

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 1(31)
2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ
ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА
- СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ
ФАРМАЦИИ

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

FSAEI HE I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL
UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIA
(SECHENOVSKIY UNIVERSITY)

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

В.Н. Николенко

Ответственный секретарь

Е.В. Кочурова

Редакционная коллегия

Н.И. Брико (Москва, Россия); Н.А. Геппе (Москва, Россия); С.В. Грачев (Москва, Россия); В.Т. Ивашкин (Москва, Россия); А.И. Ищенко (Москва, Россия); В.Р. Кучма (Москва, Россия); П.Ф. Литвицкий (Москва, Россия); В.И. Подзолков (Москва, Россия); В.П. Сергиев (Москва, Россия); В.П. Фисенко (Москва, Россия); А.Ф. Черноусов (Москва, Россия); В.И. Чиссов (Москва, Россия)

Редакционный совет

О.И. Адмакин (Москва, Россия); Е.И. Алексеева (Москва, Россия); Ю.Г. Аляев (Москва, Россия); А.А. Баранов (Москва, Россия); Г. Барбагли (Ареццо, Италия); Ю.Н. Беленков (Москва, Россия); Л.А. Бокерия (Москва, Россия); А.И. Вялков (Москва, Россия); С.В. Готье (Москва, Россия); И.И. Дедов (Москва, Россия); А.А. Замятнин (Москва, Россия); М.А. Кинкулькина (Москва, Россия); И.И. Краснюк ст. (Москва, Россия); И.И. Краснюк мл. (Москва, Россия); Т.М. Литвинова (Москва, Россия); Е.Н. Морозов (Москва, Россия); Н.А. Мухин (Москва, Россия); Д.А. Напалков (Москва, Россия); Ю.В. Несвижский (Москва, Россия); Г.Г. Онищенко (Москва, Россия); В.И. Покровский (Москва, Россия); А.В. Решетников (Москва, Россия); В.А. Решетников (Москва, Россия); Р. Риенмюллер (Грац, Австрия); Х.Э. Санер (Берн, Швейцария); А.А. Свистунов (Москва, Россия); А.Н. Стрижаков (Москва, Россия); Г.Т. Сухих (Москва, Россия); А.Л. Сыркин (Москва, Россия); Й.-М. Танген (Осло, Норвегия); С.К. Терновой (Москва, Россия); В.В. Фомин (Москва, Россия); И.М. Чиж (Москва, Россия); С.Б. Шевченко (Москва, Россия); Е.В. Ших (Москва, Россия); Б. Эдвин (Осло, Норвегия); Б. Ян (Харбин, Китай); Н.Н. Яхно (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief

V.N. Nikolenko

Executive Secretary

E.V. Kochurova

Editorial Collegium

N.I. Briko (Moscow, Russia); N.A. Geppe (Moscow, Russia); S.V. Grachev (Moscow, Russia); V.T. Ivashkin (Moscow, Russia); A.I. Ishenko (Moscow, Russia); V.R. Kuchma (Moscow, Russia); P.F. Litvitskiy (Moscow, Russia); V.I. Podzolov (Moscow, Russia); V.P. Sergiev (Moscow, Russia); V.P. Fisenko (Moscow, Russia); A.F. Chernousov (Moscow, Russia); V.I. Chissov (Moscow, Russia)

Editorial Board

O.I. Admakin (Moscow, Russia); E.I. Alekseeva (Moscow, Russia); Yu.G. Alyaev (Moscow, Russia); A.A. Baranov (Moscow, Russia); G. Barbagli (Arezzo, Italy); Yu.N. Belenkov (Moscow, Russia); L.A. Bokeriya (Moscow, Russia); A.I. Vyalkov (Moscow, Russia); S.V. Gotje (Moscow, Russia); I.I. Dedov (Moscow, Russia); A.A. Zamyatnin (Moscow, Russia); M.A. Kinkulkina (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk Jr. (Moscow, Russia); T.M. Litvinova (Moscow, Russia); E.N. Morozov (Moscow, Russia); N.A. Mukhin (Moscow, Russia); D.A. Napalkov (Moscow, Russia); Yu.V. Nesvizhsky (Moscow, Russia); G.G. Onishchenko (Moscow, Russia); V.I. Pokrovsky (Moscow, Russia); A.V. Reshetnikov (Moscow, Russia); V.A. Reshetnikov (Moscow, Russia); R. Rienmuller (Graz, Austria); H.E. Saner (Bern, Switzerland); A.A. Svistunov (Moscow, Russia); A.N. Strizhakov (Moscow, Russia); G.T. Sukhikh (Moscow, Russia); A.L. Syркин (Moscow, Russia); J.-M. Tangen (Oslo, Norway); S.K. Ternovoi (Moscow, Russia); V.V. Fomin (Moscow, Russia); I.M. Chizh (Moscow, Russia); S.B. Shevchenko (Moscow, Russia); E.V. Shih (Moscow, Russia); B. Edwin (Oslo, Norway); B. Yan (Harbin, China); N.N. Yakhno (Moscow, Russia)

Издаётся с 2010 г. Выходит 4 раза в год. Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК и библиографическую базу данных РИНЦ. Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71736 от 30 ноября 2017 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Почтовый адрес редакции: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10, Кафедра анатомии человека. Телефон редакции: +7(495) 629-76-57, +7(917) 432-32-22;

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующий редакцией: **К.В. Булыгин**

Редактор: **Т.Е. Федосова**

Корректор: **И.Ф. Козлова**

Переводчик: **З.М. Тарасова**

Верстка: **К.И. Двинина**

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательском доме «Практическая медицина»:

<http://www.medprint.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*А.И. Глухов, З.А. Хучуа, Г.К. Грызунова,
Д.В. Астахов, М.И. Данилевский*

ИНТЕРАКТОМИКА В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЕ

4

Т.С. Жарикова, В.Е. Милуков, В.Н. Николенко
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ
ДЛИНЫ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
У ЛЮДЕЙ ВТОРОГО ПЕРИОДА
ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

16

Ю.И. Пиголкин, М.А. Шилова, И.В. Глоба
СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА
ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ЛИЦ МОЛОДОГО
ВОЗРАСТА ПРИ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

19

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин
ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ:
ОТ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ И ЭКЗОГЕННЫХ
СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА —
К НОВЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ
ПОДХОДАМ

28

С.Р. Гутова, А.В. Фендрикова, М.В. Скибицкая
ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

34

*Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин,
Л.М. Михалева, Е.В. Тихомирова*

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВНУТРИПРОСВЕТНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ИСТОЧНИКОМ

40

О.И. Лобач, Н.В. Лапина
АСПЕКТЫ ВЫБОРА МЕТОДИКИ
РЕСТАВРАЦИИ ВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ
ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ В СОВРЕМЕННЫХ
УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

48

FUNDAMENTAL MEDICINE

*A.I. Glukhov, Z.A. Khuchua, G.K. Grizunova,
D.V. Astakhov, M.I. Danilevskiy*

INTERACTOMICS IN TRANSLATIONAL
MEDICINE

T.S. Zharikova, V.E. Milyukov, V.N. Nikolenko
THE PATTERNS OF CHANGE
IN LENGTH OF THE CORONARY ARTERIES
IN HUMANS IN THE SECOND PERIOD
OF MATURE AGE AND IN EARLY OLD AGE

Yu.I. Pigolkin, M.A. Shilova, I.V. Globa
FORENSIC EVALUATION OF SUDDEN
DEATH AMONG YOUNG PEOPLE
WITH DISPLASIA OF CONNECTING
TISSUE

CLINICAL MEDICINE

K.A. Aitbaev, I.T. Murkamilov, V.V. Fomin
TREATMENT OF RENAL ANEMIA: FROM BLOOD
TRANSFUSIONS AND EXOGENOUS STIMULANTS
OF ERYTHROPOIESIS TO NEW PHYSIOLOGICAL
APPROACHES

