рецепторы расположены в различных структурах головного мозга (в обонятельной луковице, перегородке, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и некоторых других областях). Этот подтип рецепторов присутствует и во многих других тканях, таких как островки Лангерганса в поджелудочной железе, мозговое вещество надпочечников и собирательные трубочки внутреннего мозгового вещества почек [7, 8]. Рецепторы V2-типа

(почечные) расположены в основном в базальной мембране клеток собирательных трубочек почек. Они связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала. Вне почек V2-рецепторы были обнаружены только в мозжечке. Связывание АВП с рецепторами V2-типа приводит к антидиуретическому эффекту. При взаимодействии с данными рецепторами происходит повышение концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через G-сигнальный путь. Рост концентрации цАМФ вызывает слияние аквапорин-2-несущих пузырьков с апикальной плазматической мембраной клеток собирательных трубочек почек. Также вазопрессин вызывает фосфорилирование фактора транскрипции аквапорина-2, что повышает его экспрессию и образование аквапорин-2-содержащих везикул в вышеуказанных клетках. Все это увеличивает способность эпителиоцитов собирательных трубочек почек реабсорбировать воду из первичной мочи [9, 10].

Помимо связывания со специфическими рецепторами, АВП способен взаимодействовать с окситоциновыми [11] и определенными пуринергическими рецепторами. Окситоциновые рецепторы локализованы в эндотелии сосудистой стенки, и взаимодействие с ними приводит к вазодилатирующему действию [12]. Стимуляция P2 класса пуринергических рецепторов сердца способна привести к сужению сосудов и снижению сократимости миокарда [13].

Среди многих физиологических функций АВП выделяются две основные: контроль водного баланса в организме (антидиуретическое действие) и поддержание АД при гиповолемическом состоянии и гипотензии (сильное вазоконстрикторное действие) [14]. При этом если в норме уровень АВП подвержен обратной регуляции под воздействием как осмотических факторов, так и рефлексов с барорецепторов (синартериальной зоны, дуги аорты, левого предсердия), то у пациентов с ХСН эффективность данных регуляторных механизмов существенно снижается [15]. Это приводит к длительной гиперпродукции АВП, задержке жидкости и развитию гипертонической гипонатриемии, приводящей к ухудшению прогноза и росту смертности пациентов с ХСН [16]. Большие дозы АВП через V1a-рецепторы могут вызывать сокращение практически любой гладкомышечной ткани в организме. Кроме регуляции диуреза, объема циркулирующей крови и тонуса сосудистой стенки АВП обладает и другими не менее важными физиологическими эффектами.

АВП и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

АВП является важным звеном, обеспечивающим адаптацию организма к стрессу, поскольку, действуя через V1b-рецепторы, стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [17]. АВП синергично усиливает действие гипоталамического кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ) в ответ на стресс,

в результате чего происходит резкое увеличение секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ), что в свою очередь приводит к выбросу из коркового вещества надпочечников в кровь огромного количества кортикостероидов. Доказано, что внутривенное или пероральное применение антагониста V1b-рецепторов предотвращает рост уровня АКТГ в ответ на вводимый вазопрессин [18]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что КТРГ не может компенсировать блокаду V1b-рецепторов к вазопрессину [18]. Кроме того, вазопрессин регулирует секрецию гормонов, воздействуя на V1a- и V1b-рецепторы, локализованные непосредственно в надпочечниках (V1a-рецепторы расположены в коре надпочечников, V1b-рецепторы — в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников). По данным G. Guillon и соавт. [19], вазопрессин секретируется в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников в ответ на воздействие ацетилхолина и стресс. Воздействуя на V1b-рецепторы хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, вазопрессин вызывает увеличение секреции катехоламинов в ответ на стресс. Взаимодействие вазопрессина с V1a-рецепторами коры надпочечников ведет к гипертрофии и гиперплазии клеток преимущественно клубочковой зоны. Как следствие — увеличиваются синтез и секреция кортикостероидов [19]. Таким образом, роль АВП в адаптации к стрессу осуществляется не только путем регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, но и непосредственным воздействием на секрецию гормонов надпочечниками.

АВП и боль

Вазопрессин играет важную роль в восприятии боли посредством V1a- и V1b-рецепторов, расположенных в нейрональных клетках гипоталамуса, гиппокампа, миндалины и других структурах мозга. Ряд исследований показали, что АВП увеличивает порог болевой чувствительности [20]. Известно, что в ответ на стресс и боль повышаются как центральный, так и периферический уровни АВП. Но поскольку гематоэнцефалический барьер препятствует прохождению АВП от периферии к мозгу, обезболивающий эффект вазопрессина связывают с центральным (гипоталамическим) АВП [21]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что данный эффект опосредован взаимодействием АВП с V1a-рецепторами [21].

АВП и костная ткань

Гормоны гипофиза играют важную роль в регуляции формирования костной ткани. Основное воздействие на костный метаболизм оказывают АВП и окситоцин, опосредованное действие оказывают тироксин, половые гормоны и гормоны надпочечников. Вазопрессин является ключевым регулятором метаболизма костной ткани, так как контролирует активность остеобластов и остеокластов посредством V1a- и V2-рецепторов, которые присутствуют в обеих группах остеоцитов.

Взаимодействуя с этими рецепторами, АВП стимулирует активность киназ, таким образом повышая формирование остеокластов, резорбирующих кость, и понижает образование остеобластов, формирующих кость, соответственно [22, 23].

АВП и метаболический синдром

Метаболический синдром представляет собой сложный комплекс гормонально-метаболических нарушений и достоверно связан с увеличением риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционные факторы риска метаболического синдрома хорошо известны. Однако все чаще появляются данные о том, что стресс, нарушенная регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, дисфункция вегетативной нервной системы играют немаловажную роль в патогенезе метаболического синдрома [24]. Вазопрессин, влияя на гипофиз, в ответ на стресс активирует секрецию АКТГ. В свою очередь повышение плазменного уровня АКТГ сопряжено с увеличением стимуляции коры надпочечников и повышением уровня кортизола в сыворотке крови, что приводит к ожирению, инсулинорезистентности и гипергликемии. АКТГ, стимулированный выбросом вазопрессина, не реагирует по механизмам отрицательной обратной связи на уровень плазменного кортизола в отличие от секреции АКТГ, индуцированной КТРГ. Кроме того, вазопрессин способен непосредственно участвовать в синтезе и секреции кортизола за счет V1a-рецепторов коры надпочечников [25]. Опубликованы данные о связи уровня суррогатного маркера АВП-копептина с риском развития метаболического синдрома и сахарного диабета [25, 26].

АВП и сахарный диабет

Рецепторы к вазопрессину представлены в поджелудочной железе и печени: V1a-рецепторы обнаружены в гепатоцитах, а V1b-рецепторы — как в альфа-, так и бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. В печени вазопрессин усиливает гликолиз, что сопровождается повышением уровня глюкозы крови (глюкагоноподобный эффект). Инфузия вазопрессина вызывает достоверное и существенное повышение плазменного уровня глюкозы у лиц с нормогликемией, что доказано в клинико-экспериментальных исследованиях. В эксперименте у мышей, нокаутированных по генам V1a- и V1b-рецепторов, нарушался метаболизм глюкозы и повышался катаболизм жирных кислот, что свидетельствует о роли вазопрессина при метаболических заболеваниях [27]. Опубликованы также экспериментальные данные о том, что введение АВП крысам с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом приводит к повышению секреции глюкагона в два раза больше, чем у группы без диабета. Также отмечено, что базальные уровни АВП у животных с СД были выше, чем у крыс без СД [28]. У пациентов с ожирением при инфузии КТРГ и вазопрессина отме-

чается резкое повышение выброса в кровь АКТГ и соответственно более высокий уровень кортизола в крови и гипергликемия. Это говорит о том, что вазопрессин может воздействовать на механизмы гипергликемии за счет влияния на островковые клетки поджелудочной железы, а также на V1b-рецепторы в гипофизе [29].

АВП и липиды

Изучено несколько механизмов влияния АВП на метаболизм липидов. В первую очередь он стимулирует симпатическую нервную систему, которая, в свою очередь, влияет на метаболизм липидов [30]. Также АВП периферически регулирует липидный обмен путем воздействия на уровни нескольких гормонов, влияющих на метаболизм жиров, таких как инсулин, глюкагон, глюкокортикоиды и адреналин. АВП также ингибирует тканевую липазу и влияет на уровень глюкозы, субстрат, необходимый для метаболизма жиров [30].

АВП и почки

Данные ряда исследований позволяют предположить также негативное влияние АВП на течение хронической болезни почек. Так, доказано, что недостаточное потребление жидкости и как следствие низкий объем мочи за сутки связаны с повышением уровня вазопрессина и ведут к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). В экспериментах показано, что непрерывное введение десмопрессина ухудшает течение альбуминурии и хронической болезни почек, а селективная блокада V2-рецепторов к вазопрессину оказывает противоположный эффект. Повышенные уровни копептина — суррогатного маркера вазопрессина — связаны с альбуминурией и уменьшением скорости клубочковой фильтрации у больных после трансплантации почки [31]. Вазопрессин также способен ухудшить течение хронической болезни почек за счет стимуляции РААС посредством V2-рецепторов. Повышение активности РААС ведет к сужению эфферентных артериол клубочков и как следствие — развитию гиперфильтрации и гломерулопатии с протеинурией [32].

АВП и клеточная пролиферация

АВП проявляет митогенную активность, преимущественно в отношении мезангиальных клеток, и способствует гипертрофии кардиомиоцитов [33, 34]. Влияние вазопрессина на пролиферацию и рост клеток обусловлено способностью через V1a-рецепторы непосредственно стимулировать синтез белка и клеточных факторов роста [35]. Такие эффекты вазопрессина описаны в отношении эпителия кишечника, почек и некоторых клеток и тканей [36]. Кроме того, АВП повышает выживаемость клеток при их повреждении гипоксией — реоксигенацией — и защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, индуцированного недостатком питательных веществ или глутаматом [37]. В ходе онтогенеза этот гормон способен стимулировать рост отростков нейронов (нейротрофизм), а также диффе-

ренцировку клеток печени [38]. Кроме того, АВП способен ингибировать пролиферацию злокачественных клеток [39]. Недавние исследования указывают, что АВП стимулирует эритропоэз в условиях анемии [40]. Этот гормон также является прямым иммунорегулятором. В экспериментах удаление задней доли гипофиза лабораторных животных снижало клеточный иммунный ответ, который восстанавливался с помощью агониста V2-рецепторов десмопрессина [41].

АВП и воспаление

На сегодняшний день имеются данные, указывающие и на противовоспалительное действие АВП, заключающееся в блокировании основных механизмов инициации воспаления путем ингибирования экспрессии CD14 на мембране моноцитов, тем самым снижая связывание ими эндотоксина и последующую активацию ФНО- α [42]. Противовоспалительные эффекты вазопрессина могут быть опосредованы и через его участие в регуляции секреции АКТГ, который стимулирует кору надпочечников и выбрасывает в кровь подавляющие воспаление кортикостероиды. С одной стороны, вазопрессин предположительно оказывает иммуномодулирующее действие, которое состоит в способности вазопрессина снижать тканевую концентрацию интерлейкина-6 [43], а с другой — вазопрессин является и провоспалительным пептидом, который может стимулировать, например, избыточную секрецию усугубляющего воспаление пролактина [43].

АВП как регулятор когнитивных функций и социального поведения

Роль АВП в нервной регуляции различных форм поведения также хорошо установлена. Этот гормон способен влиять на циркадную ритмичность, восприятие боли, социальное поведение, обучение и память, а также на вызываемые стрессом эмоции тревоги и депрессии [44, 45]. По данным некоторых исследований, АВП также влияет на процессы обоняния и зрительного восприятия [46].

Несмотря на важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и высокую биологическую активность в организме, измерение и диагностическое использование АВП в качестве биомаркера связано с определенными трудностями. В первую очередь к ним относятся короткий период полураспада АВП, быстрое выведение из организма, а также взаимодействие с тромбоцитами в сыворотке крови, малым размером и, что немаловажно, нестабильностью вне организма [47]. В этой связи в клинической практике используют суррогатный маркер вазопрессина — копептин.

Суррогатный маркер вазопрессина — копептин

Копептин секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве. В отличие от вазопрессина уровень копептина остается стабильным в крови несколько суток и поэтому более доступен для определения [48].

Впервые копе́птин был выделен D. Holwerda в 1972 г. из задней доли гипофиза свиньи [49].

Копептин — С-концевой фрагмент предшественника аргинина-вазопрессина (СТ-ргоAVP), состоящий из 39 аминокислот, имеющий молекулярную массу 5000 Да. Уровень копе́птина в крови у здоровых людей составляет от 1 до 12 пмоль/л со средним значением < 5 пмоль/л, при этом у мужчин определены более высокие значения пептида в сравнении с женщинами; разница в среднем значении гормона порядка 1 пмоль/л; диагностически значимого различия между концентрациями у разных возрастных групп не выявлено [50, 51].

Копептин секретируется в эквиволярном вазопрессину количестве и при этом является достаточно стабильной молекулой, его концентрации сохраняются в крови в течение нескольких дней после забора крови. Таким образом, лабораторную регистрацию уровня копе́птина можно использовать, чтобы узнать концентрацию вазопрессина, для которого отсутствует надежная методика определения.

Копептин как маркер нейрогормонального стресса не является специфичным для патологии сердечно-сосудистой системы. Повышение копе́птина в крови зарегистрировано у больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей, при ТЭЛА, сепсисе, инсульте, остром панкреатите, преэклампсии у беременных. Обнаружена взаимосвязь между уровнем копе́птина в крови и тяжестью указанных заболеваний [52–54]. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что копе́птин может использоваться в качестве важного дополнительного диагностического критерия в ранней диагностике острого инфаркта миокарда и представляет значимую прогностическую ценность для стратификации риска и среднесрочного исхода у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [55]. Уровни копе́птина значительно выше у пациентов с ОИМ [56]. Причем повышение концентрации копе́птина в крови регистрируется уже в первый час инфаркта миокарда (ИМ), и затем происходит снижение его значений на протяжении нескольких часов [57]. Пиковые концентрации копе́птина как маркера нейрогуморального стресса регистрируются намного раньше, чем диагностически значимые уровни маркеров повреждения миокарда (в частности, КФК-МВ и тропонина). Копептин при ИМ повышается в крови сразу после ангинозных болей в грудной клетке и снижается к 10-му часу. Уровень копе́птина в крови коррелирует с величиной очага некроза сердечной мышцы. Поскольку повышение маркера не является специфичным только для патологии сердечно-сосудистой системы, самостоятельное значение копе́птина для ранней диагностики ИМ невелико. В настоящее время многие исследования демонстрируют ценность так называемой двухмаркерной стратегии — определение *hs-cTn* и копе́птина для исключения ОИМ в ранние сроки [58–60]. Отрицательные значения копе́птина и *Tn* у больных с острыми болями в грудной клетке позволяют надежно исключить ИМ уже

в ранние сроки. Комбинация копе́птина и *hs*-тропонина по сравнению с использованием только *hs*-тропонина имеет преимущества, так как обладает высокой чувствительностью и позволяет исключать ОИМ с достаточно высокой отрицательной прогностической значимостью (96–99%), а следовательно, отпадает необходимость повторного исследования маркеров повреждения миокарда [61]. Опубликованные к настоящему времени данные различных исследований позволяют утверждать, что копе́птин может быть использован не только для диагностики ИМ, но и для оценки прогноза заболевания. Установлено, что уровень копе́птина у больных ИМ коррелирует с худшим прогнозом, риском развития сердечной смерти, общей смертности и прогрессирования СН [62].

За последнее время возросло количество исследований, подтверждающих клиническое значение копе́птина в качестве биомаркера сердечной недостаточности (СН). Доказано, что уровень копе́птина значимо повышается при острой декомпенсации сердечной недостаточности [63]. Опубликованные данные различных исследований демонстрируют также высокую взаимосвязь между сывороточными значениями *NT-proBNP*, копе́птина и функциональным классом (ФК) СН. Они показали, что концентрация копе́птина значимо возрастает при СН выше II ФК [64], а также снижается при уменьшении симптомов СН в результате лечения [65]. Одним из крупнейших исследований по изучению копе́птина является многоцентровой протокол VACH. Результаты данной работы доказывают, что повышение уровня копе́птина является предиктором неблагоприятного прогноза при СН относительно смерти в течение 90 дней и повторных госпитализаций [66].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№ госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S. et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007;19(2):43–49.
2. Turner R.A., Pierce J.G., Du Vigneaud V. The purification and the amino acid content of vasopressin preparations. *J. Biol. Chem.* 1951; 191:21–28.
3. Zelena D. Comparison of natural and artificial vasopressin deficiency: why the latter is lethal? *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii / Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):228–233. doi: 10.18699/VJ16.142.
4. Morgenthaler N.G. Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congest Heart Fail.* 2010;16(4):37–44.
5. Brown D., Nielsen S. *Cell biology of vasopressin action*. In: Brenner B.M., ed, editors. *Brenner and rector's the kidney*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
6. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am. J. Cardiol.* 2005;(2);95(9A): 8B–13B.
7. Thibonnier M., Preston J.A., Dulin N. et al. The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology*. 1997;138:4109–4122.

8. Zelena D. Comparison of natural and artificial vasopressin deficiency: why the latter is lethal? *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii / Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):228–233. doi: 10.18699/VJ16.142.
9. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000;11:406–410.
10. Wilson J.L., Miranda C.A., Knepper M.A. Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. Clinical and experimental nephrology. 2013; 17(6):751–764. doi: 10.1007/s10157-013-0789-5].
11. Peter J., Burbach H., Adan R.A. et al. Molecular neurobiology and pharmacology of the vasopressin/oxytocin receptor family. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1995;15:573–595.
12. Thibonnier M., Conarty D.M., Preston J.A. et al. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology*. 1999; 140:1301–1309.
13. Zenteno-Savin T., Sada-Ovalle I., Ceballos G., Rubio R. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;410:15–23.
14. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Design*. 2005;11:205–225.
15. Goldsmith S.R. Baroreflex loading maneuvers do not suppress increased plasma arginine vasopressin in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19(6):1180–4. doi: 10.1016/0735-1097(92)90321-D.
16. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D., Gattis-Stough W., Piña I.L., Felker G.M., Adams K.F., Califf R.M., Gheorghade M. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*. 2005;111:2454–2460.
17. Zelena D. Vasopressin in health and disease with a focus on affective disorders. *Central Nervous Syst. Agents Med. Chem.* 2012;12: 286–303.
18. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 2012;92(4):1813–1864.
19. Guillon G., Grazzini E., Andrez M. et al. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. *Endocr. Res.* 1998;24(3–4):703–710.
20. Mavani G.P., De Vita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015;2:ID 19.
21. Ahn D.K., Kim K.H., Ju J.S., Kwon S., Park J.S. Microinjection of arginine vasopressin into the central nucleus of amygdala suppressed nociceptive jaw opening reflex in freely moving rats. *Brain Res Bull.* 2001;55(1):117–21. doi: 10.1016/S0361-9230(01)00493-2.
22. Tamma R., Sun L., Cuscito C., Lu P., Corcelli M., Li J., Colaiani G., Moonga S.S., Di Benedetto A., Grano M., Colucci S., Yuen T., New M.L., Zallone A., Zaidi M. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110:18644–18649.
23. Sejling A., Pedersen-Bjergaard U., Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4306–4310.
24. Pasquali R., Gagliardi L., Vicennati V., Gambineri A., Colitta D., Ceroni L. et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999;23(4):419–24. doi: 10.1038/sj.ijo.0800838.
25. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G. et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(19):2102–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663.
26. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(7):2558–2264.
27. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 2012;92(4):1813–1864.
28. Yibchok-anun S., Abu-Basha E.A., Yao C.Y., Panichkriangkrai W., Hsu W.H. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regul. Pept.* 2004;122(3):157–62. doi:10.1016/j.regpep.2004.06.010.
29. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(7):2558–2264.
30. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroshima M., Nonoguchi H., Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 2012;92(4):1813–64. doi: 10.1152/physrev.00035.2011.
31. Nakajima A., Lu Y., Kawano H. et al. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin. Exp. Nephrol.* 2015;19(6):1199–1205.
32. Bardoux P., Bruneval P., Heudes D. et al. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18(9): 1755–1763.
33. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y., Shibasaki M. Vasopressin regulates rat mesangial cell growth by inducing autocrine secretion of vascular endothelial growth factor. *J. Physiol. Sci.* 2011;61: 115–122.
34. Hiroshima M., Wang S., Aoyagi T., Oikawa R., Sanbe A., Takeo S., Tanoue A. Vasopressin promotes cardiomyocyte hypertrophy via the vasopressin V1a receptor in neonatal mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 559:89–97.
35. Thibonnier M., Plesnicher C.L., Berrada K., Berti-Mattera L. Role of the human V1 vasopressin receptor COOH terminus in internalization and mitogenic signal transduction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001;281(1):E81–92.
36. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells. *Pharmacol. Res.* 2008; 57(2):142–150.
37. Chen J., Aguilera G. Vasopressin protects hippocampal neurons in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis. *J. Neuroendocrinol.* 2010;22:1072–1081.
38. Serriere V., Tran D., Stelly N., Claret M., Alonso G., Tordjmann T., Guillon G. Vasopressin-induced morphological changes in polarized rat hepatocyte multiplets: dual calcium-dependent effects. *Cell Calcium*. 2008;43:95–104.
39. Forti F.L., Armelin H.A. Arginine vasopressin controls p27(Kip1) protein expression by PKC activation and irreversibly inhibits the proliferation of K-Ras-dependent mouse Y1 adrenocortical malignant cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1813:1438–1445.
40. Mayer B., Németh K., Krepuska M., Myneni V.D., Maric D., Tisdale J.F., Mezey É. Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Science translational medicine*. 2017;9(418):eaao1632. doi: 10.1126/scitranslmed.aao1632.
41. Quintanar-Stephano A., Organista-Esparza A., Chavira-Ramirez R., Kovacs K., Berczi I. Effects of neurointermediate pituitary lobectomy and desmopressin on acute experimental autoimmune encephalomyelitis in lewis rats. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19: 148–157.
42. Chang Y.Y., Yang C.H., Wang S.C. et al. Vasopressin inhibits endotoxin binding in activated macrophages. *J. Surg. Res.* 2015;197(2): 412–8. doi: 10.1016/j.jss. 2015.04.042.
43. Chikanza I.C., Grossman A.S. Hypothalamic-pituitary-mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator. *Br. J. Rheumatol.* 1998;37(2):131–136.
44. Tsuji T., Allchorne A.J., Zhang M., Tsuji C., Tobin V.A., Pineda R., Raftogianni A., Stern J.E., Grinevich V., Leng G., Ludwig M. Vasopressin casts light on the suprachiasmatic nucleus. *J. Physiol.* 2017;595(11):3497–3514.
45. Carson D.S., Garner J.P., Hyde S.A., Libove R.A., Berquist S.W., Hornbeak K.B., Parker K.J. Arginine Vasopressin Is a Blood-Based Biomarker of Social Functioning in Children with Autism. *PLoS one*. 2015;10(7):e0132224.
46. Wacker D., Ludwig M. The role of vasopressin in olfactory and visual processing. *Cell. and tissue research*. 2019;375(1):201–215. doi:10.1007/s00441-018-2867-1.
47. Preibisz J.J., Sealey J.E., Laragh J.H. et al. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*. 1983;5:1129–38.
48. Kokorin V.A., Lysov V.A., Shaiduk O.Y. Prognostic significance of increasing the activity of neurohumoral systems in patients with myocardial infarction. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya*. 2011;10(105):37–43. (in Russian) [Кокорин В.А.,

- Люсов В.А., Шайдюк О.Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011;10(105):37-43].
49. Holwerda D.A. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur. J. Biochem.* 1972;28: 334-339.
50. Melnik A.A. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *Aspekty laboratornoj diagnostiki*. 2014; 22: 24-5. (in Russian) [Мельник А.А. Натрийуретические пептиды в диагностике сердечной недостаточности. *Аспекты лабораторной диагностики*. 2014; 22:24-25].
51. Lewandowski K.C., Lewiński A. et al. Copeptin as a marker of an altered CRH axis in pituitary disease. *Endocrine*. 2017;57(3):474-480.
52. Devenci F., Öner Ö., Telo S., Kırkı G., Balin M., Kuluöztürk M. Prognostic value of copeptin in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin. Respir. J.* 2019;doi: 10.1111/crj.13071.
53. Sang G., Du J.-M., Chen Y.Y. et al. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides*. 2014; 51:4-8.
54. Santillan M.K., Santillan D.A., Scroggins S.M. et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model [published correction appears in *Hypertension*. 2015;65(3).e9]. *Hypertension*. 2014;64(4): 852-859.
55. Keller T., Tzikas S., Zeller T. et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55 (19):2096-2106.
56. Khan S.Q., Dhillon O.S., O'Brien R.J. et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115(16):2103-2110.
57. Gu Y.L., Voors A.A., Zijlstra F. et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin. Res. Cardiol.* 2011;100(12):1069-76.
58. Vargas K.G., Kassem M., Mueller Ch. et al. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *International J. of Cardiology*. 2016;223:797-804.
59. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267-315.
60. Meune C., Zuily S., Wahbi K. et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011;104:4-10.
61. Giannitsis E., Mockel M. *Clinical Utility of Copeptin and troponin in the Emergency department*. 2017.
62. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G. et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(4):266-272.
63. Vetrone F., Santarelli S., Russo V. et al. Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;52(10):1457-64.
64. Silva Marques, Luz-Rodrigues, David, Cláudio. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: The relevance of copeptin. *Next Document Rev. Port. Cardiol.* 2012;31:701-10.
65. Iwashita N., Nara N., Sato R., Nakatogawa T., Kobayashi S., Zama S., Mita M., Hishinuma S., Shoji M. Differential Regulation of Plasma Copeptin Levels in Patients with Heart Failure: A Single-Center Prospective Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2016;239(3):213-21. doi: 10.1620/tjem.239.213.
66. Alan Maisel, Yang Xue, Kevin Shah et al. Increased 90-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure With Elevated Copeptin: Secondary Results From the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study. *Circ. Heart Fail.* 2011;4:613-620.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Бабенко А.Ю.¹, Кононова Ю.А.¹, Мартьянова М.В.¹, Симаненкова А.В.², Кокина М.А.¹, Шляхто Е.В.¹

ТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

В связи с тем что высокая эффективность агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) отмечается лишь у части пациентов, актуальным является поиск предикторов ответа на лечение. **Цель.** Сравнить эффективность лираглутида и эксенатида у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением и оценить предикторы ответа на уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), снижение массы тела (МТ) и динамику показателей липидного спектра. **Материал и методы.** В исследование включено 47 пациентов с СД 2-го типа и ожирением, получавших терапию аГПП-1. 26 пациентов получали терапию лираглутидом, 21 пациент — эксенатидом. Период наблюдения составил 24 нед. Оценивались параметры углеводного и липидного обмена, уровни гормонов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов и регуляции аппетита, уровень АД. **Результаты.** На терапии эксенатидом отмечена тенденция к большему числу пациентов, снизивших уровень HbA1c на 1% и более (60% против 30,4%, $p = 0,07$). Эффекты лираглутида и эксенатида на МТ, окружность талии оказались сопоставимы. При оценке предикторов ответа на терапию более выраженное снижение уровня HbA1c (на 1% и более) наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c (8,7 (8,2; 9,7) против 8,2 (6,9; 8,7) %, $p = 0,04$), а также с более высоким исходным уровнем ГПП-1 (0,12 (0,05; 0,17) против 0,040 (0,01; 0,09) нг/мл). Более значимое снижение уровня триглицеридов (ТГ) выявлено у пациентов с более высоким уровнем глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) до терапии (409 (316,0; 431,4) пг/мл у пациентов, снизивших уровень ТГ на 30% и более, и 331,5 (324,9; 367,1) пг/мл у больных с меньшим снижением уровня ТГ). Среди исследуемых параметров не было выявлено предикторов снижения МТ. **Заключение.** Определение уровня HbA1c, ГПП-1, ГИП может быть полезным для оценки ожидаемой эффективности терапии аГПП-1. **Ключевые слова:** агонисты глюкагоноподобного пептида-1; сахарный диабет 2-го типа; ожирение.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Мартьянова М.В., Симаненкова А.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. *Клиническая медицина*. 2019;98(3): 210–217. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217>

Для корреспонденции: Бабенко Алина Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, заведующая НИЛ диабетологии; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Babenko A.Yu.¹, Kononova Yu.A.¹, Martjanova M.V.¹, Simanenkova A.V.², Kokina M.A.¹, Shlyachto E.V.¹ GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 AGONIST THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND OBESITY

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, 197341, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 122970, St. Petersburg, Russia

Due to the high efficiency of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists therapy in only a part of patients, the search for predictors of response to the treatment is a relevant problem. **Purpose.** The purpose is to compare the efficacy of liraglutide and exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to evaluate the predictors of response to glycated hemoglobin (HbA1c), weight and lipids reduction. **Material and methods.** The study included 47 patients with type 2 diabetes and obesity who received GLP-1 receptor agonists therapy. 26 patients were treated with liraglutide, 21 patients were treated with exenatide. We measured the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the levels of hormones involved in glucose and lipids metabolism and in appetite regulation. Blood pressure was measured. These parameters were evaluated at baseline and after 24 weeks of treatment. **Results.** Patients receiving exenatide therapy showed a tendency towards more frequent HbA1c level reduction by 1% or more (60% versus 30.4%, $p = 0.07$). The effects of liraglutide and exenatide on weight and waist circumference were comparable. When assessing the predictors of response to the therapy, a more pronounced decrease in HbA1c level (by 1% or more) was in the patients with a higher initial HbA1c level (8.7 (8.2; 9.7) versus 8.2 (6.9; 8.7)%, $p = 0.04$), as well as with a higher initial GLP-1 level (0.12 (0.05; 0.17) versus 0.040 (0.01; 0.09) ng/ml.) A more significant decrease in the triglycerides (TG) level was detected in patients with a higher level of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) before therapy (409 (316.0; 431.4) pg/ml in patients who reduced TG level by 30% or more and 331.5 (324.9; 367.1) pg/ml in patients with a lower decrease in TG level). Among the studied parameters, no predictors of body mass reduction were revealed. **Conclusion.** Measurement of HbA1c, GLP-1, GIP level may be useful to predict the efficacy of GLP-1 receptor agonists therapy.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; obesity.

For citation: Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Martjanova M.V., Simanenkova A.V., Kokina M. A., Shlyachto E.V. Glucagon-like peptide-1 agonist therapy in patients with diabetes mellitus and obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):210–217. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217>

For correspondence: Alina Yu. Banenko — MD., PhD, associate professor, head of Laboratory of Diabetology of Almazov National Medical Research Centre; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant no.17-75-30052.

Information about authors

Babenko A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>
Kononova Yu. A., <http://orcid.org/0000-0002-6531-767X>
Martjanova M. V., <https://orcid.org/0000-0002-1414-0034>
Simanenkova A. V., <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>
Kokina M. A., <https://orcid.org/0000-0002-2882-9406>
Shlyakhto E. V., <http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Received 08.10.19
Accepted 26.11.19

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа — тесно связанные между собой эпидемии текущего столетия. Висцеральное ожирение в подавляющем большинстве случаев является ключевой патогенетической основой, детерминирующей развитие инсулинрезистентности (ИР), на фоне которой у пациентов с нарушенной продукцией инсулина формируется СД 2-го типа. Таким образом, лечение ожирения должно быть одним из наиболее ранних вмешательств у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Несомненно, изменение образа жизни должно быть основным методом коррекции веса, однако успешное снижение веса с сохранением достигнутого результата в течение последующей жизни происходит лишь у небольшого процента людей с ожирением. По результатам анализа рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), представленного T. Mann и соавт. [1], примерно 2/3 пациентов, успешно снизивших вес при изменении образа жизни, в последующие 4–7 лет набирают больший вес, чем имели до вмешательства. Для пациентов с высокими степенями ожирения (индекс массы тела — ИМТ выше 35 кг/м²) старт снижения веса значительно осложнен изменением уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию аппетита. При снижении веса резко повышается уровень гормонов, стимулирующих чувство голода и снижается уровень гормонов насыщения [2, 3]. Это приводит к снижению приверженности к гипокалорийному питанию и возврату веса. Сегодня в алгоритмы лечения пациентов с СД 2-го типа с ожирением в качестве предпочтительных препаратов прочно вошли агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) [4]. Более того, сентябрь 2019 г ознаменовался принятием Европейской ассоциацией кардиологов новых рекомендаций по ведению пациентов с СД или предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти рекомендации впервые после фактически 100-летнего сохраняющегося стабильным статуса — назначения первой линией терапии СД 2-го типа метформина — предложила пациентам с СД и высоким и очень высоким сердечным риском, а также пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сразу назначать те препараты, которые продемонстрировали способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз при СД 2-го типа [5]. Одним из этих классов и являются аГПП-1.

Особенностью этого класса является способность действовать на целый ряд факторов метаболического риска — ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и гликемию, уменьшая в итоге прогрессию атерогенеза и частоту атеросклеротических событий (инфарктов, инсультов) [6, 7]. Между тем, частота использования этого класса в рутинной практике остается очень низкой. Так, по данным регистра РФ, только около 0,1% пациентов с СД 2-го типа получает аГПП-1, в то время как ожирение имеют более 90%, а высокий сердечно-сосудистый риск или ССЗ — около 85% [8]. Чуть лучше обстоит дело в других странах, например, в США 5% пациентов с СД 2-го типа получают аГПП-1 [9]. Такой выраженный диссонанс между рекомендациями и практикой обусловлен рядом существенных факторов, ограничивающих применение этой группы препаратов. Для Российской Федерации это прежде всего крайне высокая цена данных препаратов, далее идут вопросы качества жизни — довольно высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) [10], инъекционный путь введения для большинства зарегистрированных в России препаратов, и при этом не все пациенты имеют высокую эффективность терапии аГПП-1. Эту группу условно можно поделить на короткие, или прандиальные, и длительнодействующие аГПП-1. По данным метаанализа эффективность этих препаратов сопоставима [10]. Кроме того, хороший ответ на аГПП-1 отмечается не у всех пациентов. Так, J. Dushay и соавт. [11] в своей работе отметили, что 30% пациентов получавших эксенатид, теряют $\geq 5\%$ массы тела, 39% больных $< 5\%$, а 31% и вовсе ее набирают. При этом число респондеров по гликемии очень вариабельно. Доля участников, достигших уровня HbA_{1c} $< 7\%$ в метаанализе K. Esposito и соавт. [12], составила 46% для эксенатида и 47% для лираглутида. Однако по данным анализа G.S. Carls [13], воспроизводимость результатов РКИ в реальной клинической практике (РКП) очень низка именно для аГПП-1 что требует дополнительного анализа эффективности в зависимости от различных факторов (исходный вес, уровень гликемии, наличие и выраженность других компонентов метаболического синдрома). Несомненно, что тщательный отбор пациентов на лечение аГПП-1 поможет повысить приверженность

к лечению у пациентов и частоту назначения этих препаратов. При этом, как мы обнаружили в наших более ранних работах, предикторы ответа в отношении веса, гликемии и других метаболических параметров могут отличаться [14, 15]. В настоящем нашем исследовании мы попытались сравнить эффективность лираглутида и эксенатида у пациентов с СД 2-го типа и ожирением и оценить предикторы ответа в отношении различных метаболических параметров для этих препаратов в более широком диапазоне массы тела.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование. Агонисты ГПП-1 назначались пациентам, находящимся на лечении в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова в 2014–2019 гг.

Характеристика пациентов. Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом СД 2-го типа, подписавшие информированное согласие;
- наличие ожирения с ИМТ 30 кг/м^2 и более;
- уровень $\text{HbA1c} > 7,5\%$;
- лечение следующими комбинациями сахароснижающих препаратов: 1 — бигуаниды, 2 — бигуаниды + препараты сульфонилмочевины, 3 — бигуаниды + инсулин; стабильные дозы сахароснижающих, гиполипидемических и гипотензивных препаратов в течение минимум 3 мес. до включения.

Критерии исключения:

- наличие некомпенсированного гипотиреоза, эндогенного гиперкортицизма;
- наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), неконтролируемая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или острые сердечно-сосудистые нарушения в течение последних 6 мес.);
- наличие тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой хронической болезни почек (С3а–С5);
- психические заболевания (в том числе булимия);
- острые инфекционные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- наличие противопоказаний к терапии агонистами ГПП-1: а) гиперчувствительность; б) сахарный диабет 1-го типа; в) диабетический кетоацидоз; г) панкреатит в анамнезе; д) клиренс креатинина менее 30 мл/мин ; е) тяжелые заболевания пищеварительной системы и гастропарез.

В исследование были включены 21 мужчина и 32 женщины. 6 пациентов выбыли из исследования: 1 пациент — в связи с развитием острого панкреатита, 3 пациента — в связи отсутствием финансовой возможности продолжать терапию агонистами ГПП-1, 1 пациент — в связи с диспепсическими явлениями, 1 — в связи с прогрессирующей гипертриглицеридемией, 1 — в связи с развитием панкреатита.

В окончательный анализ вошли 47 пациентов: 19 мужчин и 28 женщин. 26 пациентов получали терапию лираглутидом, 21 пациент — эксенатидом. Средний возраст в общей группе пациентов был $57,4 \pm 8,9$ года.

Дизайн исследования. Исследование включало несколько визитов. На отборочном визите проводились:

- диагностика эндогенного гиперкортицизма, некомпенсированного гипотиреоза и других вторичных причин ожирения;
- проверка соответствия критериям включения; пациенты которые соответствовали критериям включения, были включены в исследование и подписали информированное согласие;
- инструктаж по стандартизации сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Визит 1 был проведен через 3 мес. после стандартизации терапии; пациентам было начато лечение агонистами ГПП-1 в соответствии со стандартной схемой.

Визит 2: обследование проводилось через 24 нед. после начала лечения.

Исследуемые параметры перечислены в табл. 1.

Обследование пациентов включало заполнение анкет (жалобы, история болезни), физикальное обследование с измерением антропометрических параметров (рост, вес, расчет ИМТ, окружность талии — ОТ) и показатели жизнедеятельности (артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, частота дыхания). Измерение АД и ЧСС было проведено после 5 мин отдыха в положении сидя. АД измеряли 2 раза с интервалом 5 мин, рассчитывался средний уровень.

Методы лабораторного обследования:

- определение липидограммы ферментным методом (Roche, Германия);

Таблица 1

Протокол обследования пациентов

Показатель	Скрининг	1-й визит	2-й визит
Антропометрические показатели	+	+	+
Анкетирование		+	+
Грелин натошак		+	+
ГПП-1		+	
ГИП		+	
ТТГ	+		
Индексы инсулинорезистентности и функциональной активности β -клеток		+	+
С-пептид натошак		+	+
Липидный спектр		+	+
HbA1c		+	+
Обзор сопутствующей терапии	+	+	+

ГПП-1 — глюкагоно-подобный пептид 1; ГИП — глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид; ТТГ — тиреотропный гормон; HbA1c — гликированный гемоглобин.

Оригинальные исследования

- определение уровня гликированного гемоглобина методом афинной хроматографии (Bio-Rad, США);
- инсулин, глюкоза были определены с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция;
- гормоны, участвующие в регуляции аппетита и углеводного обмена: оценка иммуноферментным методом грелина (тест-система RayBioTech, США), инсулина, ГПП-1 и ГИП (анализатор ARCHITECT I 1000SR компании Abbott, США), С-пептида (анализатор Анализатор Elucsys, 2010);
- расчет степени резистентности к инсулину с определением показателя НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, вычисляемый по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5;
- расчет функционального резерва β-клеток с определением показателя НОМА-β, вычисляемого по формуле: 20 × инсулин натощак (мкЕд/мл)/(глюкоза натощак (ммоль/л) – 3,5);
- расчет индекса CARO по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкМЕ/мл)/22,5;
- расчет индекса QUICKI по формуле: 1/(lg глюкозы натощак (мг/дл)+lg инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл).