S.R. Gutova, A.V. Fendrikova, M.V. Skibitskaya
PECULIARITIES OF DIURNAL BLOOD PRESSURE
PROFILE IN PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION, PREDIABETES AND TYPE 2
DIABETES

*E.V. Ivanova, E.D. Fedorov, O.I. Yudin,
L.M. Mikhaleva, E.V. Tikhomirova*

DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF INTRALUMINAL GASTROINTESTINAL
BLEEDING WITH UNKNOWN SOURCE

O.I. Lobach, N.V. Lapina
ASPECTS OF SELECTING THE METHOD
OF RESTORATION OF THE VITAL FRONTAL GROUP
TEETH IN MODERN CONDITIONS (LITERATURE
REVIEW)

*Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, В.Ю. Косырев,
О.В. Чистякова, Н.Е. Кудашкин, О.Н. Соловьева,
Сяодун Дин*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАЗОВ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
В ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

54

ФАРМАЦИЯ

Е.А. Булгакова, Ю.Н. Карпенко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ КОН-1
В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ С МИНИМАЛЬНОЙ
ПРОБОПОДГОТОВКОЙ: РАЗРАБОТКА
И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ,
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ

60

Г.Н. Гильдеева, В.И. Юрков

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ
GMP-ИНСПЕКЦИЙ В РОССИИ

66

*Yu.I. Patyutko, D.V. Podluzhny, V.Yu. Kosyrev,
O.V. Chistyakova, N.E. Kudashkin, O.N. Solovyeva,
Xiaodong Ding*

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT
OF HEPATIC METASTASES
FROM NEUROENDOCRINE TUMORS
(LITERATURE REVIEW)

PHARMACY

E.A. Bulgakova, Yu.N. Karpenko

DETERMINATION OF A BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUND OF KON-1 IN BLOOD PLASMA
BY METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY WITH MINIMUM SAMPLE
PRETREATMENT PROCEDURE: DEVELOPMENT
AND VALIDATION OF THE METHOD, USE IN PRE-
CLINICAL PHARMACOKINETIC RESEARCHES

G.N. Gildeeva, V.I. Yurkov

SOME ASPECTS OF CONDUCTING
GMP INSPECTIONS IN RUSSIA

УДК 004.942; 001.5; 577.1; 577.2; 616.03

А.И. Глухов

д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); профессор биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

З.А. Хучуа

канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ассоциированный профессор Детского медицинского исследовательского центра, г. Цинциннати, Огайо, США

Г.К. Грызунова

канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Д.В. Астахов

канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

М.И. Данилевский

канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

A.I. Glukhov

PhD, DSci, Prof., Head of the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Prof. of Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University

Z.A. Khuchua

PhD, Associate Prof., Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Associate Prof., Cincinnati Children's Hospital and Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA

G.K. Grizunova

PhD, Associate Prof., Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

D.V. Astakhov

PhD, Associate Prof., Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

M.I. Danilevskiy

PhD, Associate Prof., Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ИНТЕРАКТОМИКА В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ INTERACTOMICS IN TRANSLATIONAL MEDICINE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Глухов Александр Иванович, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); профессор биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4
Тел.: +7 (985) 295-70-05
E-mail: glukhov.ai@lmsmu.ru
Статья поступила в редакцию: 28.11.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Glukhov Alexander, PhD, DSci, Prof., Head of the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Prof. of Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University
Address: 2–4, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119991, Russia
Tel.: +7 (985) 295-70-05
E-mail: glukhov.ai@lmsmu.ru
Article received: November 28, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

В статье обозначено место интерактомики в трансляционной медицине. Описаны подходы и методы, используемые для обнаружения межбелковых взаимодействий и построения интерактомонов. Приведены примеры электронных баз данных, работающих с интерактомами, а также примеры консорциумов таких баз. Рассмотрены

Abstract

The article describes the place of interactomics in translational medicine. The approaches and methods used for the detection of protein-protein interactions and the construction of interactomes are described. Examples of electronic databases that work with interactomes are given, as well as examples of consortia of such databases. Examples of the use of interactomes for developing

примеры использования интерактонов для разработки новых подходов и методов лечения таких заболеваний, как рак, диабет, шизофрения. Обозначены основные трудности, возникающие при построении интерактонов, и перспективы развития интерактомики.

Ключевые слова: биоинформатика, интерактомика, трансляционная медицина.

new approaches and methods of treatment of such diseases as cancer, diabetes, schizophrenia are considered. The main difficulties encountered in the construction of interactomes, and the prospects for the development of interactomics are outlined.

Keywords: bioinformatics, interactomics, translational medicine.

Трансляционная медицина — это междисциплинарная область знаний, основной задачей которой является объединение активов фундаментальной биомедицинской науки с клинической медициной для совершенствования лечения и реабилитации пациентов, а также профилактики и диагностики заболеваний [1].

Научные прорывы, в том числе в геномике, биологии стволовых клеток и молекулярной биологии, за последние полвека обеспечили беспрецедентный доступ к информации, позволяющей повысить качество и продолжительность жизни человека. Трансляция, т. е. перевод этой информации, в знания, которые будут оказывать влияние на клиническую практику и в конечном счете на здоровье человека, потребует трансляционных исследований с участием людей.

Трансляционное исследование делится на пять отдельных фаз (T0–T4), известных как T-фазы, и включает в себя внедрение знаний, полученных из фундаментальной науки, в здравоохранение и профилактику заболеваний (рис. 1).

Первая фаза (T0) представляет собой основной этап фундаментальных исследований [2]. Лабораторные исследования, накопленные знания и научные открытия на фазе T0 являются базисом для проведения доклинических исследований и для подготовки клинических испытаний на людях на стадиях T1 и T2. Фазы T3 и T4 включают в себя перевод исследований клинических испытаний к усовершенствованию медицинской практики. Однако для того, чтобы трансляционное исследование действительно достигло этой конечной цели, оно должно иметь обратную связь с фундаментальной наукой (рис. 2).

Таким образом, с одной стороны, трансляция фундаментальных знаний в новые методы лечения и понимание механизмов болезней требуют проведения клинических испытаний, которые в конечном итоге помогут генерировать новые идеи, с другой стороны, клинические наблюдения за проявлениями болезни и результатами лечения должны, в свою очередь, эффективно доводиться до сведения ученых-исследователей, тем самым обеспечивая стимул для дальнейших фундаментальных исследований (см. рис. 1). Эта двойная направленность лежит в основе концепции «из лаборатории к больничной койке и обратно в лабораторию» (lab bench to the bedside and back to the bench). Следовательно, исследования в области трансляционной медицины несомненно увеличат потребность в финансировании как фундаментальной науки, так и клинических исследований.

Рынок глобальной трансляционной регенеративной медицины в 2016 г. оценивался в 5,8 млрд долларов США. Прогнозируется, что этот рынок увеличится до 14,5 млрд долларов США в 2021 г. [3].

Важным стимулирующим шагом для преодоления трансляционных барьеров является развитие трансдисциплинарного подхода с целью интеграции фундаментальных исследований в клиническую практику, чему способствует применение методов компьютерной обработки биомедицинских данных, т. е. биоинформатики.