В табл. 2 приведены исходные клинические характеристики пациентов. Группы пациентов, получавшие терапию лираглутидом и эксенатидом, значительно не различались по основным биохимическим и антропометрическим показателям (возраст, стаж СД, МТ, ИМТ, ОТ, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), показатели липидного спектра, показатели АД). ИМТ, ОТ, HbA1c и уровень глюкозы натощак были выше нормы и соответствовали критериям диабета и ожирения. Большинство показателей липидного профиля также отличались от целевого уровня для пациентов с диабетом. Средние уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были ниже верхнего предела нормы.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 63 от 14.04.2014 г.).

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., USA). Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентилей). Различия между зависимыми выборками оценивались с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Независимые группы сравнивались с помощью рангового

Таблица 2

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты на терапии эксенатидом	Пациенты на терапии лираглутидом	p	Референсные значения
Возраст, годы	58,0 (54,0; 64,0)	57,0 (50,0; 62,0)	0,630	-
Стаж диабета, годы	12,0 (7,0; 13,0)	10,0 (5,0; 16,0)	0,852	-
Масса тела, кг	112,0 (98,0; 136,0)	108,5 (86,0; 130,0)	0,390	-
ИМТ, кг/м ²	36,8 (34,3; 48,3)	39,7 (33,0; 43,1)	0,775	< 25
ОТ, см	М 120 (116,0; 125,0) Ж 117 (115,0; 145,0)	М 128 (115,0; 148) Ж 108,0 (103,0; 126,0)	0,536 0,085	Мужчины < 94 Женщины < 80
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,0 (8,2; 11,4)	8,8 (7,4; 10,0)	0,389	3,3–6,1
HbA1c, %	8,8 (8,4; 9,7)	8,2 (7,1; 8,6)	0,010	< 6
С-пептид натощак, нг/мл	2,29 (1,84; 3,79)	4,47 (3,23; 4,65)	0,085	0,78–5,19
Инсулин натощак, пмоль/л	108,3 (71,1; 144,4)	133,5 (100,3; 205,9)	0,185	17,8–173,0
CARO	0,65 (0,41; 0,95)	0,31 (0,15; 0,84)	0,282	>0,33
QUICKI	0,295 (0,285; 0,311)	0,271 (0,253; 0,303)	0,181	0,132
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,6)	5,1 (4,3; 6,0)	0,610	3,5–4,5
ЛПВП, ммоль/л	М 0,99 (0,84; 1,05) Ж 1,07 (0,80; 1,30)	М 0,94 (0,72; 1,07) Ж 1,10 (0,80; 1,30)	0,408 0,297	> 1 для мужчин, > 1,2 для женщин
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,4; 3,1)	3,3 (2,1; 3,9)	0,427	менее 1,8
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,4; 3,4)	2,0 (1,5; 2,9)	0,727	< 1,7
НОМА-IR	6,09 (4,19; 8,06)	13,26 (4,90; 22,50)	0,295	< 2,77
НОМА-β, %	31,95 (20,74; 46,80)	140,20 (33,04; 220,09)	0,043	≥ 100
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,0 (130,0; 140,0)	140,0 (130,0; 145,0)	0,438	<140
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,807	<85

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; p — значимость различий между группами.

критерия Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных использовался точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,050$.

Результаты

Как при терапии лираглутидом, так и при терапии эксенатидом получено статистически значимое снижение МТ, ИМТ, ОТ, уровня гликированного гемоглобина. На 2-м визите медиана триглицеридов (ТГ), медиана холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при терапии лираглутидом была ниже, однако изменения оказались статистически не значимыми. На фоне терапии лираглутидом уровень систолического АД снизился статистически значимо на 7%. Медиана ДАД до и после терапии не изменилась, но динамика снижения АД при попарном сравнении с помощью критерия Вилкоксона оказалась статистически значимой. На втором варианте терапии обнаружена тенденция к снижению АД (табл. 3).

В табл. 4 отражено достижение пациентами обеих групп целевых значений по МТ, уровню гликированного гемоглобина, показателям липидного спектра и уровню АД. По эффективности препараты различались незначительно. На терапии эксенатидом доля пациентов, снизивших уровень гликированного гемоглобина на 1% и более, оказалась в 2 раза больше, но разница между группами не достигла статистической значимости.

Из общей группы у 52,2% пациентов было достигнуто снижение массы тела на 5% и более.

Оценка предикторной ценности антропометрических и биохимических параметров для снижения массы тела представлена в табл. 5. Среди исследуемых параметров не было выявлено статистически значимых предикторов снижения массы тела. Имелась тенденция к более высокому уровню лептина у пациентов, не достигших существенного (более 5%) снижения массы тела, не достигшая статистической значимости.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени снижения уровня гликированного гемоглобина. Через 6 мес. терапии агонистами ГПП-1 у 44,2% пациентов достигнуто снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% и более. У этих пациентов исходно был выше уровень гликированного гемоглобина ($p = 0,040$) и наблюдалась тенденция к более высокому уровню ГПП-1 ($p = 0,083$). Результаты представлены на рис. 1 и 2. По другим параметрам, таким как пол, возраст, стаж СД, исходная МТ, различий между группами не выявлено.

На фоне лечения у 53,8% пациентов с нецелевым уровнем ТГ до терапии отмечено снижение уровня триглицеридов на 30% и более. У этих больных выявлена тенденция к более высокому уровню ГИП ($p=0,093$) по сравнению с пациентами, не показавшими такого ответа на терапию агонистами ГПП-1 (рис. 3).

Обсуждение

Агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой достаточно гетерогенный класс антидиабетических

Таблица 3

Динамика антропометрических и биохимических параметров на терапии агонистами ГПП-1

Показатель	Терапия эксенатидом ($n = 21$)				Терапия лираглутидом ($n = 26$)			
	1-й визит	2-й визит	% изменения показателя	p	1-й визит	2-й визит	% изменения показателя	p
Масса тела, кг	112,0 (98,0; 136,0)	104,0 (97,0; 129,0)	7,1	< 0,001	108,5 (86,0; 130,0)	102,5 (83,5; 127,5)	5,5	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	36,8 (34,3; 48,3)	35,1 (32,5; 46,5)	4,6	< 0,001	39,7 (33,0; 43,1)	38,6 (31,0; 41,8)	2,8	< 0,001
Окружность талии, см	119,5 (116,0; 140,0)	116,5 (113,0; 134,0)	2,5	< 0,001	112,0 (104,0; 132,0)	107,5 (100,0; 116,0)	4,0	< 0,001
НbA1c, %	8,8 (8,4; 9,6)	7,4 (6,8; 8,4)	15,9	< 0,001	8,2 (7,1; 8,6)	7,4 (6,2; 7,8)	9,8	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,6)	4,7 (3,6; 4,9)	4,1	0,133	5,1 (4,3; 6,0)	4,6 (4,0; 5,3)	9,8	0,546
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,4; 3,1)	2,6 (2,0; 3,6)	-4	0,826	3,3 (2,1; 3,9)	2,5 (1,4; 3,4)	24,2	0,113
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	0	0,463	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0	0,760
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,4; 3,4)	1,6 (1,2; 2,7)	30,4	0,040	2,0 (1,5; 2,9)	1,8 (1,4; 3,3)	10	0,344
САД, мм рт. ст.	132,0 (130,0; 140,0)	130,0 (120,0; 135,0)	1,5	0,040	140,0 (130,0; 145,0)	130,0 (127,5; 137,5)	7,1	0,004
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (75,0; 80,0)	0	0,025	80 (80; 90)	80,0 (78,0; 80,0)	0	0,008

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; НbA1c — гликированный гемоглобин; p — значимость различий между группами.

Таблица 4

Сравнение эффективности терапии эксенатидом и лираглутидом

Показатель	Терапия эксенатидом	Терапия лираглутидом	<i>p</i>
Доля пациентов, снизивших МТ на 5% и более, %	47,6	48,3	0,77
Доля пациентов, достигших снижения HbA1c на 1% и более, %	60,0	30,4	0,07
Доля пациентов, достигших целевого уровня ТГ или снижения уровня ТГ на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ТГ до терапии), %	58,3	50	0,49
Доля пациентов, достигших снижения уровня ЛПНП на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ЛПНП до терапии), %	23,1	35,3	0,69
Доля пациентов, достигших целевого уровня ОХС или снижения уровня ОХС на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ОХС до терапии), %	37,5	25	0,65
Доля пациентов, достигших целевого уровня АД (из количества пациентов с нецелевым АД до начала терапии агонистами ГПП-1), %	87,5	80	1,000

Примечание. МТ — масса тела; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1-го типа; HbA1c — гликированный гемоглобин; *p* — значимость различий между группами.

препаратов (АДП). Глюкозозависимый характер их действия затрудняет сравнение эффективности отдельных представителей класса. Поэтому прямые сравнения в реальной клинической практике существенно дополняют наши представления о их эффектах на уровень гликемии, вес и другие метаболические параметры. В отличие от РКИ, в РКП различия между эффектами короткодействующих, прандиальных аГПП-1 (эксенатид) и длительнодействующих аГПП-1 (лираглутид) оказались мало выражены. В нашем исследовании для эксенатида отмечена тенденция к большему числу пациентов, снизивших уровень HbA1c до целевого, не достигшая статистической значимости. В отношении снижения АД эксенатид существенно уступал лираглутиду. Еще одним фактором, затрудняющим сравнение эффективности препаратов, является зависимость эффектов от различных предикторов. В последние годы все чаще обсуждается выделение различных фенотипов СД 2-го типа с различным ответом на отдельные группы АДП и, соответственно, необходимость дифференцированного подхода к лечению у представителей различных фенотипов. Вариабельность из-

менения уровня инкретинов ГПП-1 и ГИП является одной из характеристик, отличающих различные фенотипы. В этом контексте, предикторная роль уровня инкретинов в отношении ответа на терапию аГПП-1 препаратами, модулирующими инкретиновый баланс, представляется закономерной. При этом, как в наших более ранних работах [15], включивших пациентов с высокими степенями ожирения (ИМТ > 35 кг/м²), так и в настоящем исследовании, включившем как легкие, так и выраженные степени ожирения (ИМТ > 30 кг/м²), уровень ГПП-1 выступил в качестве предиктора ответа, хотя его предикторная ценность была представлена лишь тенденцией при включении пациентов с менее выраженным ожирением. С учетом глюкозозависимого характера эффекта предикторная роль исходного уровня HbA1c абсолютно закономерна и представлена как в наших работах, так и в исследованиях других авторов. Таким образом, на терапии агонистами ГПП-1 снижение уровня гликированного гемоглобина ассоциировано с более высоким исходным уровнем этого показателя, а также с более высоким исходным уровнем ГПП-1. Небольшой объем выборки не позво-

Таблица 5

Оценка предикторов снижения массы тела в общей группе пациентов

Показатель	Снижение МТ более чем на 5%	Снижение МТ менее чем на 5%	<i>p</i>
Мужской пол, %	41,7	50	0,768
Возраст, годы	58,0 (56,0; 66,0)	56,5 (50,0; 62,0)	0,329
Стаж СД, годы	11,0 (5,5; 18,5)	10,0 (6,5; 14,0)	0,839
Исходная МТ, кг	111 (89,0; 128,5)	107,5 (98,0; 132,0)	0,609
Исходный уровень HbA1c	8,6 (8,2; 9,1)	8,5 (6,8; 9,3)	0,597
Исходный уровень лептина, нг/мл	28,0 (8,0; 42,0)	64,5 (21,0; 75,6)	0,058
Исходный уровень адипонектина, мкг/мл	10,3 (8,9; 12,4)	8,7 (6,8; 15,2)	0,514
Исходный уровень грелина, пг/мл	1,9 (1,3; 2,8)	1,5 (0,4; 2,0)	0,152
Исходный уровень ГПП-1, нг/мл	0,06 (0,01; 0,14)	0,07 (0,01; 0,19)	0,977
Исходный уровень ГИП, пг/мл	378,8 (331,5; 440,3)	409,0 (363,0; 468,4)	0,605
Уровень С-пептида натощак, нг/мл	4,46 (2,29; 4,59)	3,23 (1,91; 4,25)	0,633

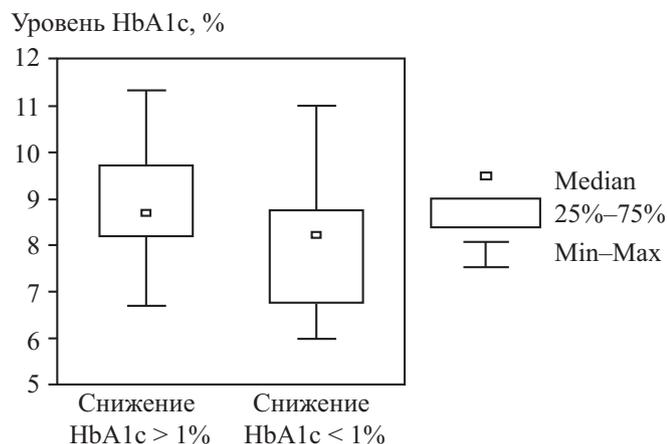


Рис. 1. Исходный уровень гликированного гемоглобина у пациентов с различным снижением гликированного гемоглобина на фоне терапии.

Примечания: HbA1c — гликированный гемоглобин

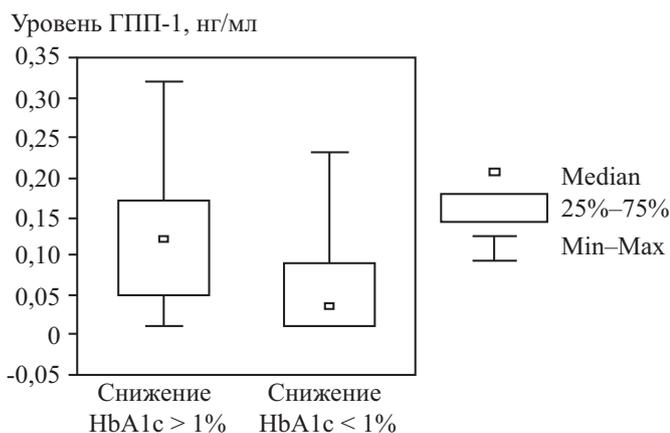


Рис. 2. Исходный уровень ГПП-1 у пациентов с различным снижением гликированного гемоглобина на фоне терапии.

Примечания: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП-1 — глюкозогоно-подобный пептид-1

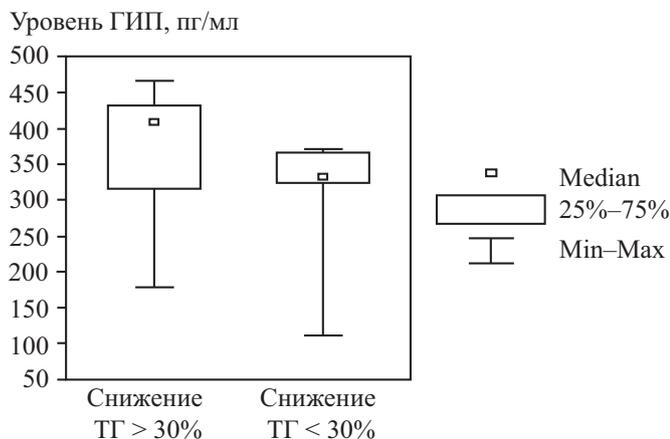


Рис. 3. Исходный уровень ГИП у пациентов с различным снижением уровня триглицеридов на фоне терапии.

Примечания: ГИП — глюкозозависимый инсулинтропный пептид; ТГ — триглицериды

лил проанализировать отдельно предикторы для лираглутида и эксенатида, но учитывая тот факт, что связь с исходным уровнем HbA1c сохранялась на протяжении всего нашего исследования вне зависимости от процента пациентов на той или иной терапии, этот предиктор является специфичным для всей группы aГПП-1.

Ранее мы отмечали более выраженный эффект в отношении снижения веса у пациентов с более высоким ИМТ, однако складывается впечатление, что этот предиктор работает только для пациентов с ИМТ > 35 кг/м² [14]. По сравнению с нашими предшествующими исследованиями на группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м², при расширении критериев включения до 30 кг/м² была утрачена отмеченная ранее зависимость степени снижения веса от исходной массы тела. Более значимое снижение уровня триглицеридов выявлено у пациентов с более высоким уровнем ГИП до терапии [15]. Этот результат оказался воспроизводим при расширении критериев включения. Кроме того, в настоящем исследовании выявлены различия в уровне лептина у респондеров (пациенты, снизившие вес на 5% и более) и нереспондеров (пациенты, снизившие вес менее 5% или не снизившие вес). Изменение взаимосвязей с уровнями гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм (лептин, ГПП-1, ГИП), вероятно, объясняется тем, что динамика уровня этих гормонов значительно взаимосвязана с массой тела. В еще одном нашем исследовании [16], как и в работах других авторов [17, 18], отмечено, что у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением без СД 2-го типа уровень ГПП-1 повышен, а уровень ГИП снижен, в то время как при СД 2-го типа на фоне ожирения [14, 15, 18, 19], напротив, отмечается снижение ГПП-1 и повышение ГИП в тощаковом статусе. Соответственно, включение в группу пациентов с большей или меньшей степенью ожирения, равно как и с более или менее выраженной гипергликемией, оказывает влияние на характер взаимосвязи.

Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что, возможно, не позволило достигнуть статистической значимости для некоторых существенных параметров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052.

ЛИТЕРАТУРА

- Mann T., Tomiyama A.J., Westling E., Lew A.M., Samuels B., Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am. Psychol.* 2007;62(3):220–33. doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
- Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes. Rev.* 2010;11(7):531–47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
- Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., Purcell K., Shulkes A., Kriketos A., Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816.

Оригинальные исследования

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 9-е изд. М.: УП ПРИНТ; 2019.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey J.C., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2019;00:1–69.
6. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd. El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
7. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2019;7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14.
8. Федеральный регистр сахарного диабета, реализуемый ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ при технической поддержке ЗАО «Астон Консалтинг». Доступно на: <http://www.diaregistry.ru/>
9. Lipska K.J., Yao X., Herrin J., McCoy R.G., Ross J.S., Steinman M.A. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–75. doi: 10.2337/dc16-0985. Epub 2016 Sep 22.
10. Abd El Aziz, Kahle M., Meier J.J., Nauck M.A. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes. Obes. Metab.* 2017;19:216–27. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29.
11. Dushay J., Gao C., Gopalakrishnan G.S., Crawley M., Mitten E.K., Wilker E., et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):4–11. doi: 10.2337/dc11-0931. Epub 2011 Oct 31.
12. Esposito K., Mosca C., Brancario C., Chiodini P., Ceriello A., Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27(8):1519–28. doi: 10.1185/03007995.2011.590127. Epub 2011 Jun 13.
13. Carls G.S., Tuttle E., Tan R., Huynh J., Yee J., Edelman S.V. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of glp-1ra and dpp4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1469–478. doi: 10.2337/dc16-2725. Epub 2017 Aug 11.
14. Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(3):21–30.
15. Babenko A.Yu., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkova A.V., Shlyakhto E.V. et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J. Diab. Res.* 2019; Article ID 1365162, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
16. Матвеев Г.А., Алексеев Т.И., Бабенко А.Ю. и др. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. *Артериальная гипертензия.* 2019;6.
17. Ranganath L.R., Beety J.M., Morgan L.M., Wright J.W., Howland R., Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916–19.
18. Hussein M.S., Abushady M.M., Refaat S., Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide 1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch. Med. Res.* 2014;45(1):58–62. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.10.012. Epub 2013 Dec 7.
19. Faerch K., Torekov S.S., Vistisen D., Johansen N.B., Witte D.R., Jonsson A. et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–525. doi: 10.2337/db14-1751. Epub 2015 Feb 12.
3. Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., Purcell K., Shulkes A., Kriketos A., Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMoal1105816.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. eds. *Standarts of specialized diabetes care*. 9th edition. Moscow: UM-PRINT; 2019. (in Russian)
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey J.C., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *EHJ.* 2019;00:1–69.
6. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd. El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
7. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2019; 7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14.
8. Federal register of diabetes mellitus, implemented by the Federal State Budgetary Institution “Scientific Endocrinology Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation with technical support from “Aston Consulting”. Available at: <http://www.diaregistry.ru/> (in Russian)
9. Lipska K.J., Yao X., Herrin J., McCoy R.G., Ross J.S., Steinman M.A. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–75. doi: 10.2337/dc16-0985. Epub 2016 Sep 22.
10. Abd El Aziz, Kahle M. Meier J.J., Nauck M.A. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes. Obes. Metab.* 2017;19:216–27. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29.
11. Dushay J., Gao C., Gopalakrishnan G.S., Crawley M., Mitten E.K., Wilker E., et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):4–11. doi: 10.2337/dc11-0931. Epub 2011 Oct 31.
12. Esposito K., Mosca C., Brancario C., Chiodini P., Ceriello A., Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27(8):1519–28. doi: 10.1185/03007995.2011.590127. Epub 2011 Jun 13.
13. Carls G.S., Tuttle E., Tan R., Huynh J., Yee J., Edelman S.V. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1RA and DPP4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1469–478. doi: 10.2337/dc16-2725. Epub 2017 Aug 11.
14. Tikhonenko E.V., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018;15(3):21–30. (in Russian)
15. Babenko A.Yu., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkova A.V., Shlyakhto E.V. et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J. Diabetes Res.* 2019; Article ID 1365162, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
16. Matveev G.A., Alekseenko T.I., Derevitskii I.V., Kokina M.A., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Interrelations of components of a metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of metabolism of fatty tissue. *Arterialnaya hipertensiya.* 2019; 6 [in press]. (in Russian)
17. Ranganath L.R., Beety J.M., Morgan L.M., Wright J.W., Howland R., Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916–19.
18. Hussein M.S., Abushady M.M., Refaat S., Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide 1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch. Med. Res.* 2014;45(1):58–62. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.10.012. Epub 2013 Dec 7.
19. Faerch K., Torekov S.S., Vistisen D., Johansen N. B., Witte D.R., Jonsson A. et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–525. doi: 10.2337/db14-1751. Epub 2015 Feb 12.

REFERENCES

1. Mann T., Tomiyama A.J., Westling E., Lew A.M., Samuels B., Chatman J., Medicare’s search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am. Psychol.* 2007;62(3):220–33. doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
2. Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes. Rev.* 2010;11(7):531–47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

**Крупина Ю.А.¹, Мокрышева Н.Г.¹, Калинин Н.Ю.¹, Еремкина А.К.¹, Поляков А.Н.²,
Володичева В.Л.¹, Бровин Д.Н.¹, Киришин А.А.³, Трошина Е.А.¹, Тюльпачов А.Н.¹**

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА С СЕМЕЙНЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, 117036, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия

³ БУЗ УР «Республиканский онкологический диспансер им. С.Г. Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 426009, Ижевск, Россия

Наиболее частой причиной наследственного варианта первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1). При подтверждении семейного варианта ПГПТ динамическое наблюдение пациентов и их ближайших родственников должно проводиться на протяжении всей их жизни. Мы представляем клинический случай «ядерной семьи», в которой четыре члена родословной наблюдались с диагнозом семейного изолированного первичного гиперпаратиреоза (СИГПТ). В дальнейшем диагноз был изменен на МЭН-1 в связи с выявленной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы у одной из пациенток. При проведении молекулярно-генетического исследования MEN1 путем прямого секвенирования по Сенгеру у шести членов семьи выявлена новая гетерозиготная мутация в экзоне 9: с. 1252 G>T p.D418Y.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз; синдром множественных эндокринных неоплазий; МЭН-1; семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз; ген MEN1.

Для цитирования: Крупина Ю.А., Мокрышева Н.Г., Калинин Н.Ю. и соавт. Сложности дифференциальной диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с семейным изолированным гиперпаратиреозом. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):218–225. doi <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-218-225>

Для корреспонденции: Крупина Юлия Александровна — научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез НМИЦ эндокринологии; e-mail: j.krupinova@gmail.com

**Krupinova J.A.¹, Mokrysheva N.G.¹, Kalinchenko N.Y.¹, Eremkina A.K.¹, Polyakov A.N.², Volodicheva V.L.¹,
Brovin D.N.¹, Kirshin A.A.³, Troshina E.A.¹, Tiulpakov A.N.¹**

CHALLENGES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 1 WITH ISOLATED FAMILY HYPERTHYROIDISM

¹National Medical Research Research Centre of Endocrinology 117036, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia, 115478, Moscow, Russia

³Udmurtia Cancer Center, 426009, Izhevsk, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) is the most common cause of the hereditary type of primary hyperparathyroidism (PHPT). If a family type of PHPT is suspected, a dynamic monitoring of patients and their close relatives should be carried out throughout their lives. We present a clinical case of a family in which four members of a pedigree were diagnosed with familial isolated hyperparathyroidism (FIHP). The diagnosis was changed to MEN-1, because it appeared that one of the patients had pancreatic neuroendocrine tumor. Molecular genetic study of MEN1 by direct by means of Sanger sequencing revealed that six family members had a new heterozygous mutation in exon 9: s. 1252 G>T p. D418Y.

Keywords: primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1.

For citation: Krupinova J.A., Mokrysheva N.G., Kalinchenko N.Y., Eremkina A.K., Polyakov A.N., Volodicheva V.L., Brovin D.N., Kirshin A.A., Troshina E.A., Tiulpakov A.N. Challenges in the differential diagnosis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 with isolated family hyperparathyroidism. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(3):218–225. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-218-225>

For correspondence: Julia A. Krupinova — MD; researcher of Endocrinology Research Centre; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Mokrysheva N.G., ORCID: 0000-0002-9717-9742

Kalinchenko N.Y., ORCID: 0000-0002-2000-7694

Eremkina A.K., ORCID: 0000-0001-6667-062X

Polyakov A.N., ORCID: 0000-0001-5348-5011

Volodicheva V.L., ORCID: 0000-0003-3355-2744

Brovin D.N., ORCID: 0000-0002-3734-6510

Kirshin A.A., ORCID: 0000-0002-3322-4284

Troshina E.A., ORCID: 0000-0002-8520-8702

Tiulpakov A.N., ORCID: 0000-0001-8500-4841

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся гиперкальциемией вследствие избыточной продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) околотитовидными железами (ОЩЖ). Заболевание преимущественно спорадическое, однако в 5–10% случаев имеет наследственную природу и подразделяется на синдромальные и несиндромальные варианты. В отличие от спорадического ПГПТ, наследственные формы заболевания характеризуются манифестацией в более молодом возрасте и отсутствием гендерных различий [1]. Выявлены гены, мутации в которых могут приводить к развитию семейных форм ПГПТ, в том числе в составе многокомпонентных синдромов, включая синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), ассоциированного с мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*; синдром МЭН-2А — с мутациями протоонкогена *RET*; синдром МЭН-4 — с мутацией ингибитора циклин-зависимой киназы *CDNK1B*; синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) — с мутациями в гене *CDC73*; семейный изолированный гиперпаратиреоз (СИГПТ) [2].

Распространенность МЭН-1 не превышает 2–3 случая на 100 тыс. человек в популяции, и таким образом, заболевание относится к категории орфанных [1], однако среди пациентов с ПГПТ может составлять 18%, особенно среди лиц молодого возраста [3]. Синдром МЭН-1 представляет собой редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно крайне вариабельное сочетание клинических проявлений. К «классическим компонентам» заболевания относятся опухоли ОЩЖ (95%), островкового аппарата поджелудочной железы (30–80%) и аденогипофиза (15–55%) [4, 5]. Гормонально неактивные нейроэндокринные образования (НЭО) поджелудочной железы представляются наиболее распространенными энтеропанкреатическими образованиями в рамках МЭН-1 (50–80% в возрасте до 50 лет) и имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с гормонально активными опухолями [6, 7]. Для них характерен мультицентрический рост (появление нескольких опухолей), что необходимо учитывать на диагностическом этапе и при выборе объема операции. Также в рамках синдрома возможно возникновение других доброкачественных и злокачественных новообразований, включая опухоли коры надпочечника, НЭО тимуса, легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ангиофибромы лица, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и др. [8]. В соответствии с международными рекомендациями от 2012 г., клинический диагноз МЭН-1 основывается на сочетании как минимум двух из трех основных компонентов синдрома. Постановка диагноза также проводится на основании генетического анализа (подтвержденная мутация гена *MEN1*) и семейного анамнеза (пациент с МЭН-1-ассоциированным образованием при наличии родственника первой линии родства с верифицированным МЭН-1). Генетическое под-

тверждение герминальной мутации считается наиболее достоверным критерием [9].

Семейный изолированный гиперпаратиреоз (СИГПТ)¹ — аутосомно-доминантное заболевание с солитарным или множественным поражением ОЩЖ и отсутствием других эндокринных и неэндокринных опухолей. В настоящее время описано более 100 семей с подобным синдромом, и для большинства случаев генетическая природа заболевания остается неясной. Тем не менее встречаются мутации в генах *MEN1* (20–23%), *CASR* (14–18%), *CDC73* (0–33%), *GCM2* (до 20%) [10–14]. СИГПТ — это, по сути, диагноз исключения. Клиническая картина характеризуется наличием семейной формы ПГПТ при отсутствии клинических, рентгенологических или биохимических данных, достаточных для постановки диагноза МЭН-1, МЭН-2А, НРТ-ЖТ или семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии [15].

Одним из важных этапов обследования является проведение дифференциальной диагностики между различными формами ПГПТ вследствие разнообразия клинической картины, присоединения компонентов синдромальных форм в различные возрастные периоды. Особенно сложной задачей представляется верификация СИГПТ, поскольку это заболевание может быть неполным вариантом других наследственных синдромов, в том числе МЭН-1.

Мы приводим описание «ядерной семьи» с синдромом МЭН-1, обусловленным мутацией в гене *MEN1*. Особенностью данного случая представляется то, что исходно ПГПТ был расценен в рамках СИГПТ, однако в дальнейшем были выявлены НЭО в поджелудочной железе, что потребовало пересмотра диагноза в пользу классического МЭН-1 и, соответственно, расширило алгоритм обследования пациента и его родственников.

Материалы

Девяти членам семьи, наблюдаемой в трех поколениях, проведено молекулярно-генетическое исследование *MEN1* путем прямого секвенирования по Сенгеру (рис. 1). У шести из них выявлена новая мутация, и у четверых уже наблюдается развернутая клиническая картина МЭН-1 (табл. 1). Остальные члены родословной в настоящее время недоступны для обследования.

Приводим клиническое наблюдение. Больная № 2.5. В возрасте 34 лет во время планового обследования по месту жительства при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы визуализированы образования правой нижней (1,8 × 1,2 × 1,4 см) и левой нижней (1,8 × 0,8 × 1,0 см) ОЩЖ. В дальнейшем лабораторно диагностирован ПГПТ (ПТГ 285 пг/мл (15–65), общий кальций 3 ммоль/л (2,15–2,55)). Обращал на себя внимание отягощенный семейный анамнез: сибсы № 2.6 и № 2.7 ранее прооперированы по поводу ПГПТ. С целью исключения компонентов синдрома МЭН-1

¹ OMIM# 145000.

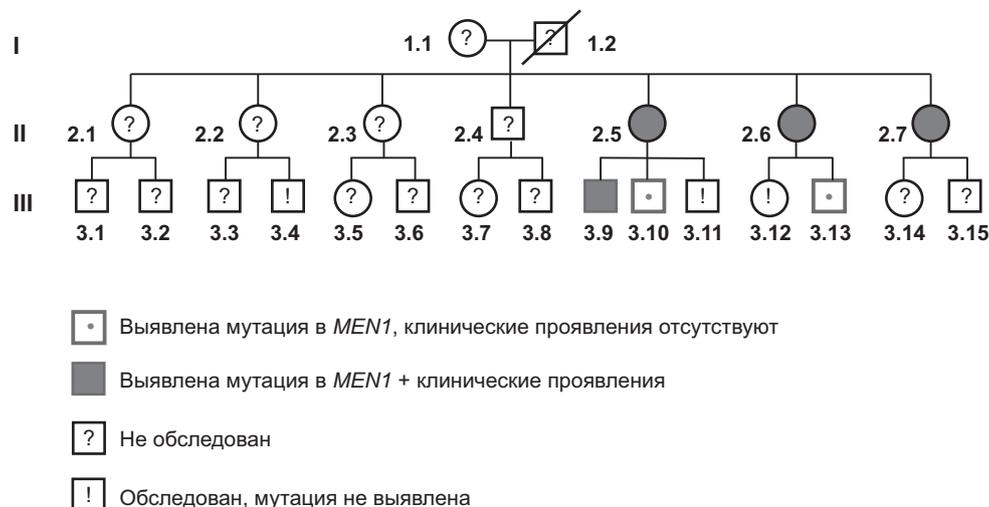


Рис. 1. Родословная семьи

сестре больной № 2.5 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства — данных за объемные образования не получено, выявлены единичные микролиты обеих почек. Таким образом, на тот момент диагноз был расценен как СИПГТ.

Через 2 года пациентка была направлена в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на боли в мелких суставах рук и ног. По результатам обследования лабораторно подтвержден ПГПТ (табл. 1), выявлена выраженная гиперкальциурия — 10,29 ммоль/сут (2,5–8), значимое повышение маркеров костной резорбции (остеокальцин 132,5 нг/мл (11–43), С-концевой телопептид коллагена 1-го типа 1,53 нг/мл (0,01–0,69)). По данным УЗИ определялось увеличение четырех ОЩЖ: правая верхняя 2,7 × 1,4 × 0,6 см, левая верхняя 0,7 × 0,7 × 0,4 см, правая нижняя 2,1 × 1,6 × 1,2 см, левая нижняя 1,8 × 0,9 × 0,6 см. По результатам функциональной оценки ОЩЖ методом сцинтиграфии с Tc-99m-технетрилом и ОФЭКТ/КТ на отсроченных снимках патологическая гиперфиксация радиоиндикатора зафиксирована в левой нижней, правых нижней и верхней железах. Из осложнений ПГПТ по данным МСКТ верифицирован двусторонний нефролитиаз. Снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) по результатам рентгеновской денситометрии и эрозивного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии не выявлено. Учитывая молодой возраст, множественное поражение ОЩЖ и отягощенный семейный анамнез, повторно проведен скрининг возможных компонентов МЭН-синдрома. Уровни пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1, тиреотропного гормона, кальцитонина в крови, метилированных производных катехоламинов в суточной моче сохранялись в пределах целевого диапазона. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением данных за аденому гипофиза не получено,

визуализирована киста кармана Ратке (6 × 7 × 4 мм). При проведении МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением в хвосте поджелудочной железы впервые выявлено гиперконтрастное образование с четкими неровными контурами 1,6 × 1,4 см, плотностью 168 ЕД по Хаунсфилду (Н) в артериальную и 121 ЕД Н в венозную фазу. Учитывая характерные рентгенологические признаки, гиперваскулярное образование хвоста поджелудочной железы расценено как НЭО.

Проведено молекулярно-генетическое исследование всех кодирующих экзонов гена *MEN1*, в результате которого обнаружена гетерозиготная мутация в экзоне 9: с. 1252 G>T p.D418Y. Принимая во внимание выявленное НЭО в поджелудочной железе, диагноз СИПГТ пересмотрен в пользу МЭН-1. В октябре 2017 г. выполнено хирургическое лечение ПГПТ в объеме субтотальной паратиреоидэктомии (удаление 3,5 ОЩЖ с оставлением фрагмента ткани левой нижней ОЩЖ 0,4 см) с достижением ремиссии заболевания и отсутствием гипопаратиреоза. По данным гистологического исследования операционного материала верифицирована гиперплазированная ткань преимущественно из главных клеток правой верхней ОЩЖ, диффузно-узловая гиперплазия из главных и оксифильных клеток левой верхней и обеих нижних ОЩЖ.

При динамическом наблюдении в течение двух лет после хирургического лечения у пациентки сохраняется ремиссия ПГПТ. По данным МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением от 2019 г. визуализируется ранее выявленное образование в хвосте поджелудочной железы 17 × 9 мм, а также новые мелкие очаги с нечеткими контурами в области головки (3 мм), перешейка (3,5 и 3,3 мм) и хвоста (3 мм) схожей структуры (рис. 2). Исключена гормональная активность образований: гастрин 30,3 нг/мл (13–115), панкреатический полипептид 254 пг/мл (менее 800), серотонин 211,7 нг/мл (менее 200), хромогранин А 64,4 нг/мл

Таблица 1

Характеристика пациентов с выявленной мутацией с. 1252 G>T p.D418Y в экзоне 9 гена MEN1

№ пациента в родословной	Возраст на момент постановки диагноза/возраст в настоящее время	Пол	Са общ. до ПТЭ, ммоль/л (2,15–2,55)	ПТТ до ПТЭ, пг/мл (15–65)	Количество удаленных ОЩЖ/гистологический тип опухоли	Исход	Осложнения ПГПТ	Ассоциированные опухоли
2.5	34/39	ж	3	489	3,5/гиперплазированная ткань из главных клеток, диффузно-узловая гиперплазия из главных и оксифильных клеток	Ремиссия 2 года	Двусторонний нефролитиаз	Гормонально неактивное образование хвоста 17 x 9 мм, перешейка (3,5 и 3,3 мм) и хвоста (3 мм) поджелудочной железы
2.6	32/37	ж	3	1147	4/аденомы из главных клеток солидно-альвеолярного строения	Ремиссия 1,5 года	Фибрино-кистозный остеоит диафиза 5-й плюсневой кости левой стопы, диафиза 3-й пястной кости левой кисти. Остеопороз со снижением МПК: в Neck и Total hip -3.1SD, в L1-L4 -3.6SD, в Radius -5.7SD по Zscore. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Гормонально неактивные образования поджелудочной железы
2.7	29/33	ж	3	208	3/диффузно-узловая гиперплазия из светлых и оксифильных клеток	Ремиссия 3 года	Остеопороз со снижением МПК: в Neck -3.1SD, Total -3.4SD, в L1-L4 -4.7SD, в Radius -4.9 SD по Z score. Двусторонний нефролитиаз	Гормонально неактивное образование тела поджелудочной железы 14 x 15 x 16 мм
3.9	17/18	м	3	145	3/аденома из главных и оксифильных клеток альвеолярного строения правой нижней ОЩЖ, правая верхняя и фрагмент левой нижней ОЩЖ имплантированы в плечелучевую мышцу	Гипопаратиреоз 1 год	Двусторонний нефролитиаз	Гормонально неактивные множественные образования хвоста поджелудочной железы: 9,2 x 6,7 мм, 4 x 4 мм, 3,7 x 5 мм, 4,3 x 3,3 мм, 3,5 x 3,5 мм, 4,3 x 2,1 мм, 4 x 4 мм, 4,9 x 4,9 мм
3.10	-/13	м						
3.13	-/10	м						

Данные за наличие компонентов синдрома МЭН-1 в настоящее время не получены

Примечание. ПТЭ — паратиреоидэктомия.

(менее 108). Показатели углеводного обмена определялись в целевом диапазоне. В августе 2019 г. проведена дистальная спленосохранная резекция поджелудочной железы, резекции головки и перешейка. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования картина опухоли имеет строение нейроэндокринной опухоли (G1) с началом инвазии капсулы опухоли, с фокусом опухолевой эмболии сосудов, без определяемой инвазии капсулы поджелудочной железы и без определяемой периневральной инвазии (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Троим детям пациентки проведено секвенирование экзона 9 гена *MEN1*. Установлено, что двое из них унаследовали мутацию от матери, при этом у старшего сына (№ 3.9) определяется клинический фенотип МЭН-1 (см. рис. 1).