Омиксы (omics) представляют собой данные, полученные в результате исследований с использованием высокопроизводительных технологий (секвенирование нового поколения, микро-

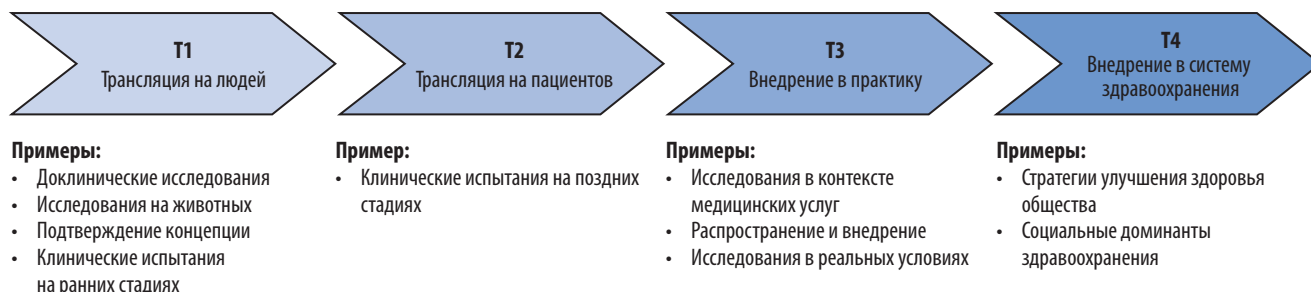


РИС. 1. Четыре фазы трансляционного процесса (схема, предложенная Институтом клинической и трансляционной медицины Калифорнийского университета в г. Лос-Анжелесе (США), <https://ctsi.ucla.edu/about/pages/featured>). Фаза T0 не указана.

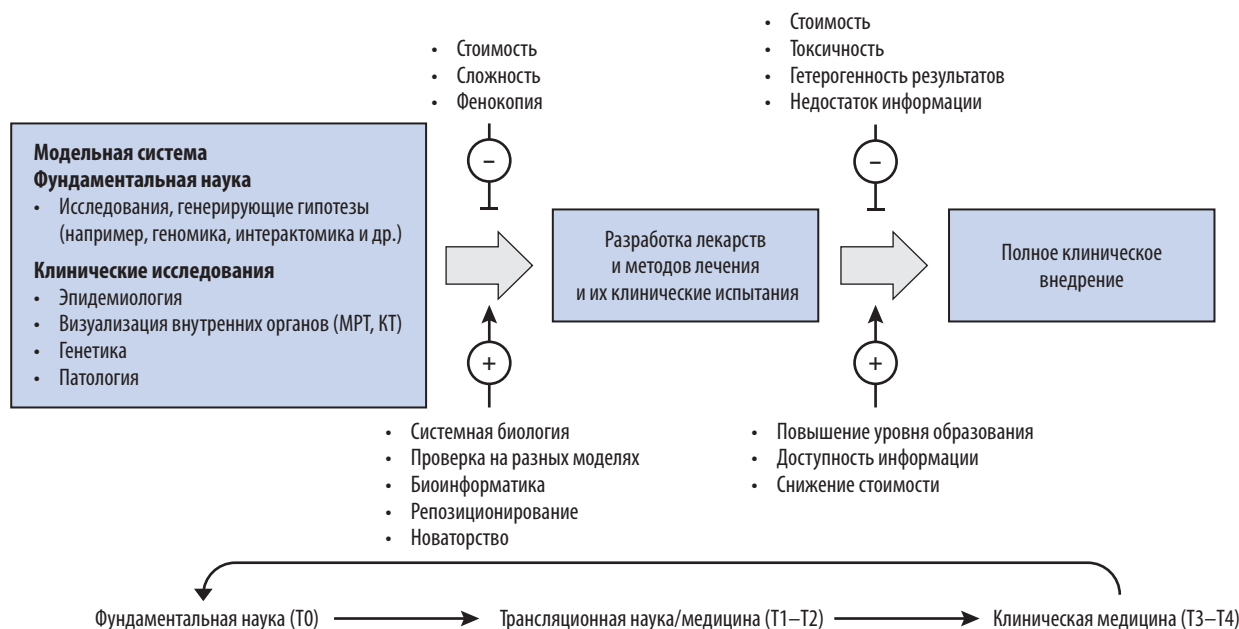


РИС. 2. Взаимодействие участников процесса трансляции фундаментальных знаний в клиническую медицину. Схема иллюстрирует поток информации и открытий от фундаментальной науки (слева) через трансляционную науку и медицину (в середине) до окончательного внедрения в клиническую практику (справа). Вертикальные линии отображают препятствующие (−) и стимулирующие (+) факторы, влияющие на трансляционный процесс. (Цит. по [2], с изм.)

пы, протеомика, tandemная масс-спектрометрия) на уровнях геномов, транскриптомов, протеомов, метаболомов, интерактомов и эпигеномов. Такие массивы данных можно обрабатывать только с использованием биоинформатических методов. Биоинформатика позволяет описывать и количественно просчитывать сложные биологические системы и клеточные сети, которые обуславливают соотношения генотипов и фенотипов. В 1941 г. Бидл и Татум [4] постулировали концепцию «один ген — один фермент — одна функция», которая содержит простые линейные связи между генотипом и фенотипом. Однако в действительности большинство отношений генотип–фенотип является результатом гораздо более сложных взаимодействий. Даже при анализе простых менделевских признаков наследования наблюдаются сложные отношения между генотипом и фенотипом. Неполная пенетрантность, вариабельная экспрессия, различия в возрасте при проявлении болезней встречаются чаще, чем оценивалось раньше. Однойцевые близнецы, хотя и во многом сходны, тем не менее часто проявляют множество различий.

Взаимодействуя друг с другом, гены и их продукты образуют сложные сети взаимодействий внутри клеток — интерактом. Интерактом — это карта биологически значимых молекулярных взаимодействий. В настоящее время широко признается, что связь между интерактомом и фенотипом столь же важна, как связь между фенотипом и генотипом.

Молекулярные взаимодействия могут происходить между молекулами, принадлежащими к различным биохимическим семействам (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы), а также между молекулами внутри отдельного семейства. Если такие молекулы связаны физическими взаимодействиями, они образуют сети молекулярных взаимодействий (интерактом), которые, как правило, классифицируются по характеру взаимодействующих молекул. Чаще всего к интерактому относятся сети белок-белковых взаимодействий (ББВ). Взаимодействующие компоненты (в данном случае белки) называются узлами (nodes), а взаимодействия между узлами отображаются линиями и называются ребрами (edges). Узлы, к которым сходится много ребер (рис. 3, желтые овалы), называются хабами (hubs). Математическая оценка предсказывает, что в интерактоме человека в целом существует 650 000 взаимодействий (ребер) между 25 000 белками (узлами) [5].

Другим широко изученным типом интерактома является взаимодействие белков с ДНК, также называемое ген-регуляторной сетью, или сетью, образованной факторами транскрипции, регуляторными белками хроматина и их генами-мишенями. Даже метаболические сети можно рассматривать как сети молекулярного взаимодействия, в которых метаболиты, т. е. химические соединения в клетке, преобразуются друг в друга с помощью ферментов, физически связывающих свои субстраты (рис. 4).