У пациента № 3.9 в возрасте 16 лет впервые развился приступ почечной колики, что послужило поводом для дальнейшего обследования. Ребенок направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где на основании сочетания гиперкальциемии, повышения ПТГ, гиперкальциурии (кальций в суточной моче 11,2 ммоль/сут (2,5–8) подтвержден ПГПТ (см. табл. 1). По результатам топической диагностики (УЗИ и сцинтиграфия ОЩЖ с Тс-99m-технетрилом) определялись объемные образования нижних правой $1,1 \times 0,9 \times 0,6$ см и левой $2,1 \times 0,9 \times 0,6$ см ОЩЖ. Учитывая отягощенный наследственный анамнез, наличие патологической мутации в *MEN1*, проведен скрининг других возможных компонентов синдрома

МЭН-1, по результатам которого впервые выявлены гормонально неактивные множественные образования хвоста поджелудочной железы. Прочие компоненты синдрома на момент обследования выявлены не были.

Выполнена паратиреоидэктомия с имплантацией визуально неизменной правой верхней и фрагмента левой нижней ОЩЖ (по результатам срочного морфологического исследования верифицирована не измененная околощитовидная железа) в левую плечелучевую мышцу. По данным гистологического исследования удаленной левой верхней ОЩЖ подтверждена аденома, состоящая из главных и оксифильных клеток альвеолярного строения. В послеоперационном периоде у пациента развился гипопаратиреоз. При динамическом обследовании в течение года после операции на фоне скорректированного лечения (альфакальцитрол 1 мкг, карбонат кальция 1000 мг в сутки) удалось компенсировать гипокальциемию с достижением целевых показателей кальция в крови (альбумин-скорректированный кальций 2,28 ммоль/л). Несмотря на удовлетворительные результаты модифицированной пробы Casanova (подтверждена удовлетворительная функция трансплантата), уровень ПТГ в крови в обычном состоянии остается сниженным (11 пг/мл).

При выполнении МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены множественные НЭО хвоста поджелудочной железы $9,2 \times 6,7$ мм (по заднему контуру железы на уровне ворот селезенки), 4×4 мм и $3,7 \times 5$ мм (по переднему контуру хво-

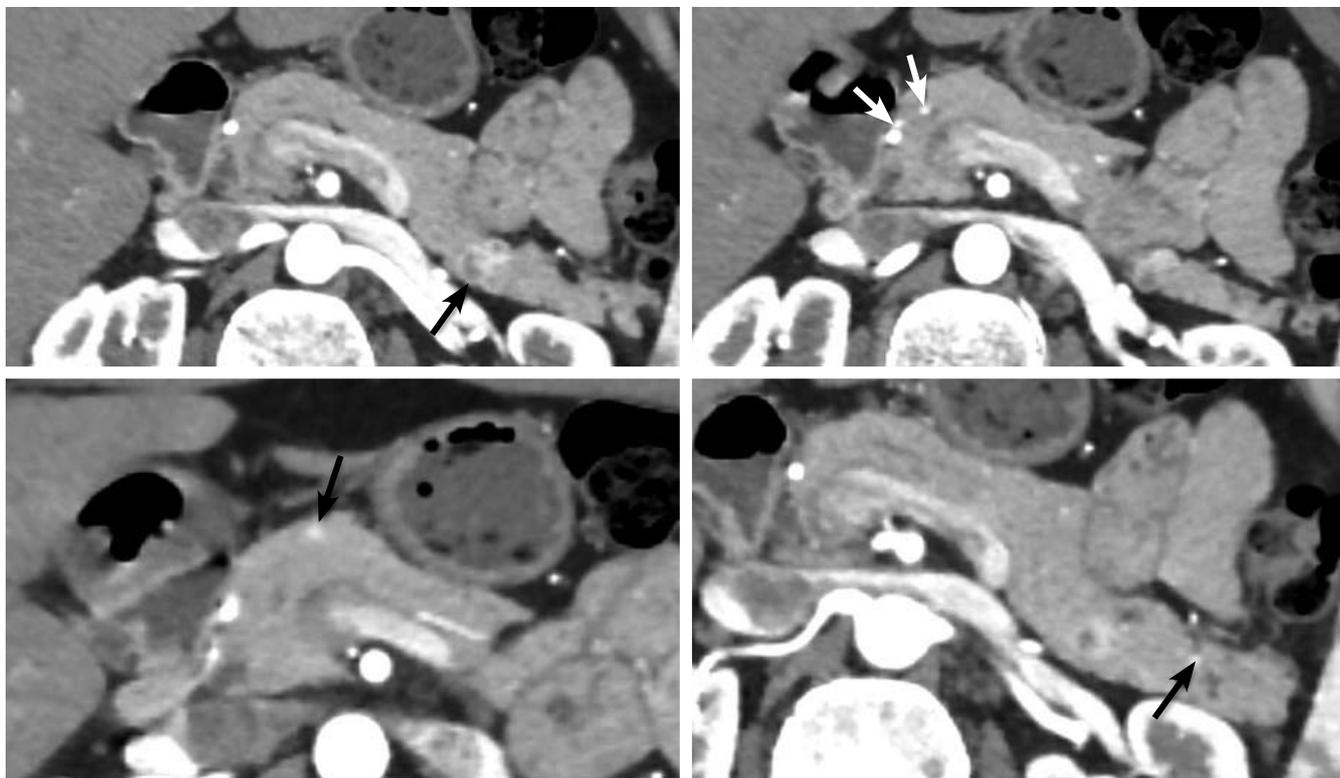


Рис. 2. МСКТ поджелудочной железы с контрастным усилением пациента № 2.5.

Стрелками обозначены НЭО

Таблица 2

Описанные случаи мутаций в экзоне 9 гена *MEN1* в кодоне 418

Замена аминокислоты	Тип мутации	Клинический диагноз	Компоненты	Источник литературы
D418N Замена аспарагиновой кислоты на аспарагин	Миссенс	МЭН-1	ПГПТ (2 образования ОЩЖ), карциноид	[20] [22]
	Миссенс	СИГПТ (?)	ПГПТ (2 образования ОЩЖ), гормонально неактивное образование надпочечника	[19]
	Миссенс	МЭН-1	ПГПТ (рак ОЩЖ), липома, образования надпочечников	[23]
D418H Замена аспарагиновой кислоты на гистидин	Миссенс	СИГПТ	ПГПТ (гиперплазия ОЩЖ)	[24]
D418H Замена аспарагиновой кислоты на гистидин	Миссенс	СИГПТ	ПГПТ (гиперплазия ОЩЖ)	[25]
D418D		Полиморфизм		[20, 26]

ста), 4,3 × 3,3 мм и 3,5 × 3,5 мм и 4,3 × 2,1 мм (в паренхиме), 4 × 4 мм и 4,9 × 4,9 мм (по верхнему контуру) без существенной динамики при сравнении с предыдущим исследованием. Пациент осмотрен специалистом отделения патологии поджелудочной железы и печени ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, рекомендовано плановое хирургическое лечение в объеме дистальной спленосохранной резекции поджелудочной железы.

У двух младших сестер (№ 2.6 и № 2.7) пробанда (№ 2.5) помимо ранее верифицированного ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ выявлены гормонально неактивные образования поджелудочной железы (см. табл. 1).

При обследовании пациентов № 3.10 и № 3.13 по месту жительства данных за наличие компонентов МЭН-1 в настоящее время не получено. Из семейного анамнеза известно, что отец (№ 1.2) пробанда умер в 60-летнем возрасте от перитонита на фоне рецидивирующей язвенной болезни. Мать (№ 1.1) перенесла хирургическое лечение по поводу узлового зоба (медицинская документация не представлена).

Обсуждение

Ген *MEN1* картирован на длинном плече хромосомы 11 (11q13), содержит 1 нетранслируемый и 9 транслируемых экзонов, кодирует белок супрессор опухолевого роста — менин. Менин располагается преимущественно в ядре и состоит из 610 аминокислот, а его супрессивный эффект обусловлен подавлением транскрипции посредством взаимодействия с семейством факторов AP-1/Jun-Fos [16]. В норме он связывает JunD и таким образом реализует свой супрессивный эффект, в случае нарушения этого взаимодействия JunD теряет свои свойства и становится стимулятором опухолевого роста [17].

В литературе при синдроме МЭН-1 описаны мутации во всех 9 кодирующих экзонах *MEN1* (более 1300 герминальных мутаций), однако корреляции между генотипом и фенотипом заболевания не уста-

новлено [18]. Наиболее часто встречаются мутации со сдвигом рамки считывания (делеции и инсерции) — в 41% случаев, нонсенс-мутации — в 23% случаев и миссенс-мутации — менее 20% случаев, реже — нарушения сплайсинга (в 9% случаев), делеции и инсерции внутри рамки считывания (в 6% случаев), делеции (в 1% случаев) [19]. При СИГПТ миссенс-мутации, в отличие от классического синдрома МЭН-1, встречаются чаще — в 41% случаев [10, 20]. Важно отметить, что мутации, ассоциированные с СИГПТ, так же, как и при МЭН-1, выявляются во всей кодирующей области гена, и некоторые авторы характеризуют СИГПТ как минорный вариант МЭН-1 [21].

В наблюдаемой нами семье у трех сестер II поколения и трех братьев III поколения выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена *MEN1* (с.1252G>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аспарагиновой кислоты на тирозин в позиции белка 418 (p.D418Y). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в открытом доступе базы данных Human Gene Mutation Database². Однако другие миссенс-мутации в кодоне 418 были ранее описаны как у пациентов с классическим синдромом МЭН-1, так и в двух не связанных между собой семьях с СИГПТ. Также описаны полиморфизмы в указанном кодоне (табл. 2).

Необходимым условием для возможности заподозрить генетическую природу ПГПТ является тщательный сбор анамнеза и прицельный анализ родословной пациента с учетом всех фенотипических особенностей. В описанном случае исходно состояние расценивалось как СИГПТ, поскольку отсутствовали другие компоненты наследственных форм ПГПТ. Однако выявление НЭО в поджелудочной железе в результате динамического наблюдения у больной № 2.5, а в дальнейшем и у других членов семьи послужило поводом к пересмотру диагноза в пользу классического синдрома МЭН-1.

² <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.

Заключение

В случае подтверждения наследственного варианта ПГПТ существует высокая вероятность рецидива заболевания при проведении нерадикального хирургического лечения, появления других эндокринных и неэндокринных заболеваний, в связи с чем крайне важным является регулярный скрининг возможных компонентов синдрома. Долгосрочное прогнозирование, основанное на медико-генетических технологиях, необходимо начинать уже при планировании семьи с генетически ассоциированными заболеваниями, что позволит дать общую оценку здоровья поколения и обеспечить персонализированный подход с формированием лечебно-диагностической «дорожной карты» пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей».

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность врачу-рентгенологу, сотруднику отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Хайриевой Ангелине Владимировне за помощь в выполнении описаний компьютерных томограмм, а также заведующему патологоанатомическим отделением БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени Сергея Григорьевича Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» Суханову Сергею Аркадьевичу за помощь в проведении, описании, интерпретации гистологических и иммуногистохимических препаратов опухолей поджелудочной железы и подготовке фотоиллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thakker R.V. Genetics of parathyroid tumours. *J. Intern. Med.* 2016;280(6):574–83. doi:10.1111/joim.12523.
- Mamedova E.O. *Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients.* Diss. kand. med. nauk. 2017. Moscow. (in Russian) [Мамедова Е.О. Молекулярно-генетические и клинические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017].
- Kamilaris C.D.C., Stratakis C.A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:339. doi:10.3389/fendo.2019.00339.
- Giusti F., Cianferotti L., Boaretto F., Cetani F., Cioppi F., Colao A. et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349–59. doi:10.1007/s12020-017-1234-4.
- Sakurai A., Suzuki S., Kosugi S., Okamoto T., Uchino S., Miya A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicenter database. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012;76(4):533–9. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x.
- Goudet P., Murat A., Binquet C., Cardot-Bauters C., Costa A., Ruzniewski P. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J. Surg.* 2010;34(2):249–55. doi:10.1007/s00268-009-0290-1.
- Triponez F., Sadowski S.M., Pattou F., Cardot-Bauters C., Mirallicé E., Le Bras M. et al. Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤ 2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Ann. Surg.* 2018;268(1):158–64. doi:10.1097/SLA.0000000000002191.
- Schaaf L., Pickel J., Zinner K., Hering U., Höfler M., Goretzki P.E. et al. Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 2007;115(8):509–17. doi:10.1055/s-2007-970160.
- Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012;16(Suppl 2):S272–S274. doi:10.4103/2230-8210.104058.
- Pannett A.A., Kennedy A.M., Turner J.J., Forbes S.A., Cavaco B.M., Bassett J.H. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003;58(5):639–46. doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01765.x.
- Guan B., Welch J.M., Sapp J.C., Ling H., Li Y., Johnston J.J. et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am. J. Hum. Genet.* 2016;99(5):1034–44. doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.018.
- Simonds W.F., James-Newton L.A., Agarwal S.K., Yang B., Skarulis M.C., Hendy G.N. et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(1):1–26. doi:10.1097/00005792-200201000-00001.
- Hannan F.M., Nesbit M.A., Christie P.T., Fratter C., Dudley N.E., Sadler G.P. et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008;4(1):53–8. doi:10.1038/ncpendmet0718.
- Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Osteoporoz i osteopatii*. 2019;21(2):23–9. (in Russian) [Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(2):23–9].
- Warner J., Epstein M., Sweet A., Singh D., Burgess J., Stranks S. et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J. Med. Genet.* 2004;41(3):155–60. doi: 10.1136/jmg.2003.016725.
- Agarwal S.K., Guru S.C., Heppner C., Erdos M.R., Collins R.M., Park S.Y. et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999;96(1):143–52. doi:10.1016/s0092-8674(00)80967-8.
- Agarwal S.K., Novotny E.A., Crabtree J.S., Weitzman J.B., Yaniv M., Burns A.L. et al. Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(19):10770–5. doi:10.1073/pnas.1834524100.
- Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum. Mutat.* 2008;29(1):22–32. doi:10.1002/humu.20605.
- Mamedova E.O., Pigarova E.A., Mokrysheva N.G., Kuznetsov S.N., Kim I.V., Kuznetsov N.S., and others. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and familial isolated hyperparathyroidism. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93(11):73–7. (in Russian) [Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Кузнецов С.Н., Ким И.В., Кузнецов Н.С. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 и семейный изолированный гиперпаратиреоз. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):73–7].
- Bassett J.H., Forbes S.A., Pannett A.A., Lloyd S.E., Christie P.T., Wooding C. et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;62(2):232–44. doi:10.1086/301729.
- Karges W., Jostardt K., Maier S., Flemming A., Weitz M., Wissmann A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region. *J. Endocrinol.* 2000;166(1):1–9. doi:10.1677/joe.0.1660001.
- Teh B.T., Kytölä S., Farnebo F., Bergman L., Wong F.K., Weber G. et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(8):2621–6. doi:10.1210/jcem.83.8.5059.

23. Scillitani A., Salcuni A.S., Clemente C., Di Candia L., Graziano P., De Martino D. et al. A rare case of multiple malignant parathyroid tumors in an atypical MEN1 family with a p.D418N mutation. *Niederle B Scheuba C Bichler C Riss P Selberherr Strobl St Ed Wien Klin Wochensh.* 2014;126(S 3):139–70. doi:10.1007/S00508-014-0578-5.
24. Warner J., Epstein M., Sweet A., Singh D., Burgess J., Stranks S. et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J. Med. Genet.* 2004;41(3):155–60. doi: 10.1136/jmg.2003.016725.
25. Cetani F., Pardi E., Ambrogini E., Lemmi M., Borsari S., Cianferotti L. et al. Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006;64(2):146–52. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02438.x.
26. Chandrasekharappa S.C., Guru S.C., Manickam P., Olufemi S.E., Collins F.S., Emmert-Buck M.R. et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997;276(5311):404–7. doi:10.1126/science.276.5311.404.

Поступила 16.10.19
Принята в печать 26.11.19

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Молчанова Ж.И.¹, Татаринцев П.Б.², Благодоров М.Л.³, Чибисов С.М.³, Рагозин О.Н.¹

КОМОРБИДНАЯ ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

¹БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628012, Ханты-Мансийск, Россия²ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», 628012, Ханты-Мансийск, Россия³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

Механизм развития нейропсихологических нарушений и оценка предикторов их развития у больных рассеянным склерозом (РС) изучены недостаточно. Прогнозирование коморбидной депрессии у данной категории больных имеет несомненный интерес и направлено на персонализированное оказание медицинской помощи больным с целью оптимальной личностно-средовой адаптации больного РС. Цель: изучить предикторы развития депрессивного синдрома и разработать математическую модель прогнозирования коморбидной депрессии у больных РС, проживающих в северном регионе. Материал и методы. 149 пациентам с достоверным РС, проживающим в северном регионе, проведено стандартное неврологическое обследование, включающее оценку тяжести инвалидизации РС по шкале EDSS. Всем пациентам проведена нейровизуализация (магнитно-резонансная томография) головного и спинного мозга. Для выявления депрессивных нарушений использовалась шкала депрессии Бека. Результаты. Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35%. По степени тяжести выявленная коморбидная депрессия варьировала от субдепрессии до депрессии средней тяжести. По результатам проведенного исследования можно констатировать, что предикторами развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются признаки атрофии мозга, хронические интоксикации (табакокурение и алкоголизация), очаги демиелинизации (полуовальный центр, мозолистое тело), неврологическая симптоматика в виде парезов, параличей, мозжечковых симптомов (нистагм), наличие лобной дисфункции (фонетические ассоциации, реакции выбора простая и усложненная). Заключение. Коморбидные депрессивные проявления у больных РС, проживающих в северном регионе, встречаются у 35% пациентов и являются мультидисциплинарной проблемой. С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания, приверженность к терапии и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике депрессии у данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидная депрессия, предикторы, прогноз.

Для цитирования: Молчанова Ж.И., Татаринцев П.Б., Благодоров М.Л., Чибисов С.М., Рагозин О.Н. Коморбидная депрессия у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):226–230.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-226-230>

Для корреспонденции: Рагозин Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф., профессор кафедры госпитальной терапии; e-mail: oragozin@mail.ru.

Molchanova Zh.I.¹, Tatarintsev P.B.², Blagoravov M.L.³, Chibisov S.M.³, Ragozin O.N.¹

PREDICTION OF COMORBID DEPRESSION IN PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS OF RESIDENTS IN THE NORTHERN REGION

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 628012, Khanty-Mansiysk, Russia²Ugra State University, 628012, Khanty-Mansiysk, Russia³Russian University of Peoples' Friendship, 117198, Moscow, Russia

The mechanism of development of neuropsychological disorders and the assessment of predictors of their development in patients with multiple sclerosis (MS) are insufficiently studied. Prediction of comorbid depression in this category of patients is of great interest and is aimed at personalized medical care for patients with optimal personal and environmental adaptation of the patient with MS. Objective. To study the predictors of the development of depressive syndrome and to develop a mathematical model for predicting comorbid depression in patients with multiple sclerosis living in the northern region. Material and methods. A standard neurological examination was conducted in 149 patients with reliable MS who lived in the northern region, including an assessment of the severity of MS disability on the EDSS scale. All patients underwent neuroimaging (magnetic resonance imaging — MRI) of the brain and spinal cord. The Beck Depression Scale was used to identify depressive disorders. Results. The prevalence of depressive disorders in patients with MS in the studied population of patients in the northern region was 35%. In terms of severity, the identified comorbid depression ranged from subdepression to moderate depression. According to the results of the study, it can be stated that the predictors of the development of comorbid depressive disorders in MS are signs of brain atrophy; chronic intoxication (tobacco smoking and alcohol abuse); foci of demyelination (the semi-oval center, corpus callosum); neurological symptoms in the form of paresis, paralysis, cerebellar symptoms (nystagmus); presence of frontal dysfunction (phonetic associations, selection reactions simple and complicated). Conclusion. Comorbid depressive manifestations in MS patients living in the northern region occur in 35% of patients and are a multidisciplinary problem. In order to reduce the effect of depressive manifestations on the main symptoms of the disease, adherence to therapy and improve the quality of life indicators in patients with MS, it is necessary to influence neurological symptoms and psychological state, paying special attention to the prevention of depression in these patients.

Keywords: multiple sclerosis; comorbid depression; predictors; prognosis.

For citation: Molchanova Zh.I., Tatarintsev P.B., Blagoravov M.L., Chibisov S.M., Ragozin O.N. Prediction of comorbid depression in patients with disseminated sclerosis of residents in the northern region. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(3):226–230.
doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-226-230

For correspondence: Oleg N. Ragozin — MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: oragozin@mail.ru.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Molchanova Zh.I., ORCID: 0000-0002-3522-814x

Blagonravov M.L., ORCID: 0000-0001-7838-0486

Chibisov S.M., ORCID: 0000-0003-3091-6418

Ragozin O.N., ORCID: 0000-0002-5318-9623

Received 18.01.20

Accepted 18.02.20

Помимо характерных многоочаговых неврологических нарушений, выявляемых при РС, также имеют место изменения высших психических функций, на которые обращал внимание в своих лекциях еще Шарко (1875), которые могут быть первым и/или доминирующим симптомом заболевания [1, 2].

По ряду наблюдений, депрессия при рассеянном склерозе (РС) встречается у 25–55% пациентов с РС, что в три раза чаще, чем в остальной популяции. Риск суицидов выше, чем при иных неврологических заболеваниях и в 7,5 раза выше, чем в популяции. Замечено также, что не всегда удается выявить связь между депрессией и тяжестью РС [2–5]. При развитии коморбидной депрессии у больных РС выявляются более выраженные когнитивные нарушения, а сам патологический процесс прогрессирует быстрее [6, 7].

Причиной депрессивных проявлений могут быть реакция на болезнь, многоочаговое поражение центральной нервной системы (ЦНС), эффекты проводимой терапии. Обсуждаются также нарушения, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленной хроническим стрессом, не исключена также связь с низкой ночной секрецией мелатонина [2–5].

Таким образом, многочисленные неблагоприятные климатогеографические факторы северного региона могут вносить определенный вклад в развитие депрессивных нарушений при РС, в связи с чем очевидна необходимость оценки нейропсихологических (аффективных) изменений. Выявление коморбидной депрессии у больных РС поможет на ранних этапах проводить адекватные лечебно-профилактические мероприятия, повышая приверженность к терапии и увеличивая потенциальные возможности улучшения качества жизни пациентов [8, 9].

Материал и методы

Исследование было проведено в Ханты-Мансийском окружном центре РС с 2007 по 2016 г. Обследовали 149 пациентов с различными формами РС, проживающих в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, наблюдавшихся амбулаторно или в неврологическом стационаре указанного центра.

Средний возраст больных РС составил $38,8 \pm 9,6$ года (от 17 лет до 57 лет). Среди пациентов с РС 100 (67%) женщин и 49 (33%) мужчин. Соотношение женщин

и мужчин составило 2:1. Дебют заболевания составил $30,2 \pm 8,6$ года (от 18 до 55 лет). Длительность заболевания средняя $7,4 \pm 6,1$ года (Q1–Q3: 4–12 лет). Число обострений среднее $3,5 \pm 2,2$ (0–12) (Q1–Q3: 2–5 лет).

Тяжесть инвалидизации по шкале EDSS в среднем составила $3,3 \pm 1,6$ балла (Q1–Q3: 2–4 балла). Пациентов с легкой степенью инвалидизации было 67,8%, средняя скорость прогрессирования рассеянного склероза умеренная ($0,44 \pm 0,5$ балла/год).

Из числа больных ремиттирующий РС (РРС) был установлен у 121 (81,2%) пациента, вторично-прогредиентный РС (ВПРС) с обострениями у 17 (11,2%), ВПРС без обострений у 10 (7,1%), первично-прогредиентный РС (ППРС) диагностирован у 1 (0,5%) пациента.

В момент обследования в стадии обострения патологического процесса находились 34 (23%) человека. Пациенты вне обострения патологического процесса составили 77% (115 человек) от числа обследованных.

Обследование пациентов с РС было проведено до назначения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными. В исследование не включались больные РС с выраженными когнитивными нарушениями.

149 больным РС проведена МРТ головного и спинного мозга на аппарате «Gyrosan Intera T15» (фирмы «Philips») с напряженностью магнитного поля 1,5 Т по стандартной методике. Томограммы получали в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях, толщина среза составляла 5 мм. Проанализированы данные МРТ головного и спинного мозга совместно с радиологом. Оценивались локализация гиперинтенсивных T2-очагов демиелинизации, их линейный размер, размер желудочков головного мозга, размер ствола мозолистого тела.

Всем больным РС проведено исследование по шкале депрессии Бека [10]. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная депрессия; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжелая депрессия.

Всем больным были проведены диагностические тесты для оценки психического статуса: батарея тестов для оценки лобной дисфункции [11], скрининг-тест MMSE [12], оценка беглости речи [13].

Тип исследования — одномоментное (поперечное). Способ создания выборки — нерандомизированный.

Результаты проведенных исследований подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Excel и Statistica for Windows ver. 6.0. Используемые методы статистического анализа: для количественных признаков — проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью медианы и квартилей Me (Q1–Q3). Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовали непараметрический критерий Уитни–Манна с целью нивелирования погрешностей при отсутствии нормального распределения изучаемых параметров. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для анализа связи между различными численными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. По результатам исследования была построена дискриминирующая модель Фишера.

Результаты

Депрессивные нарушения у больных РС, проживающих в северном регионе, диагностированы нами у 52 (35%) пациентов, из них 26 (17,5%) пациентов с легкой депрессией/субдепрессией и 26 (17,5%) пациентов с умеренной депрессией.

У больных с ремиттирующей формой РС средний балл по шкале Бека составил 11 (Q1–Q3: 7–15 баллов), в группе больных ВПРС средний балл по мере увеличения инвалидизации и признаков атрофии мозолистого тела составил 19 (Q1–Q3: 13–20 баллов). Выявлена следующая закономерность: размер мозолистого тела, отражающий нейродегенеративные процессы белого вещества головного мозга, имел отрицательную корреляцию с наличием депрессии ($r = -0,79$; $p < 0,000$) и составил 4,7 мм (Q1–Q3: 4–5,2 мм) у больных РС без депрессии и 3,7 мм (Q1–Q3: 3,3–4,2 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,004$). Размеры передних рогов боковых желудочков и размер 3-го желудочка, отражающие развитие гидроцефалии, имеют отрицательную корреляцию с наличием депрессии ($r = -0,40$; $p < 0,000$). Размер передних рогов боковых желудочков составил 6 мм (Q1–Q3: 5–7 мм) у больных РС без депрессии и 4 мм (Q1–Q3: 4–6 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,000$). Размер 3-го желудочка составил 5 мм (Q1–Q3: 3–7 мм) у больных РС без депрессии и 3 мм (Q1–Q3: 3–5,4 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,001$).

Таким образом, показано, что нейродегенеративные процессы белого вещества головного мозга при прогрессировании РС закономерно влекут за собой необратимые неврологические нарушения (особенно нейропсихологические), а дальнейшее развитие вентрикуломегалии ведет к прогрессированию когнитивных нарушений, и вероятность развития депрессии снижается, очевидно, из-за нарушения критики к своему состоянию.

Для рассеянного склероза характерно наличие мультифокальных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, мы попытались сопоставить

топографию выявленных очагов демиелинизации с наличием депрессивных проявлений у больных РС. По нашим данным, очаги в полуовальном центре ($r = -0,22$; $p = 0,005$) и очаги в мозолистом теле ($r = -0,39$; $p = 0,001$), по результатам МРТ-исследования имеют отрицательные корреляции с наличием депрессии.

Указание пациентов на хронические интоксикации по анамнестическим данным (постоянное табакокурение и регулярный прием алкоголя) также имели отрицательные корреляции с наличием депрессии в группе больных РС ($r = -0,18$; $p = 0,026$).

Степень тяжести патологического процесса на момент обследования не имела статистической достоверности. Показатели общей когнитивной дисфункции по шкале MMSE не имели значимых различий и составили 28 баллов, что соответствует нормативным показателям. Однако установленная лобная дисфункция, которая выражалась в нарушении регуляторных функций — целеполагания, устойчивости внимания, обобщения, являющаяся результатом «феномена разобщения» лобных долей головного мозга и подкорковых структур и подтверждающая развитие вторичной дисфункции лобных долей при РС по результату батареи тестов на лобную дисфункцию в группе больных РС с депрессией, составила 17 баллов (Q1–Q3: 15–18 баллов), у пациентов без депрессии — 16 баллов (Q1–Q3: 14–17 баллов) ($p = 0,008$). Подтесты батареи тестов на лобную дисфункцию: фонетическая речевая активность (фонетические ассоциации), выражающаяся в баллах, была различна в группе пациентов с депрессией и без депрессии, также различались результаты реакции выбора простого и усложненного.

Проанализировав полученные данные, можно предположить, что по мере прогрессирования когнитивных нарушений, в данном случае лобной дисфункции, склонность к депрессии снижается из-за нарушения критики к своему состоянию [14].

С целью оценки риска развития депрессии у больных РС был проведен предварительный отбор потенциальных предикторов депрессии. Среди количественных признаков отбирались те факторы, которые проявляли статистически значимые отличия по критерию Стьюдента для средних в группах «депрессия имеется»/«депрессия отсутствует». Из признаков номинального типа были выбраны те, которые отличались статистически значимыми различиями частот по точному критерию Фишера для таблиц сопряженности в тех же группах. Для отбора порядковых признаков использовались коэффициенты корреляции Спирмена.

Факторы количественного типа вводились в линейную модель как есть, номинальные переменные вводились с кодировкой 0 — отсутствие признака, 1 — наличие. Порядковые величины подвергались процедуре оцифровки, при которой подбирались цифровые коды категорий, обеспечивающие максимальную дискриминацию групп при условии сохранения исходного порядка категорий. В результате оцифровки порядковые

Предикторы депрессии у больных рассеянным склерозом

Фактор	a_i	β_i	$K1_i$	$K2_i$	p
Атрофия мозга	1 наличие 0 отсутствие	0,55	26	7	0,0002
Нистагм	1 наличие 0 отсутствие	-0,53	-7	10	0,0004
Интоксикации	1 наличие 0 отсутствие	0,42	12	-1	0,0033
Параличи, парезы	1 наличие 0 отсутствие	-0,49	48	67	0,0011
Очаги в полуовальном центре	1 наличие 0 отсутствие	-0,26	55	67	0,0681
Фонетические ассоциации	0 за 0 баллов 1 за 1 балл 2 за 2 балла 7 за 3 балла	-0,45	3	6	0,0033
Очаги в мозолистом теле	1 наличие 0 отсутствие	-0,43	24	39	0,0031
Усложненная реакция выбора	0 за 0 баллов 1 за 1,2,3 балла	-0,52	212	170	0,0011
Простая реакция выбора	0 за 0,1,2 балла 1 за 3 балла	-0,27	15	26	0,0787

Примечание: a_i — оцифрованные значения анализируемых признаков; β_i — канонический коэффициент; $Ko1$ — константа для $F1 = -186$; $Ko2$ — константа для $F2 = -189$; $K1_i$ — значения коэффициентов дискриминантной функции для $F1$; $K2_i$ — значения коэффициентов дискриминантной функции для $F2$.

переменные приобретают способность входить в линейную функцию наряду с предикторами количественного типа. Это способствует простоте модели и повышению надежности оценок ее коэффициентов.

В список потенциальных предикторов попали показатели: указание пациентов на хронические интоксикации по анамнестическим данным (табакокурение и регулярный прием алкоголя), группа симптомов (мозжечковая атаксия, тазовые расстройства, головокружение, параличи, парезы, патологические стопные знаки), нистагм, отсутствие брюшных рефлексов, размер 3-го желудочка головного мозга, МРТ-признаки атрофии головного мозга (размер мозолистого тела, расширение субарахноидальных пространств), места локализации и характер очагов по данным МРТ (сливные, мозжечок, мозолистое тело, овальный центр) и подтесты шкалы оценки лобной дисфункции (фонетические ассоциации, динамический праксис, простая и усложненная реакции выбора).

Ввиду большого числа взаимозависимых потенциальных предикторов и сравнительно небольшого числа наблюдений в выборке для построения многомерной линейной модели была использована процедура последовательного включения предикторов, в результате которой была построена дискриминирующая модель Фишера с максимально возможным в таких обстоятельствах числом предикторов (табл. 1).

На основании дискриминантного анализа построена система из двух уравнений ($F1$ и $F2$), характеризующих дискриминантные функции для двух групп: $F1 = Ko1 + \sum K1_i \times a_i$ — для группы лиц без проявлений депрессии и $F2 = Ko2 + \sum K2_i \times a_i$ — для группы лиц с проявлениями депрессии. Канонические коэффициенты пока-

зывают стандартизированный вклад соответствующей переменной в прогноз наличия депрессии. Из данных табл. 1 видно, что вклады всех переменных примерно одинаковы. Признаков неустойчивости канонических коэффициентов не обнаружено. Для простоты применения классифицирующих функций все коэффициенты увеличены в 100 раз, а дробные части отброшены.

Обсуждение

В силу большей важности ошибки второго рода, граничные коэффициенты функций классификации были изменены таким образом, чтобы снизить вероятность ложноотрицательного результата до 4% в обучающей выборке, при этом частота ложноположительных прогнозов составила 43%. Таким образом, построенная модель отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что в данном случае не представляет препятствия для эффективного применения модели на практике, так как прогнозирование развития депрессии является ориентировочным, и в любом случае следует заниматься профилактикой и динамически наблюдать данную группу пациентов. Скользящий контроль не выявил существенных отклонений прогностических свойств модели, тем самым подтвердив ее устойчивость.

Заключение

Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35%. По степени тяжести выявленные коморбидные депрессивные нарушения варьировали от субдепрессии до депрессии средней тяжести.

В результате проведенного исследования можно утверждать, что предикторами развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются признаки атрофии мозга, хронические интоксикации (табакокурение и алкоголизация), топографические характеристики очагов демиелинизации (очаги в полуовальном центре, очаги в мозолистом теле), наличие определенной неврологической симптоматики: парезы и параличи, мозжечковые симптомы (нистагм), результаты выполнения подтестов шкалы лобной дисфункции (фонетические ассоциации, реакции выбора простая и усложненная).

Применение разработанной математической модели прогнозирования поможет своевременно выявить группу пациентов с рассеянным склерозом, угрожаемых по развитию депрессии. С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике коморбидной депрессии у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз и некоторые другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в материалах конгресса EFNS (Стамбул, 2014). *Неврологический журнал*. 2014;19(5):52–6.
2. Шмидт Т.Е. Эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика рассеянного склероза и оптикомиелита. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):49–56.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение)*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2007;208.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: Руководство для врачей*. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2016;272.
5. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. Review. *Can. J. Psychiatry*. 2004;49:674–8.
6. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2012;103(2):73–96.
7. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(2):359–60.
8. Молчанова Ж.И. Корреляционные связи между физическими и психологическими шкалами опросника качества жизни SF-36 у

- больных рассеянным склерозом с коморбидной депрессией. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;4(80):15:21–5.
9. Nortvedt M.W., Riise T. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol.* 1999;22(53):1098–103.
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;6(4):561–71.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621–6.
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–98.
13. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Невроно-психические нарушения: диагностические тесты*. М.: МЕДпресс-информ. 2013;329.
14. Молчанова Ж.И. Исследование коморбидной депрессии у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;3:35–40.

REFERENCES

1. Shmidt T.E. Multiple sclerosis and some other demyelinating disease of the Central nervous system in proceedings of the EFNS Congress (Istanbul, 2014). *Neurologicheskii zhurnal*. 2014;19(5):52–6. (in Russian)
2. Shmidt T.E. Epidemiology, pathogenesis, clinic, differential diagnostics of multiple sclerosis and opticomyelitis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(1):49–56. (in Russian)
3. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. *Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis: a Manual for doctors*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2010;640. (in Russian)
4. Shmidt T.E., Yakhno N.N. *Multiple sclerosis: a guide for doctors 5th edition*. M.: MEDpress-inform; 2016;272. (in Russian)
5. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. Review. *Can. J. Psychiatry*. 2004;49:674–8.
6. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2012;103(2):73–96.
7. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(2):359–60.
8. Molchanova Zh.I. Correlations between physical and psychological scales of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with multiple sclerosis and comorbid depression. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2014;4(80):15:21–5. (in Russian)
9. Nortvedt M.W., Riise T. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol.* 1999;22(53):1098–103.
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. General Psychiatry*. 1961;6(4):561–71.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621–6.
12. Folstein M. F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–98.
13. Zaharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests*. M.: MEDpress-inform. 2013;329. (in Russian)
14. Molchanova Zh. I. Study of comorbid depression in patients with multiple sclerosis living in the Northern region. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2018;3:35–40. (in Russian)

Поступила 18.01.20

Принята в печать 18.02.20

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Боровкова Н.Ю.¹, Буянова М.В.¹, Бакка Т.Е.², Нистратова М.П.², Власова Т.В.¹, Ткаченко Е.И.¹

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Цель. Оценить возможность лечения аспири-ндуцированных гастродуоденопатий (АИГДП) у больных хронической ишемической болезнью сердца с использованием стимулятора выработки эндогенного простагландина — ребамипида. **Материал и методы.** На базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» обследованы 340 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК). Оценивали частоту, характер и тяжесть АИГДП. Лица с ХИБС и АИГДП были разделены на две группы. Для лечения в одной из групп применяли терапию ребамипидом (в суточной дозе — 300 мг) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) (пантопразол). В другой группе применяли терапию только пантопразолом. С целью уточнения патогенетических механизмов развития АИГДП у всех исследуемых больных ХИБС до начала лечения и после его окончания оценивали показатели простагландина E2 в сыворотке крови. Группой контроля стали пациенты с ХИБС, у которых отсутствовали признаки АИГДП. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «Statistika 10.0». **Результаты.** Из 340 пациентов с ХИБС АИГДП регистрировалась в 15% случаев. При оценке результатов эндоскопического исследования выявлено, что у пациентов с ХИБС и АИГДП преобладал эрозивный процесс тела и антрума желудка. У этих пациентов уровень ПГЕ2 в сыворотке крови был достоверно ниже ($p = 0,00087$) по сравнению с группой контроля. На фоне приема ИПП вместе с ребамипидом по результатам ФЭГДС определялась слизистая оболочка ЖКТ без патологических изменений у всех лечившихся пациентов и статистически значимое ($p = 0,00067$) повышение уровня ПГЕ2 в сыворотке крови. В результате лечения только ИПП отмечалась положительная динамика в эндоскопической картине у 19 пациентов из 25 и тенденция к нормализации ПГЕ2 в сыворотке крови. Однако повышение уровня ПГЕ2 оказалось незначительным. **Заключение.** В представленном исследовании продемонстрирована возможность лечения АИГДП при помощи стимулятора выработки эндогенных простагландинов — ребамипида — в комплексной терапии с ИПП.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; аспири-ндуцированные гастродуоденопатии; ацетилсалициловая кислота; простагландин E2; ингибиторы протонной помпы; ребамипид.

Для цитирования: Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Нистратова М.П., Власова Т.В., Ткаченко Е.И. Возможности лечения аспири-ндуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):231–235. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235

Для корреспонденции: Буянова Марина Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; e-mail: buyanova.250@gmail.com.