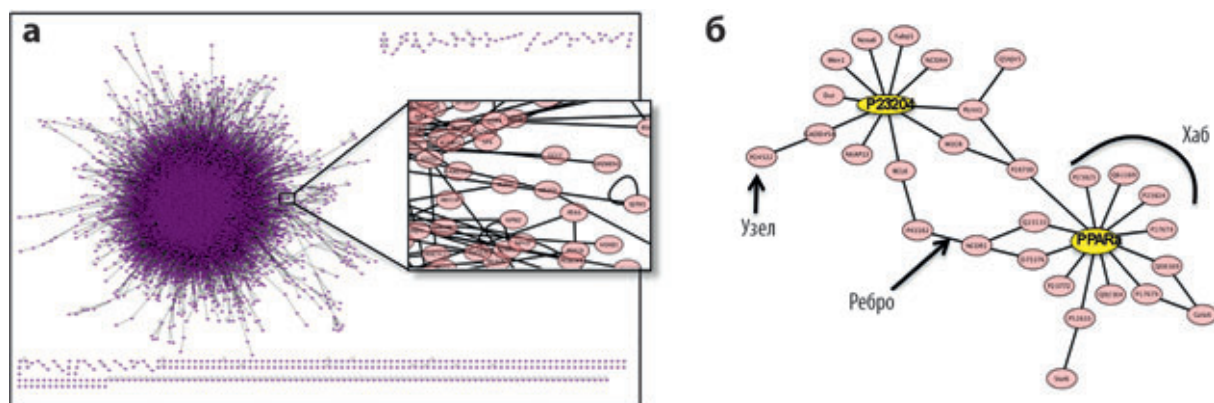


РИС. 3. Примеры белковых интерактомов: (а) полный интерактом человека, полученный из сервера APID (55 709 взаимодействий между 10 345 белками). Все взаимодействия в данном интерактоме подтверждены по крайней мере в двух публикациях; (б) интерактом ядерного рецептора PPAR α . Построен с помощью программного обеспечения Cytoscape 3.5

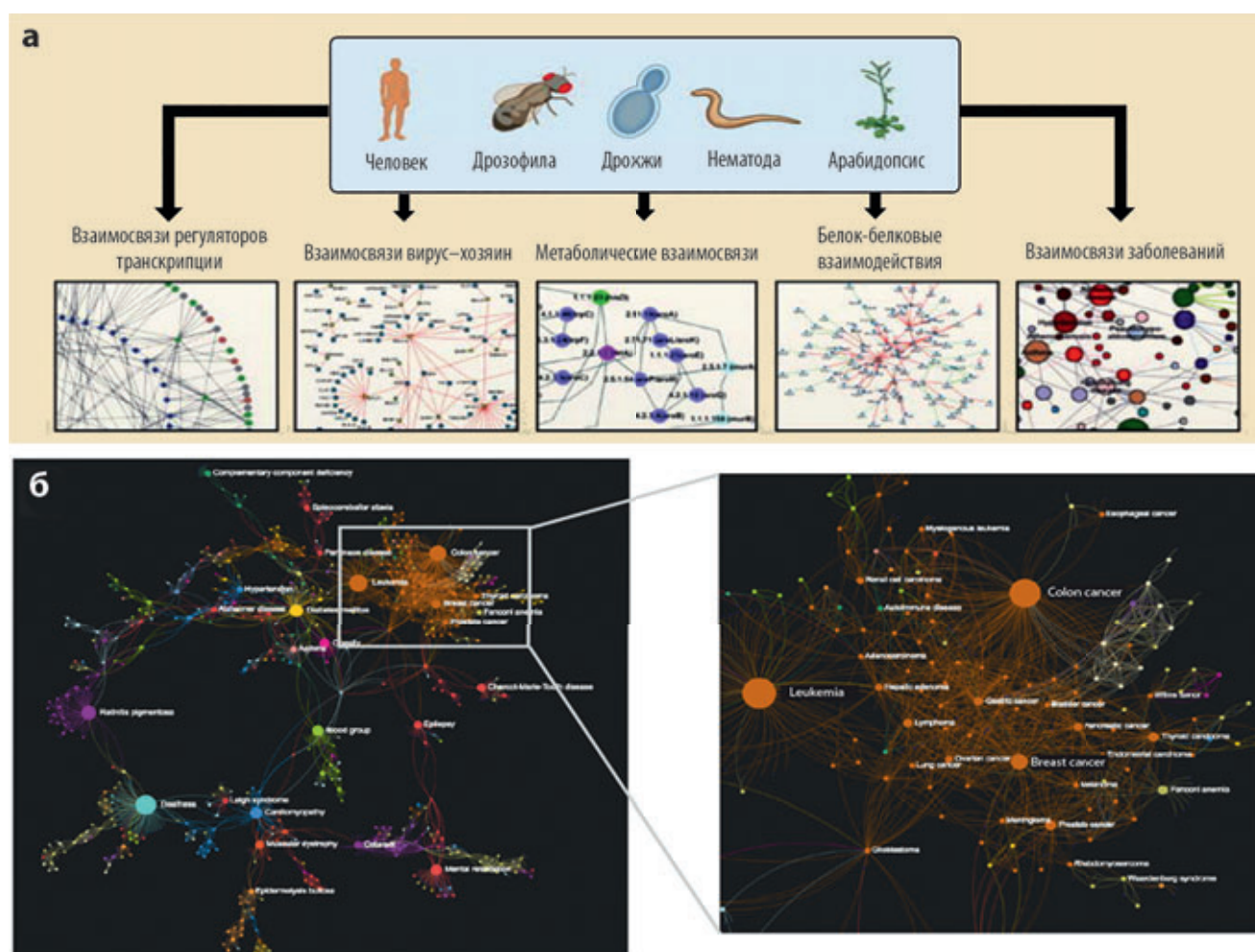


РИС. 4. Интерактомные сети в клеточных системах: (а) для «супермодельных» организмов человека, дрозофилы, дрожжей, червей и растений; в транскрипционных регуляторных сетях узлы представляют факторы транскрипции или предполагаемые регуляторные элементы ДНК, ребра — физическое взаимодействие между ними (в сети вирус–хозяин узлы — вирусные белки или белки хозяина, ребра — физические взаимодействия; в метаболической сети узлы — ферменты, ребра — метаболиты, которые являются продуктами или субстратами ферментов; в сети межбелковых взаимодействий узлы — белки, ребра — физические взаимодействия) (по Vidal M. et al [7]); (б) для генетических заболеваний: узлы представляют собой болезни, ребра — гены, мутации в которых вызывают заболевания. Визуализация произведена с помощью графического пакета Gephi (<https://gephi.org/>)

Одно из основных предположений, вытекающих из гипотезы о том, что болезни следует рассматривать как нарушение тесно взаимосвязанных клеточных сетей, заключается в том, что болезни не должны быть независимы друг от друга, а должны быть в высокой степени взаимосвязаны. Эта концепция привела к созданию различных карт глобальной сети болезней, в которых взаимосвязь фенотипов различных болезней имеет место только в том случае, если между ними существуют молекулярные или фенотипические связи. Диабет и ожирение представляют собой, вероятно, самую известную пару заболеваний с такими связями. Такая карта была построена с использованием известных ассоциаций генов и заболеваний, собранных в базе данных OMIM, где узлы являются заболеваниями, а два заболевания соединены ребром, если они имеют по меньшей мере один общий ген, мутации в котором ассоциированы с этими заболеваниями [6]. В полученной сети более 500 человеческих генетических болезней оказались относящимися к одному взаимосвязанному основному гигантскому кластеру (см. рис. 4, б). Это может свидетельствовать о том, что болезни человека гораздо более взаимосвязаны друг с другом, чем мы предполагаем.

На самом деле, все типы взаимодействий также связаны между собой. Например, интерактомы белковых взаимодействий содержат много ферментов, которые, в свою очередь, образуют биохимические сети. Аналогично сети регуляторных генов существенно перекрываются с сетями белковых взаимодействий и сигнальными сетями.

Основной элемент белкового интерактома — белок-белковое взаимодействие. В то время как существует достаточно много методов исследования белок-белковых взаимодействий, немногие из них могут использоваться при создании интерактомов. Для определения прямых физических взаимодействий между двумя белками используется двугибридная дрожжевая система (yeast two-hybrid system, Y2H). Метод достаточно прост, однако часто приводит к ложноположительным результатам. Вторым, более надежным, методом является аффинная очистка, например, ко-иммунопреципитация (co-IP), сопряженная с последующей масс-спектрометрией (MS). Плюсы этой технологии в том, что во время опыта исследуемые белки находятся в нативной конформации. Однако ко-иммунопреципитация может не уловить слабое взаимодействие и не может отличить прямое взаимодействие от непрямого (взаимодействие при участии белков-посредников). Другой подход, например метод комплементации белка (PCA), также успешно может применяться на практике. Более полный обзор методов обнаружения межбелковых взаимодействий изложен в работе Snider J. et al. [8].