Borovkova N.Yu.¹, Buyanova M.V.¹, Bakka T.E.², Nistratova M.P.², Vlasova T.V.¹, Tkachenko E.I.¹

POSSIBILITIES FOR TREATING ASPIRIN-INDUCED LESIONS OF THE STOMACH AND DUODENUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

¹Privolzhsky Research Medical University MOH, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, MOH, 603126, Nizhny Novgorod, Russia

To evaluate possibilities of aspirin-induced gastroduodenopathy treatment in the patients with chronic ischemic heart disease by means of applying the internal endogenous prostaglandins stimulant. **Material and methods.** 340 patients suffering from chronic coronary heart disease and receiving a long-term acetylsalicylic acid (ASA) therapy were examined on the base of the cardiovascular care unit of The Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. There were evaluated frequency, nature and severity of the aspirin-induced gastroduodenopathy. The patients with coronary heart disease and aspirin-induced gastroduodenopathy were divided in two groups. In the first group of patients there was applied rebamipide therapy (in a single daily dose 300 mg) in combination with the proton pump inhibitor (PPI) — pantoprazole. In the second group there was applied only pantoprazole therapy. For the purpose of specification of AIG pathogenetic mechanisms development, all the examined chronic coronary heart disease cases were tested on the prostaglandin E2 (PGE2) level in blood serum before the therapy beginning and after the treatment. The control group was formed of chronic coronary heart disease patients showing no AIG evidence. Statistical processing of the received data was fulfilled with the program «Statistika 10.0». **Results.** AIG was registered in 15% out of 340 chronic coronary heart disease patients. According to the endoscopic examination erosive disease of the body and antrum prevailed among the patients. The PGE2 level in the blood serum was significantly lower ($p = 0,00087$) in these patients in comparison with the control group. In association with PPI and rebamipide mixed therapy, esophagogastroduodenoscopy results showed no pathological findings in gastrointestinal mucosa and statistically significant ($p = 0,00067$) blood serum PGE2 level growing in all the treated patients. As a result of exclusive PPI therapy there was marked positive dynamics in endoscopic view in 19 out of 25 patients and a tendency to normalization

of PGE2 level in the blood serum. However, PGE2 level growing was insignificant. **Conclusion.** The presented research demonstrates the possibility of AIG treatment with the use of internal endogenous prostaglandins stimulant — rebamipide in complex with proton pump inhibitor PPI therapy.

Keywords: chronic coronary heart disease; aspirin-induced gastroduodenopathy; acetylsalicylic acid; prostaglandin E2; proton pump inhibitors; rebamipide.

For citation: Borovkova N.Yu., Buyanova M.V., Bakka T.E., Nistratova M.P., Vlasova T.V., Tkachenko E.I. Possibilities for treating aspirin-induced lesions of the stomach and duodenum in patients with chronic coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3): 231–235. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235

For correspondence: Marina V. Buyanova — postgraduate student of Hospital therapy and general practice department V.G. Vogralik; e-mail: buyanova.250@gmail.com.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.02.20
Accepted 18.02.20

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения. Среди них самой частой нозологией является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вместе с тем она представляет ведущую причину летальных исходов [1]. В Российской Федерации этот показатель пока остается одним из самых высоких в мире и превышает смертность от онкологических заболеваний. В связи с этим сегодня вопрос о профилактике и эффективном лечении хронической ИБС (ХИБС) является очень актуальным.

В 60-х годах прошлого века была разработана концепция, которая заложила научную основу профилактики ССЗ, в частности ИБС. Согласно этой концепции существует три стратегии профилактики ИБС: популяционная, стратегия высокого риска и вторичная профилактика. Одним из главных компонентов стратегии вторичной профилактики является обязательный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) [2]. Необходимость длительного применения АСК всем пациентам, страдающим ИБС, подтверждена многочисленными исследованиями. Ацетилсалициловая кислота является наиболее изученным антиагрегантом, который по праву считается «золотым стандартом» профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Назначение АСК при хронических формах ИБС уменьшает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти до 34% [3]. Таким образом, АСК является обязательным компонентом фармакотерапии ИБС.

Однако существует клиническая проблема, связанная с постоянным применением АСК и возникновением вследствие этого побочных действий. Неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — наиболее частый побочный эффект АСК. Кроме диспепсических расстройств и эрозивно-язвенных процессов ЖКТ на фоне приема АСК могут возникнуть скрытые и явные кровотечения, стриктуры тонкого и толстого кишечника, обострения хронических энтероколитов [4]. Самым типичным для аспирина-индуцированного поражения ЖКТ является появление единичных язв или множественных поверхностных геморрагических эрозий слизистой оболочки, частота обнаружения кото-

рых может достигать 11% [5]. По данным литературы, у пациентов, длительно принимающих АСК, частота развития эрозивного эзофагита может достигать 22%, эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 63,1%, язв желудка и/или ДПК — до 40%. Показано, что риск гастродуоденальных кровотечений может составлять до 8% [6]. Важно отметить также, что зачастую поражения ЖКТ на фоне приема АСК протекают абсолютно бессимптомно для пациента, и это затрудняет их своевременное выявление и лечение.

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую ЖКТ и системного действия. Основное системное действие АСК заключается в блокировании фермента циклооксигеназы 1 (ЦОГ1), отвечающего за выработку тромбоксана А2 — главного индуктора агрегации. В физиологических условиях ЦОГ1 стимулирует синтез простагландина Е2 (ПГЕ2) во всех клетках и тканях организма. В слизистой оболочке ЖКТ ПГЕ2 стимулирует выработку слизи и бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, нейтрализует действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты [7].

Существующие способы защиты слизистой оболочки ЖКТ от воздействия АСК на сегодняшний день не находят своей абсолютной эффективности. Нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между простыми формами АСК, кишечнорастворимыми и буферными формами [8]. Более того, применение кишечнорастворимых форм АСК увеличивает частоту эрозивных и язвенных поражений тонкого кишечника [9].

Доказали свою эффективность в лечении поражений желудка ингибиторы протонной помпы (ИПП) [10]. Однако их защитный эффект не изучен при поражениях тонкого кишечника. Кроме того, имеются данные о том, что они могут снижать эффективность антиагрегантной терапии [11].

Хорошо зарекомендовал себя в лечении НПВП-гастропатий синтетический аналог эндогенного простагландина — препарат мизопростол, особенно при гипоацидных состояниях, когда применение ИПП нецелесообразно. Но дороговизна, неудобство применения,

множество побочных эффектов не позволяют использовать его в широкой практике [12]. В настоящее время идет активный поиск путей защиты слизистой оболочки ЖКТ при длительном применении АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В 2016 г. в Российской Федерации появился препарат — стимулятор выработки эндогенных простагландинов — ребамипид. На примере гастроэнтерологической практики ребамипид продемонстрировал цитопротективное действие на слизистую оболочку ЖКТ путем стимуляции выработки эндогенных простагландинов, снижения выработки соляной кислоты, повышения выработки гликопротеинов слизи, стимуляции эпидермального фактора роста [13]. В ряде исследований было получено, что ребамипид способен повышать уровень антиоксидантов, снижать уровень липидных пероксидов в желудке, уменьшать повреждение митохондрий, некроз и апоптоз эпителия ЖКТ на фоне приема НПВП [14].

Материал и методы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017 г.). Работа проводилась на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в период с 2017 по 2019 г. Обследовано 340 больных ХИБС, согласившихся на исследование и проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на исследование. Средний возраст больных составил $59 \pm 10,3$ года. Среди них было 56% мужчин и 44% женщин. В исследование не включались лица, имеющие факт курения, страдающие сахарным диабетом, тяжелым ожирением, острым нарушением мозгового кровообращения, почечной недостаточностью, а также больные, получающие другие НПВП, глюкокортикостероиды, антикоагулянты, двойную антиагрегантную терапию.

Диагноз ХИБС устанавливался по клиническим и инструментальным данным на основании электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования, селективной коронарографии. До включения в исследование все пациенты ежедневно получали различные защищенные формы АСК в кардиопротективной дозе (75–100 мг) на протяжении не менее чем 12 мес. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ устанавливались при помощи ФГДС. Отсутствие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) подтверждали при помощи быстрого уреазного теста и определения антигена бактерии *H. pylori* в кале. Эрозивно-язвенные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки при отсутствии инфекции *H. pylori* расценивались как аспириин-индуцированные гастродуоденопатии АИГДП. При выявлении АИГДП больным ХИБС АСК заменяли на клопидогрел в дозе 75 мг/сут, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХИБС 2015 [1]. Пациенты с АИГДП были раз-

делены на две группы. 1-я группа получала препарат пантопразол 40 мг/сут, 2-я группа получала пантопразол в такой же дозировке вместе со стимулятором выработки эндогенных простагландинов — ребамипидом (препарат Ребагит «PRO.MED.CS Praha a.s.») в средней терапевтической дозе по 100 мг 3 раза в сутки. Лечение и наблюдение проводилось в течение 2 мес. Далее при помощи повторной ФЭГДС оценивались результаты лечения. Перед началом лечения и после его окончания определялся уровень простагландина E2 (ПГЕ2) иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы RiD systems, Inc. (США) в сыворотке венозной крови. Группу контроля составили 26 пациентов, имеющие ХИБС, у которых отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе «Statistica 10.0». Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались при помощи *t*-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались при помощи теста χ^2 -квadrat.

Результаты

Среди 340 пациентов больных ХИБС АИГДП была выявлена у 51 пациента (15%), из них 30 (59%) мужчин и 21 (41%) женщин. При оценке результатов исследования исходно у пациентов были выявлены следующие изменения слизистой оболочки ЖКТ. Среди общего количества больных ХИБС с АИГДП чаще всего определялся эрозивный процесс тела и антрума желудка (43%). В 21,5% случаев были выявлены эрозии ДПК, эрозии желудка и ДПК одновременно составили 15,8%, в 11,7% случаев была констатирована геморрагическая гастропатия. Язвенная болезнь желудка и/или ДПК выявлена у 8% пациентов.

Стоит отметить, что 65% исследуемых, имеющих АИГДП, в самом начале не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ.

Через 2 мес. среди лечившихся только ИПП была получена следующая эндоскопическая картина: у 19 (76%) пациентов наблюдалась слизистая оболочка ЖКТ без патологических изменений, а у остальных 6 (24%), лечившихся ИПП, оставались признаки эрозивно-язвенного процесса. Пациенты, которые до лечения имели жалобы на диспепсию, отрыжку, боли в эпигастрии, на фоне терапии только одним ИПП отмечали уменьшение данных ощущений.

В группе пациентов, которым к лечению ИПП был добавлен ребамипид, результаты показали более значительную и положительную динамику. По данным ФГДС через 2 мес. у всех больных определялась нормальная слизистая оболочка видимых отделов ЖКТ. Жалоб со стороны ЖКТ никто из пациентов этой группы после лечения не предъявлял.

Таблица 1

Динамика АИГДП и показателя ПГЕ2 в сыворотке крови у больных ХИБС в результате лечения

Показатель	ИПП (n = 25)		ИПП + ребамипид (n = 26)		Группа контроля (n = 26)	КД
	исходно	в результате лечения	исходно	в результате лечения		
Признаки АИГДП, 51 чел.	25	6	26	0	—	$p_1 = 0,045$ $p_2 = 0$
Уровень ПГЕ2, пк/мл	296,4 ± 24,03	336,2 ± 16,0	297,29 ± 27,08	392,42 ± 21,40	384,42 ± 18,60	$p_3 = 0,0012$ $p_4 = 0,06$ $p_5 = 0,0002$ $p_6 = 0,0579$

Примечание: АИГДП — аспирин-индуцированные гастродуоденопатии; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ПГЕ2 — показатель простагландина E2; КД — коэффициент достоверности; p_1 — КД в группе пациентов, получающих только ИПП; p_2 — КД в группе пациентов, получающих ИПП и ребамипид; p_3 — сравнение показателей ПГЕ2 лиц, получающих ИПП и ребамипид; p_4 — сравнение показателей ПГЕ2 группы контроля и ХИБС с АИГДП после терапии ИПП и ребамипидом; p_5 — сравнение показателей ПГЕ2 группы контроля и пациентов, получающих лишь ИПП; p_6 — сравнение показателей ПГЕ2 пациентов, получающих только ИПП.

В норме содержание ПГЕ2 в сыворотке крови, согласно используемой методике, составляло в среднем $409,0 \pm 31,0$ пг/мл. В ходе исследования определялся уровень ПГЕ2 у пациентов группы контроля. Оказалось, что у этих пациентов содержание ПГЕ2 было близким к нормальным значениям ($384,42 \pm 18,6$ пг/мл). Напротив, у больных, имеющих АИГДП, содержание ПГЕ2 было достоверно снижено относительно группы контроля ($p = 0,00029$). Через 2 мес. среди лечившихся только ИПП наблюдалось повышение уровня ПГЕ2 сыворотки крови, но статистически незначимое ($p = 0,0579$). В группе пациентов, которым к терапии ИПП был добавлен ребамипид, наблюдалось статистически значимое повышение ПГЕ2 в сыворотке крови в процессе лечения ($p = 0,0012$). Динамическую картину результатов лечения демонстрируют данные табл. 1.

Обсуждение

Данные настоящего исследования свидетельствуют, что частота АИГДП у больных ХИБС, длительно получающих терапию АСК, встречалась в 15% случаев. В ходе работы выявлено преобладание эрозивного процесса тела и антрума желудка у больных ХИБС и АИГДП. Такая закономерность соответствует литературным данным и является особенностью АИГДП и других НПВП-гастропатий в целом [15].

Также выявлено, что среди пациентов с АИГДП в 65% случаев отсутствовали жалобы со стороны ЖКТ. Ряд исследователей отмечают дисбаланс между жалобами и выраженностью эндоскопической картины: часто у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ отсутствует какая-либо симптоматика, и, напротив, у больных, предъявляющих жалобы на диспепсию и боли в эпигастрии, по данным ФЭГДС не выявляются патологические изменения слизистой оболочки. Это еще раз подтверждает сложность диагностики данного состояния. Осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений встречаются все же чаще при уже имеющемся эрозивно-язвенном процессе слизистой оболочки ЖКТ [16]. Этот факт показывает важность раннего выявления и лечения такой патологии.

По результатам исследования замечено снижение ПГЕ2 у пациентов с ХИБС, имеющих АИГДП. Последний может отражать состояние защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ.

В результате лечения АИГДП с помощью ИПП совместно с ребамипидом была получена достоверно лучшая картина, чем при использовании только ИПП. Так, по результатам ФЭГДС в группе ребамипида практически полностью нивелировались эрозивно-язвенные процессы слизистой оболочки ЖКТ у исследуемых. Вместе с тем положительное действие при добавлении ребамипида к лечению АИГДП подтверждалось повышением показателя ПГЕ2 в сыворотке крови.

У лиц с ХИБС и АИГДП, лечившихся только ИПП, также констатирована положительная динамика. Однако не у всех этих пациентов в результате лечения по данным ФЭГДС констатировано заживление эрозивно-язвенного процесса слизистой оболочки ЖКТ. Уровень ПГЕ2 имел тенденцию к восстановлению нормальных значений, но не достоверно.

Заключение

Сердечно-сосудистая смертность в России в значительной степени обусловлена ИБС. Важной стратегией лечения больных ХИБС является постоянное использование АСК. Однако при ее приеме нередко развиваются побочные эффекты, самый частый из которых — АИГДП. Такое побочное действие встречается довольно часто и в большинстве случаев является бессимптомным. Продемонстрирована возможность коррекции АИГДП при помощи препарата стимулятора выработки эндогенных простагландинов — ребамипида — в комплексном лечении с ИПП у пациентов с ХИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33.

2. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;79(5):298–302.
3. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
4. Недогода С.В. Аспирин как «золотой» стандарт профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(3):86–9. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-3-86-89>.
5. Комаров А.Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(4):65–72. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2009-5-4-65-72>.
6. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal antiinflammatory drug use. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;8:1685–93. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41833.x.
7. Минушкина А.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;77(3):173–8. doi: 10.18087/rhj.2014.3.1952.
8. Орлова А.Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):536–44. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544>.
9. Endo H., Sakai E., Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based in the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig. Liver. Dis.* 2012;44(10):833–8. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.016.
10. Miamoto M., Haruma K., Okamoto T. et al. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(2):372–7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06878.x.
11. Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patient after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;23:396–404. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283460110.
12. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007;2:148–55. doi: 10.3164/jcbs.40.148.
13. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Маев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях. *Лечебное дело*. 2016;3:50–8.
14. Abe N., Funato H., Hirata A. et al. Evaluation of gastric mucosal injury model animals of rebamipide formulation-study of therapeutic equivalence. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(4):677–684. doi: 10.1248/yakushi.15-00014.
15. Шахматова О.О., Комаров А.Л. Ацетилсалициловая кислота. Последние новости о дозах, эффективности и безопасности длительного лечения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2011;3:2–10.
16. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Classic NSAID and selective COX-1 and COX-2 inhibition in healing chronic gastric ulcers. *Microsc. Res. Tech.* 2001;53:343–53. doi: <https://doi.org/10.1002/jemt.1102>.

REFERENCES

1. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lupanov V.P. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij vestnik*. 2015;10(3):3–33. (in Russian)
2. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Acetylsalicylic acid in primary prevention of Cardiovascular diseases. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2014;79(5):298–302. doi: 10.18087/rhj.2014.5.1987.
3. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
4. Nedogoda S.V. Aspirin as a «Gold standart» in cardiovascular prevention. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2010;(3):86–9.
5. Komarov A.L. Gastroenteropathies associated with acetylsalicylic acid: how to improve safety of therapi. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009;5(4):65–72.
6. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal antiinflammatory drug use. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;8:1685–93. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41833.x.
7. Minushkina A.O. Safety problems when using acetylsalicylic acid preparations for the prevention of cardiovascular complications. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2014;77(3):173–8.
8. Orlova A.Ya. Some issues of the appointment of acetylsalicylic acid in clinical practice. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015;21(5):536–44. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544>.
9. Endo H., Sakai E., Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based in the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig. Liver. Dis.* 2012;44(10):833–8. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.016.
10. Miamoto M., Haruma K., Okamoto T. et al. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(2):372–7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06878.x.
11. Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patient after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;23:396–404. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283460110.
12. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007;2:148–55. doi: 10.3164/jcbs.40.148.
13. Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Mayev I.V. The use of rebamipide as a gastroprotective and anti-inflammatory drug for NSAIDs-gastropathies. *Lechebnoe delo*. 2016;3:50–8.
14. Abe N., Funato H., Hirata A. et al. Evaluation of gastric mucosal injury model animals of rebamipide formulation-study of therapeutic equivalence. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(4):677–684. doi: 10.1248/yakushi.15-00014.
15. Shakhmatova O.O., Komarov A.L. Acetylsalicylic acid. Latest news about doses, efficacy and safety of long-term treatment. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2011;3:2–10.
16. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Classic NSAID and selective COX-1 and COX-2 inhibition in healing chronic gastric ulcers. *Microsc. Res. Tech.* 2001;53:343–53. doi: <https://doi.org/10.1002/jemt.1102>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Симоненко В.Б.², Кнопов М.Ш.¹, Тарануха В.К.¹

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА НА СЛУЖБЕ ФРОНТУ (К 75-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ)

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) МО РФ, 107392, Москва, Россия

В решение сложных и ответственных задач, вставших перед медицинской службой Вооруженных Сил СССР в годы Великой Отечественной войны, значительный вклад внесла отечественная медицинская наука. Формы организации научной деятельности ученых в интересах фронта были различны. Прежде всего необходимо отметить объединение усилий ученых-медиков страны в работе ученых медицинских советов при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии и начальнике Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота, а также Ученого медицинского и Госпитального советов Наркомздрава СССР. На пленумах этих авторитетных научных органов рассматривались наиболее важные проблемы лечебно-эвакуационного, санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения, обсуждались новые методы лечения раненых, итоги деятельности медицинской службы за тот или иной период войны, ее новые задачи и др. Сосредоточив в своих составах ведущих ученых — представителей всех основных отраслей здравоохранения, — советы своей деятельностью способствовали разработке, апробации и внедрению в практику новейших достижений медицинской науки.