Оба метода (co-IP и Y2H) имеют высокую производительность. Комбинация «ко-иммунопре-

ципитация + масс-спектрометрия» (co-IP + MS) не имеет таких проблем с ложноположительными и ложноотрицательными срабатываниями, как Y2H, и используется в качестве золотого стандарта. Но двугибридная дрожжевая система лучше показывает неспецифические физические взаимодействия, в то время как система co-IP + MS лучше демонстрирует функциональные белок-белковые взаимодействия *in vivo*.

Существует множество электронных баз интерактивных данных. Некоторые репозитории белок-белковых взаимодействий только фиксируют взаимодействия из литературы и делают их доступными для научного сообщества в структурированном виде. Другие фокусируются на предсказанных взаимодействиях или на картировании экспериментально определенных взаимодействий в одном отдельном организме. На сентябрь 2013 г. существовало более 125 различных баз данных по белок-белковым взаимодействиям [9]. Большинство из них независимо управляются и финансируются. Эти репозитории не координируют свою практику сбора и поддержки данных и не прикладывают усилий по предоставлению данных для научного сообщества. Часто сложно узнать точный характер взаимодействий, качество и источники исходных данных. Еще один уровень сложности появляется при использовании репозиториями различных условий стандартизации в описании данных о взаимодействии между белками, полученными из разных организмов. Кроме того, на практике некоторые базы данных контролируют только часть информации, попадающей в конкретную область их интересов, тогда как другие систематически изучают все имеющиеся данные.

Чтобы решить эти проблемы, несколько самых известных баз данных — по белковым взаимодействиям (DIP) [10], IntAct [11], по молекулярным взаимодействиям (MINT) [12], MatrixDB [13], по микробным белкам (MPIDB) [14], InnateDB [15], Interologous Interaction Database (I2D) [16] и Molecular Connections (<http://www.molecularconnections.com>) — создали консорциум «Международный молекулярный обмен» (IMEX) [17]. Это позволило собрать уникальный набор межбелковых взаимодействий, доступный с одного веб-портала (<http://www.imexconsortium.org>), и разработать общие стандарты контроля, терминологии и представления данных. Видеоресурс, иллюстрирующий работу с данными на портале IMEX, находится по адресу: <https://www.youtube.com/embed/sSSZUcm8PRM>.

Другая интегрированная и периодически обновляемая интерактивная база находится на сервере APID (Agile Protein Interactomes Data), (рис. 5 и 6). Сервер APID был построен с использованием стратегии, ориентированной на протеом, базы данных UniProt (<http://www.uniprot.org/proteomes>), а также Swiss-Prot и TrEMBL в качестве основных источников по иден-

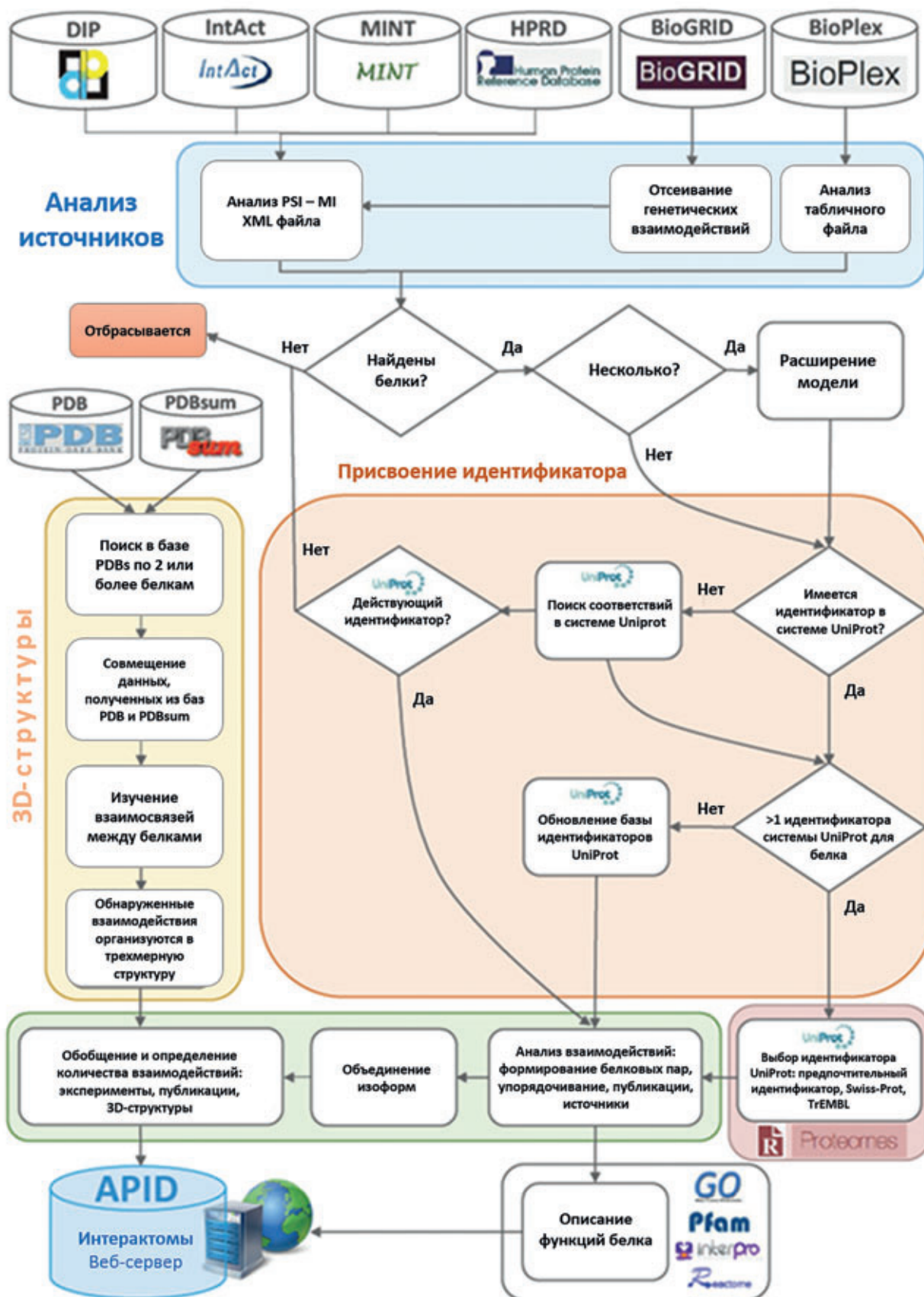


РИС. 5. Общая схема методологии и процедур, используемых для построения APID (Agile Protein Interactomes Data Server): основной рабочий процесс с конвейерами и шагами, применяемые для интеграции данных о межбелковых взаимодействиях (<http://cicblade.dep.usal.es:8080/APID/init.action#subtab2>)

Интерактомы на разных уровнях качества и покрытия протеомов
71 785 белков в протеоме

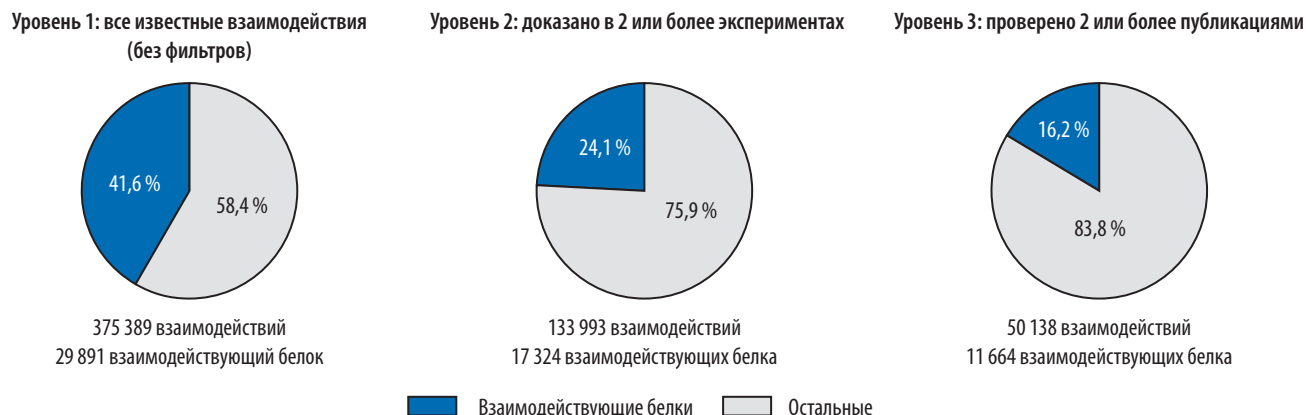


РИС. 6. Данные интерактома *Homo sapiens* на сервере APID. Левая диаграмма показывает, что в настоящий момент по крайней мере 29 701 белок (42,1 % всех белков) участвует как минимум в 349 144 взаимодействиях, которые отражены на интерактомных картах. В противоположность этому количество взаимодействий, подтвержденных в двух независимых экспериментах или в двух отдельных публикациях, существенно меньше (диаграммы в середине и справа)

тификации и обработке всех белков и их отображению в виде эталонных протеомов каждого вида. Было использовано рекурсивное отображение белка или генного идентификатора в AC/ID UniProtKB в качестве ключевого способа интеграции и унификации данных. Это позволяет избежать дублирования и неправильной идентификации белков.

STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) представляет собой биологическую базу данных и веб-ресурс известных и прогнозируемых белок-белковых взаимодействий.

База данных STRING содержит информацию из многочисленных источников, включая экспериментальные данные, данные литературы и расчеты прогнозируемых взаимодействий. Она находится в свободном доступе и регулярно обновляется. Этот ресурс также предоставляет возможность анализировать функциональные обогащения в представляемых пользователем списках белков с использованием ряда функциональных систем классификации, таких как GO, Pfam и KEGG. Последняя версия (10.0) содержит информацию приблизительно о 9,6 млн белков из более чем 2000 организмов. STRING была разработана консорциумом академических учреждений, включая CPR, EMBL, KU, SIB, TUD и UZH. По состоянию на 2017 г. база данных STRING содержит белок-белковые интерактивные сети с 1380 млн взаимодействий при участии 9,6 млн белков из 2031 организмов (<https://string-db.org/>).

Интерактомы могут различаться в тканях и по стадиям развития. Большинство интерактомов неполные. Экспериментальные методы изучения интерактомов страдают ложноположительными взаимодействиями, что приводит к тому, что до 30 % всех взаимодействий могут являться артефактами [18].

Интерактомы эффективны в выявлении модулей взаимосвязанных генов, которые играют важную роль в заболеваниях. Как и в социальных сетях, расстояние между узлами в интерактоме предполагает высокую или низкую вероятность совместной активности. Таким образом, интерактомы являются полезными инструментами для характеристики биологических процессов на глобальном уровне и для генерирования новых гипотез, которые могут быть дополнительно проверены экспериментально и применены при создании лекарств.

Исследователи из Гарвардского университета в США недавно опубликовали экспериментально подтвержденный интерактом более чем 25 % всего генома человека [19]. Этот интерактом, который получил название BioPlex 2.0, был составлен методом co-IP + MS. Он содержит 56 553 взаимодействия для 10 961 белка. Марковская модель для кластеризации взаимодействующих белков выявила более 1300 белковых хаба, представляющих разнообразные биологические клеточные активности. Например, белками, необходимыми для клеточной адаптации, обогащены 53 хаба, представляющих центральные клеточные функции. Более того, были идентифицированы 442 хаба, относящиеся к 2053 болезням, в результате чего многочисленные белки и гены, связанные с этими болезнями, были объединены в интерактом (<http://bioplex.hms.harvard.edu/index.php>).

ИНТЕРАКТОМ И БОЛЕЗНИ

Генетические болезни и вызывающие их гены изучаются с помощью сцепленного наследования и полногеномных ассоциативных исследований.

В результате этих исследований выявляются локусы хромосом, в которых могут находиться несколько сотен генов кандидатов, потенциально связанных с болезнями. Появление технологии секвенирования всего генома позволило сузить число генов-кандидатов. Однако наличие большого количества нуклеотидных полиморфизмов в генах с неизвестными функциями может затруднить идентификацию драйверного гена, вызывающего болезнь. Использование сетей белковых взаимодействий может помочь для определения приоритетов генов в интервалах сцепления. Для этого сначала выполняется виртуальное выделение (virtual pull-down) белка. При этом для каждого белка-кандидата в данном интервале генома запрашивается база данных на наличие потенциальных взаимодействующих белков-партнеров. Таким образом, для каждого белка-кандидата создается виртуальный комплекс. Далее фенотипы, известные для компонентов комплексов, и фенотип, связанный с интервалом сцепления, сравниваются, и выбираются приоритетные гены путем оценки сходства фенотипов (рис. 7).

Альтернативный метод комбинирования полногеномных ассоциативных исследований (ПАГ)

с сетями белковых взаимодействий был предложен Калифано и соавт. [20], которые утверждают, что просчитывание сигналов ассоциации с учетом биохимических путей улучшает отношение сигнал—шум и увеличивает предсказательную способность ПАГ.

Исследования интерактома при сахарном диабете. Недавнее исследование на группе больных сахарным диабетом 2-го типа (type 2 diabetes, T2D) позволило определить 420 характерных интерактомных мотивов (interactome signatures) сахарного диабета [21]. В указанном исследовании результаты транскрипционных изменений в клетках крови у больных сахарным диабетом были интерпретированы в комбинации полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Результаты исследования позволили создать интерактом T2D, который объясняет сложные регуляторные механизмы патогенеза этой болезни. Такой интерактом обладает большим потенциалом предсказывать функции и фармакологическую ценность отдельных компонентов системы. Интерактом T2D позволил выявить новый локус риска заболевания сахарным