Ключевые слова: медицинская наука; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Медицинская наука на службе фронту (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне). *Клиническая медицина*. 2020;98(3):236–240.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-236-240>

Для корреспонденции: Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН; e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Сymonenko V.B.², Knopov M.Sh.¹, Taranukha V.K.¹

MEDICAL SCIENCE IN THE SERVICE OF FRONT (TO THE 75th ANNIVERSARY OF THE VICTORY IN THE GREAT PATRIOTIC WAR)

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russia

²Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 107392, Moscow, Russia

Russian medical science has made a significant contribution to solving complicated and important problems that faced with medical service of the Armed Forces of the USSR during the Great Patriotic War. The forms of organizing the scientific activities of scientists in the interests of the front were different. First of all, the following should be noted. This is the unification of the efforts of medical scientists of the country in the work of the Academic Medical Councils under the Chief of the Main Military Sanitary Directorate of the Red Army and the Chief of the Medical-Sanitary Directorate of the Navy, as well as the Scientific Medical and Hospital Councils of the USSR People's Commissariat of Health. The plenary meetings of these authoritative scientific bodies dealt with the most important problems of medical evacuation, sanitary and hygienic and antiepidemic support, discussed new methods for treating the wounded, the results of the medical service's activities during this or that period of the war, its new tasks, etc. Focusing on the leading scientists Representatives of all major healthcare sectors, the councils had been contributing to the development, testing and implementation of the latest achievements in medical science in practice.

Key words: medical science; The Great Patriotic War.

For citation: Symonenko V.B., Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Medical science in the service of front (to the 75th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):236–240.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-236-240>

For correspondence: Vladimir B. Symonenko — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS; e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.12.19
Accepted 22.12.19

Время неумолимо и быстротечно. Более 75 лет отделяют нас от того победного дня, когда на измученную войной землю легла тишина. Но чем дальше отходят

в историю годы войны, тем полнее и ярче проявляется величие героического подвига народов нашей страны. На всех этапах длительной кровопролитной войны

наши народы героически сражались на фронте, самоотверженно трудились в тылу, шли на огромные лишения и жертвы, отдавая все во имя грядущей Победы. По уточненным данным из 50 миллионов жертв Второй мировой войны на долю СССР пришлось около 27 миллионов человек. Среди них миллионы мирных жителей, истребленных на оккупированной врагом территории, замученных фашистами в лагерях смерти, угнанных в рабство и загубленных на каторжных работах.

В решение сложных и ответственных задач, вставших перед медицинской службой Вооруженных Сил СССР в годы Великой Отечественной войны, значительный вклад внесла отечественная медицинская наука. Весьма примечательно, что среди личного состава медицинской службы насчитывалось 4 академика, 22 заслуженных деятеля науки, 275 профессоров, 308 докторов медицинских наук, 558 доцентов, около 2000 кандидатов медицинских наук, причем большая часть их работала непосредственно в действующей армии — в полевых медицинских частях и учреждениях.

Формы организации научной деятельности ученых в интересах фронта были различны. Прежде всего, необходимо отметить объединение усилий ученых-медиков страны в работе ученых медицинских советов при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии и начальнике Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота, а также Ученого медицинского и Госпитального советов Наркомздрава СССР. На пленумах этих авторитетных научных органов рассматривались наиболее важные проблемы лечебно-эвакуационного, санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения, обсуждались новые методы лечения раненых, итоги деятельности медицинской службы за тот или иной период войны, ее новые задачи и др. Деятельность упомянутых советов не ограничивалась только созывом и проведением пленумов. Активная работа в различных областях медицины велась также и в соответствующих секциях этих советов. Сосредоточив в своих составах ведущих ученых — представителей всех основных отраслей здравоохранения, — советы своей деятельностью способствовали разработке, апробации и внедрению в практику новейших достижений медицинской науки.

Среди научных работ того времени прежде всего следует назвать исследования, относящиеся к патологии раны и способам ее лечения (И.В. Давыдовский, С.С. Гирголав, Ю.Ю. Джанелидзе, И.Г. Руфанов, В.Н. Шамов, С.И. Банайтис и др.), к методам диагностики боевых повреждений и рентгенодиагностики их последствий (Г.А. Зедгенидзе, С.А. Рейнберг, М.И. Неменов). Н.Н. Бурденко, А.А. Вишневскому и В.И. Попову принадлежит заслуга в разработке эффективных противошоковых мероприятий, которые использовались в условиях боевой обстановки. Изучением патогенеза шока занимались Э.А. Асратян, И.Р. Петров и другие ученые. Широко исследовались вопросы витаминной недостаточности, гипертонии, пневмоний

у раненых (Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников, Н.С. Молчанов) и других патологических состояний. Большое значение имели труды, посвященные диагностике, клинике и лечению инфекционных болезней (С.В. Висковский, Е.Н. Павловский, Г.П. Руднев, Л.А. Зильбер, А.А. Смоляков и др.).

Без преувеличения можно сказать, что в течение всей войны осуществлялась непрерывная учеба врачей, в которой значительная роль принадлежала институту главных медицинских специалистов фронтов и армий (главные хирурги и главные терапевты фронтов, армейские хирурги и терапевты). Они не только консультировали, но и обучали, организовывали оказание медицинской помощи раненым и больным в различных условиях боевой обстановки. Более того, главные медицинские специалисты даже на фронте находили время и силы сочетать свою организаторскую и практическую деятельность с серьезной научной работой. Несмотря на огромную загруженность практической работой, они руководили научными исследованиями своих подчиненных врачей. Под их руководством в годы войны военные врачи выполнили целый ряд диссертаций, монографий и публикаций.

Особенно плодотворными научные исследования были на фронтах, где хирурги работали в тесном сотрудничестве с терапевтами и врачами других специальностей: Ленинградском (главный хирург П.А. Куприянов, главный терапевт Э.М. Гельштейн), Волховском (главный хирург А.А. Вишневский, главный терапевт Н.С. Молчанов), 1-м Украинском (главный хирург М.Н. Ахутин, главный терапевт В.Х. Василенко). Научно-практическая работа врачей, в том числе хирургов, терапевтов, неврологов, инфекционистов, дерматовенерологов, обобщалась на фронтовых и армейских научных конференциях. Многие доклады или их тезисы издавались отдельными сборниками и становились доступными для личного состава медицинской службы частей и соединений. По данным Военно-медицинского музея Министерства обороны Российской Федерации, за время войны в каждой армии было проведено 7–8 научных конференций, на фронтах — по 3–4.

Научная работа, проводившаяся врачами в годы войны, имела выраженную практическую направленность. В связи с этим видный отечественный ученый, профессор Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Т.Я. Арьев писал: «Отнюдь не частным, а служебным делом хирурга специализированного госпиталя является, например, обобщение находящегося в его распоряжении материала по нескольким сотням раненых в грудь. От такой научной работы зависит уровень всей хирургической практики фронта» [1].

Результаты исследовательских работ военных медиков широко обсуждались на различных медицинских конференциях и совещаниях. Сотни научных работ, в которых анализировался, обобщался и пропагандировался опыт организации медицинской помощи раненым и больным, были подготовлены к публикации.

Так, например, в 1943 г. начальник военно-санитарного управления Северо-Западного фронта генерал-майор медицинской службы М.А. Шамашкин просил военный совет фронта оказать содействие в издании тремя сборниками 200 научных работ по материалам хирургических конференций [2]. Необходимо отметить, что за годы войны было проведено большое число научных конференций. Только на Западном (впоследствии 3-м Белорусском) фронте состоялось 4563 различных научных мероприятия [3].

В действующей армии, в управлениях эвакуационных пунктов, в военных округах и Наркомздраве по материалам конференций издавались сборники статей. В журналах и сборниках трудов за 1941–1945 гг. опубликовано свыше 15 000 работ по различным вопросам военной медицины, в том числе около 8000 работ по военно-полевой хирургии и более 800 по организации и тактике медицинской службы [4].

На некоторых фронтах (Северо-Западном, Калининском, 1-м Прибалтийском и др.) создавались нештатные ученые медицинские советы при начальниках военно-санитарных управлений фронтов. Они рассматривали результаты научных работ врачей и рационализаторские предложения, принимали решения об их внедрении в практику. Так, например, на Калининском фронте был предложен и изготовлен термоиндикатор для дезкамер. Ученый медицинский совет, изучив это предложение, рекомендовал СЭЛ-14 «изготовить термоиндикатор в количестве, достаточном для армий и фронта».

Для изучения наиболее важных медицинских проблем военного времени создавались специальные научные бригады, работавшие на ряде фронтов. Так, в 1942 г. была создана специальная фронтовая группа с целью всестороннего изучения травматического шока (бригада М.Н. Ахутина), в которую входил ряд специалистов: хирурги, терапевты, неврологи, биохимики, физиологи, патологоанатомы. Результатом работы этой группы явилась солидная монография «Труды группы № 1 по изучению шока», изданная в 1945 г. в Праге. Это обстоятельное руководство, в котором собраны наиболее полные материалы по клинике, патогенезу и лечению травматического шока за период Великой Отечественной войны. В это же время работала и специальная фронтовая группа по изучению огнестрельных переломов бедра (бригада С.С. Юдина), результаты исследований которой нашли свое отражение в практике хирургической работы на этапах медицинской эвакуации в ходе третьего этапа войны.

Всего за годы войны было выпущено более 400 сборников научных трудов. Они издавались как в действующей армии, так и во многих тыловых районах страны. В их издании принимали участие различные медицинские учреждения вплоть до отдельных крупных госпиталей. Чаще всего это были издания, выпущенные военно-санитарными управлениями фронтов, санитарными отделами армий, управлениями эвакуационных пунктов. Некоторые из этих сборников научных трудов

издавались систематически. Такими периодическими изданиями были, например, сборники «Военная медицина на Западном (позже 3-м Белорусском фронте)», «Труды лечебных учреждений 4-го Украинского фронта», «Труды лечебных учреждений фронтового эвакуационного пункта № 50», «Сборники материалов и статей», издававшиеся на Ленинградском фронте. Сборники трудов медиков Волховского фронта, издавались в 1942, 1944 и 1945 гг. В 1941 г. были изданы труды Кронштадтского военно-морского госпиталя, в 1943 г. — сборник «Военная медицина в условиях обороны Одессы и Севастополя», в 1944 г. — сборник «Опыт работы врачей Северо-Западного фронта». В период войны было издано 4 сборника трудов терапевтов Военно-Морского Флота. С 1944 г. Главное военно-санитарное управление Красной Армии начало выпускать сборники научно-практических работ по обобщению опыта войны под названием «Военная медицина в Великую Отечественную войну». За время войны было издано два выпуска.

Результаты наиболее важных научных работ оформлялись в виде указаний, инструкций, наставлений или других документов и печатались в журналах, главным образом в «Военно-медицинском журнале», который назывался до 1944 г. «Военно-санитарное дело». Так уже в №11 этого журнала за 1941 г. были введены новые разделы: «Обмен опытом», «Консультации», «В Главном военно-санитарном управлении Красной Армии». В последнем упомянутом разделе помещалась информация об утвержденных инструкциях, изданных руководящих и методических документах, книгах и брошюрах. В 1941 г. было выпущено в свет 60 книг и брошюр, 79 — подготовлено к печати, в 1942 г. было издано 98 различных пособий. За весь же период войны было выпущено около 200 разного рода наставлений, инструкций и указаний.

Свидетельством большого значения, которое командование медицинской службы придавало научным разработкам военных врачей, явилось распоряжение начальника Главного военно-санитарного управления Красной Армии, вышедшее в разгар Сталинградской битвы в ноябре 1942 г., о создании Военно-медицинского музея «как центрального научно-учебного заведения, в котором концентрируются все материалы, характеризующие военно-медицинскую службу Красной Армии в период Великой Отечественной войны» [5].

29 ноября 1943 г. была издана директива об обобщении опыта работы медицинской службы, в которой отмечалось, что изучение и осмысление богатейшего опыта военной медицины в Великой Отечественной войне должны быть в центре внимания военно-медицинских начальников всех степеней и главных медицинских специалистов фронтов и военных округов [6]. Это позволило в дальнейшем сосредоточить в Военно-медицинском музее более 50 миллионов документов на раненых и больных, учетных и отчетных материалов частей и учреждений медицинской службы за годы войны.

Огромная роль в решении научных задач и обобщении опыта медицинского обеспечения боевых действий войск принадлежала Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. С началом войны научная деятельность всех ее кафедр и клиник была всецело связана с задачами медицинского обеспечения войск. Ученые академии разработали множество инструкций и указаний по различным вопросам военной медицины, что в большой степени способствовало совершенствованию системы медицинского обеспечения войск на основе единой военно-полевой медицинской доктрины. Они настойчиво работали над изысканием эффективных методов борьбы с шоком, восполнения кровопотери, обезболивания, преодоления раневых осложнений, восстановительной хирургии, искали пути совершенствования противозидемического обеспечения войск, разрабатывали наиболее действенные в условиях фронта способы лечения, которые способствовали бы скорейшему возвращению в строй раненых и больных. Питомцы академии вынесли на своих плечах основную тяжесть руководства медицинским обеспечением наших войск в годы минувшей войны. Среди начальников медицинской службы фронтов и их заместителей воспитанники и сотрудники академии составляли 71%, среди начальников медицинской службы армий — 61,2%, главных хирургов фронтов — 60%, главных токсикологов — 55%. В их числе были начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии Е.И. Смирнов и начальник Медико-санитарного управления Военно-Морского флота Ф.Ф. Андреев, заместители начальника ГВСУ П.М. Журавлев, Н.И. Завалишин, Л.Г. Ратгауз; главные специалисты медицинской службы Вооруженных Сил и их заместители П.А. Алисов, Т.Е. Болдырев, А.А. Васильев, С.С. Гирголав, П.И. Егоров, И.Ф. Жордания, Ф.Г. Кротков, Г.Г. Куликовский, В.Н. Шапов и др.; начальники медицинской службы фронтов и флотов А.Я. Барабанов, А.И. Бурназян, К.М. Жуков, А.М. Зотов, И.А. Ключев, С.А. Семка, П.Г. Столыпин, Н.П. Устинов; главные хирурги фронтов и флотов М.Н. Ахутин, С.И. Банайтис, Н.Н. Еланский, И.Д. Житнюк, М.С. Лисицын, В.И. Попов и многие другие.

Всю научную деятельность военных медиков в годы войны направлял Ученый медицинский совет (УМС) при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии, который был учрежден Приказом Наркома обороны СССР № 231 от 26 июля 1940 г. В его состав входили видные ученые и организаторы военного и гражданского здравоохранения: Н.Н. Аничков, М.Н. Ахутин, Н.Н. Бурденко, Т.Е. Болдырев, Н.И. Гращенков, С.С. Гирголав, В.И. Воячек, Н.Н. Еланский, Ф.Г. Кротков, П.А. Куприянов, Я.Л. Окуневский, Е.Н. Павловский, Е.И. Смирнов, А.Д. Сперанский, В.Н. Шапов и др. При Ученом медицинском совете было создано семь секций: организационно-тактическая, хирургическая, терапевтическая, санитарно-эпидемиологическая, санитарно-химической защиты

и токсикологии, медицинского снабжения и фармации, авиационной медицины.

За годы войны было проведено четыре пленума Ученого медицинского совета, несколько раз собирались на заседания секции УМС. 27–28 июня 1941 г. состоялся 4-й пленум, который рассмотрел и одобрил указания по военно-полевой хирургии и рекомендации по профилактическому и лечебному применению стрептоцида и сульфидина при огнестрельных ранениях. С 26 по 28 февраля 1942 г. проходил 5-й пленум УМС, на котором были подведены итоги работы медицинской службы за 7 месяцев войны. Основное внимание уделялось лечебно-эвакуационному обеспечению действующей армии. Детально обсуждались вопросы первичной хирургической обработки ран, переливания крови, транспортной иммобилизации, сортировки раненых, диагностики и лечения анаэробных инфекций, отморожений, а также организационные проблемы военно-полевой хирургии. Было подчеркнуто, что оказание специализированной медицинской помощи пострадавшим является системой, без реализации которой не могут быть в полной мере решены задачи медицинской службы. Большое место в работе пленума занимали вопросы оказания терапевтической помощи.

Ряд актуальных проблем был рассмотрен на 6-м пленуме УМС, состоявшемся 26–30 августа 1942 г. С докладами по различным вопросам выступили Е.И. Смирнов («Итоги годовой работы и дальнейшие задачи санитарной службы Красной Армии в Великую Отечественную войну»), Н.Н. Бурденко, А.А. Вишневский, Л.С. Штерн и др. («Шок и его лечение»), А.Д. Сперанский, Е.К. Сепп, В.В. Гориневская и др. («Диагностика и лечение ранений периферической нервной системы»), Р.Ф. Богданов, Д.И. Бахрах и др. («Лечение ранений кисти и пальцев»), С.С. Юдин («Лечение огнестрельных переломов»), П.А. Куприянов, Э.М. Гельштейн, Н.С. Молчанов и др. («Нарушения общего питания и авитаминозы»).

На 7-м пленуме УМС (26–30 апреля 1943 г.) в основном обсуждались вопросы восстановительной хирургии, диагностики и лечения ранений суставов, нефритов военного времени, пневмоний у раненых. Выступающие (Е.И. Смирнов, Н.Н. Бурденко, С.С. Гирголав, В.И. Воячек, В.С. Левит, М.Н. Ахутин, А.А. Вишневский, П.А. Куприянов, М.С. Вовси, Н.С. Молчанов и другие) подчеркивали, что одной из актуальнейших проблем в длительной войне является пополнение армии людскими ресурсами. Весьма своевременным представлялось обсуждение мероприятий, направленных на сокращение сроков лечения раненых и увеличение числа возвращающихся в строй. В связи с этим становится понятным то большое значение, которое придавалось отработке единых принципов восстановительной хирургии.

Научные достижения военных медиков в области диагностики, лечения боевых поражений и профилактики заболеваний были высоко оценены правительством страны. В 1942–1943 гг. десяти наиболее выда-

ющимся работам присуждена Государственная премия СССР. Высокого звания лауреата Государственной премии были удостоены 17 ученых, среди них Н.Н. Аничков, С.С. Гирголав, Ю.В. Другов, А.Н. Максименков, А.И. Чалисов, С.С. Юдин. За выдающиеся научные заслуги и самоотверженную плодотворную работу по организации помощи раненым и больным звание Героя Социалистического Труда присвоено Н.Н. Бурденко, Л.А. Орбели, Ю.Ю. Джанелидзе.

26 марта 1946 г. Совет Министров СССР принял постановление «О научной разработке и обобщении опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Этим документом на Министерство здравоохранения СССР и Главное военно-медицинское управление Вооруженных Сил СССР возлагалась обязанность организовать научную разработку материалов, отражающих опыт советских врачей, полученный за годы войны. В основу исследований был положен анализ архивных документов Военно-медицинского музея. Большая научная работа в 1957 г. завершилась изданием уникального 35-томного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», не имеющего аналогов в мировой литературе.

В рамках одной публикации невозможно подробно осветить масштабную научно-исследовательскую работу врачей в годы минувшей войны. Однако, подводя итог характеристике научных изысканий медиков

в этот период, следует подчеркнуть, что осмысление опыта Великой Отечественной войны оказало чрезвычайно благотворное влияние на дальнейшее развитие медицинской науки в нашей стране и военно-медицинской службы в целом.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Арьев Т.Я. Некоторые вопросы работы хирурга в войсковом, армейском и фронтовом районах. *Военно-санитарное дело*. 1942;7:27–38.
2. *Архив Военно-медицинского музея Министерства обороны Российской Федерации* (Архив ВММ МО РФ). 27;55953(2):44.
3. *Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.* М.: Медицина. 1977; 553.
4. *Библиографический указатель литературы по военной медицине за годы Великой Отечественной войны (1941–1945)*. М.; 1950.
5. *Военно-санитарное дело*. 1943;8–9:55.
6. *Архив ВММ МО РФ*. 1;42883 (3):13.

REFERENCES

1. Arev T.Y. Some questions of the surgeon's work in the military, army and front-line areas. *Voенno-sanitarnoe delo*. 1942;7:27–38. (in Russian)
2. *Archive of the Military medical Museum of the Ministry of defense of the Russian Federation*. 27; 55953 (2): 44. (in Russian)
3. *Health care during the great Patriotic war 1941–1945*. Moscow., Meditsina 1977;553. (in Russian)
4. *Bibliographic index of literature on military medicine during the great Patriotic war (1941–1945)*. М.; 1950. (in Russian)
5. *Voенno-sanitarnoe delo*. 1943;8–9:55. (in Russian)
6. *Archive of the VMM of the Ministry of defense of the Russian Federation*. 1;42883(3):13. (in Russian)

Поступила 15.12.19
Принята в печать 22.12.19