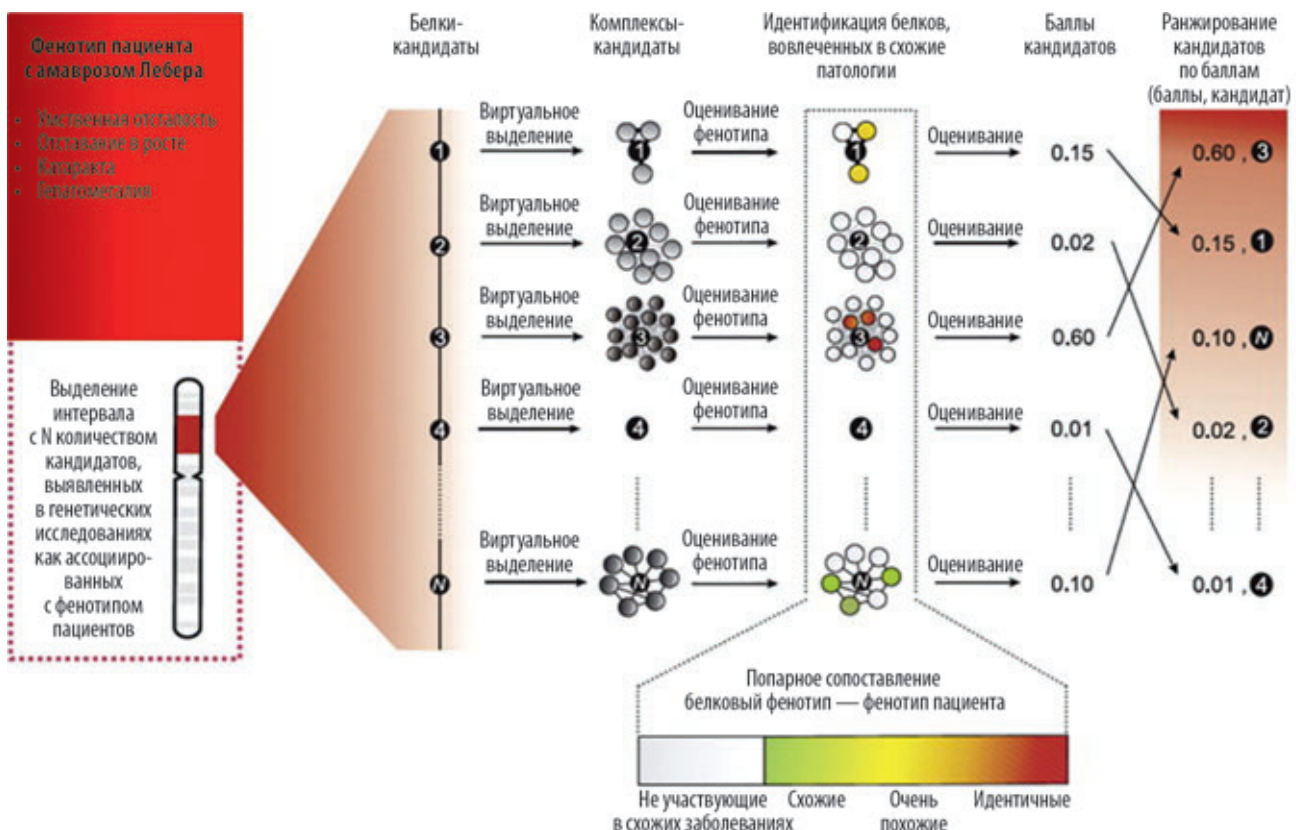


РИС. 7. Использование белковых комплексов для определения приоритетов генов в интервалах сцепления. В данном примере белки, которые участвуют в различных наследственных болезнях, сравнивают с врожденным амврозом Лебера (ВАЛ, наследственное заболевание сетчатки). Белки-кандидаты окрашены в соответствии с их клиническим сходством с фенотипом ВАЛ. Последний шаг заключается в подсчете и ранжировании кандидатов байесовским классификатором (класс алгоритмов классификации). Каждый кандидат оценивается на основе фенотипов, связанных с белками в комплексе-кандидате, и все кандидаты в интервале ранжируются на основе этой оценки. (Цит. по [9], с изм.)

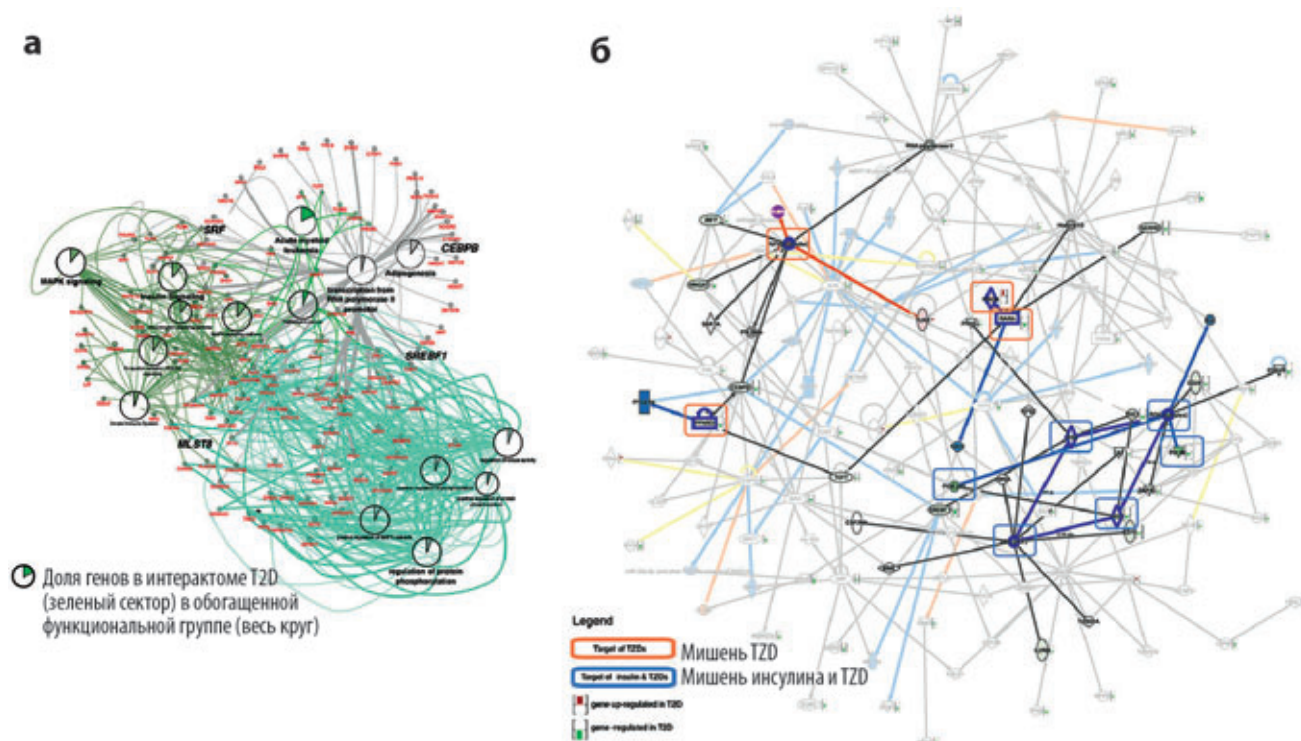


РИС. 8. (а) Функциональный анализ интерактома T2D выявил обогащение его генами, относящимися к сигнальным системам инсулина и MAPK, а также генами, контролирующими транскрипцию, адипогенез и фосфорилирование белков. (б) Варианты интерактомных мотивов T2D, которые подвергаются воздействию антидиабетических лекарств тиазолидиндиона (TZD) и инсулина. (Цит. по [21], с изм.)

диабетом в геноме (*AChE*) (рис. 8, а), а также указать на известные гены, которые могут быть мишенями фармакологического воздействия (*PPARD*, *MAOB*) с целью лечения этой болезни (рис. 8, б).

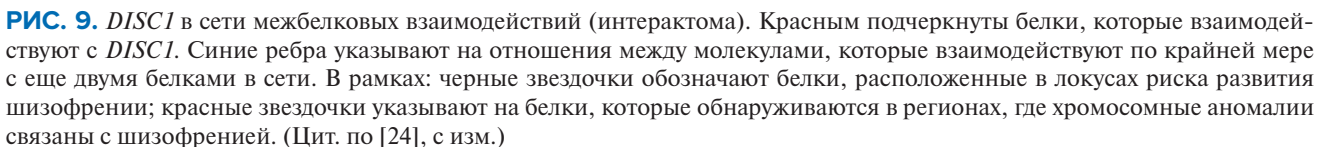
Исследования интерактома при шизофрении. Шизофрения имеет ярко выраженную генетическую природу. Рабочая группа при Психиатрическом геномном консорциуме (Psychiatric Genomics Consortium, или PGC) проанализировала полногеномные ассоциативные исследования 36 989 пациентов с шизофренией и 113 075 здоровых индивидуумов и идентифицировала 108 геномных локусов, связанных с риском заболевания шизофренией [22]. Хотя в ходе этого исследования роль генетики в заболевании была четко подтверждена, функциональная роль отдельных рассчитанных вариантов риска оказалась недостаточно понятной.

Исследования с использованием интерактомов показали хороший прогностический потенциал в анализе функциональной ассоциации генов. Например, функция ассоциированного с шизофренией гена *DISC1* первоначально была неизвестна, хотя домены его белкового продукта, такие как спираль-поворот-спираль и лейциновая застёжка, были хорошо охарактеризованы [23]. После определения белок-белковых взаимодействий с использованием Y2H-технологии исследователи успешно связали

DISC1 с системой действия вторичного мессенджера cAMP, процессом удлинения аксонов и миграцией нейронов [24] (рис. 9). Обычно такие исследования проводятся в уже известных сетях взаимодействия белков или, как в случае *DISC1*, когда уже имеется конкретно интересующий ген (или белок). При этом межбелковые взаимодействия определяются такими методами, как Y2H-технология дрожжей или аффинная очистка с последующей масс-спектрометрией.

Другие исследователи, изучая интерактом при шизофрении, обнаружили 57 новых связей для 17 белков. Причем ранее не имелось данных о совместном функционировании этих молекул [25]. Из 57 найденных белок-белковых взаимодействий 19 являются новыми фармакологическими мишенями для 130 используемых лекарственных препаратов.

Интерактом рака. Рак возникает из нормальных тканей вследствие воздействия различных внешних и внутренних факторов. В результате во время многоступенчатого процесса канцерогенеза из-за накопления множественных генетических и эпигенетических изменений клетки приобретают злокачественные фенотипы. Гетерогенность соматических мутаций в раковых клетках и неоднородность эпигенетического ландшафта в клетках различных видов опухолей препятствуют построению унифицированных сетей межбелковых взаимодействий.



класса, связанных с заболеванием узлов, демонстрируют неслучайные топологические характеристики в контексте функционального взаимодействия. В частности, было показано, что мишени лекарственных средств, как правило, лежат перед соматическими и герминальными мутациями. Кроме того, был опробован новый подход к измерению иерархии между фармакологическими мишенями, соматическими мутантами и генами восприимчивости к болезням, используя информацию о направленности и длине ребра. В целом подход дает новое

представление о внутренних взаимосвязях между различными классами узлов и расширяет наше понимание природы рака.

Группа канадских ученых обнаружила наличие двух классов хабов в модулярной архитектуре человеческого интерактома [27]. Один класс демонстрирует низкую корреляцию коэкспрессии между генами-партнерами, так называемые межмодульные хабы. Второй класс, называемый внутримодульными хабами, имеет более высокую корреляцию в коэкспрессии между генами-компонентами данного хаба. Например, большинство компонентов протеасомы 26S имеют высокую степень коэкспрессии, чтобы обеспечивать эффективное функционирование системы расщепления белков. Было обнаружено, что межмодульные хабы содержат больше сигнальных белков, чем внутримодульные хабы. Эти результаты свидетельствуют о том, что внутримодульные и межмодульные хабы демонстрируют различные структурные характеристики, соответствующие их ролям в организации коммуникации и функционировании динамических белковых сетей. Сигнальные сети межмодульных хабов обеспечивают функциональную взаимосвязь внутримодульных хабов. Корреляционный анализ по Пирсону, проведенный на 79 биопсиях опухолей молочной железы, показал, что мутации в генах межмодульных хабов чаще ассоциировались с фенотипом рака, чем мутации в генах внутримодульных хабов [28]. Было продемонстрировано, что данный метод может иметь прогностическую ценность для больных раком молочной железы. Были изучены хабы с достоверными

различиями в коэффициенте корреляции Пирсона (PCC) между пациентками, которые были вылечены от рака молочной железы (далее называемого «благоприятным исходом», или good outcome), и пациентами, которые скончались в результате болезни («неблагоприятный исход», или poor outcome). Такой подход выявил наличие 256 хабов, которые отображали изменение PCC как функцию результата заболевания. Одним из таких центров был ген *BRCA1*, который часто мутирован в подгруппе раковых опухолей молочной железы (Breast Cancer Susceptibility Protein 1). Экспрессия *BRCA1* высоко коррелировала с экспрессией ее интерактомных партнеров у выживших пациентов, но не коррелировала с их экспрессией в опухолях пациентов с летальным исходом. Из партнеров по коэкспрессии с *BRCA1* высокая корреляция с благоприятным исходом наблюдалась для *MRE11* и *BRCA2*. Эти белки являются членами супер-комплекса (BRCA1-associated genome surveillance complex, или BASC) [29]. Данный комплекс включает в себя опухолевые супрессоры и белки системы репарации ДНК. Результаты анализа показали, что дезорганизация BASC за счет потери координированной совместной экспрессии компонентов прямо коррелирует с неблагоприятным исходом при раке молочной железы (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из предположения, что интерактомы лежат в основе отношений генотипа и фенотипа, свойства

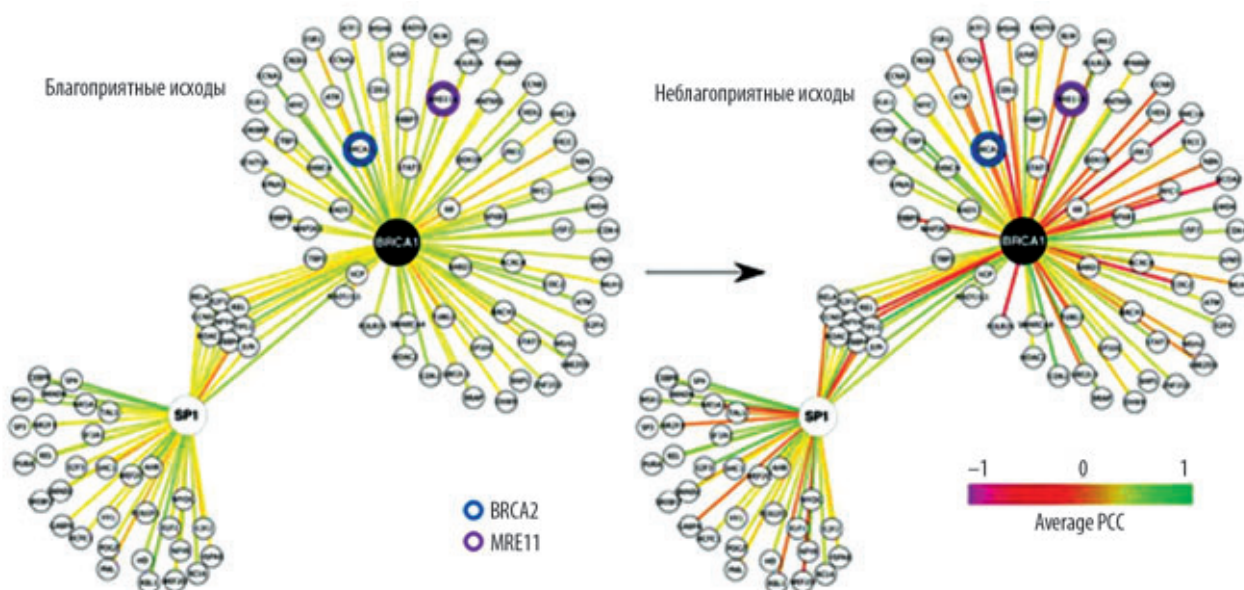


РИС. 10. Различия в динамических свойствах интерактома при опухолях молочной железы. Экспрессии генов *BRCA1* и его взаимодействующих партнеров *BRCA2* и *MRE11* с высокой степенью коррелируют у выживших пациентов (good outcome). Зеленые ребра указывают на высокую корреляцию в экспрессии между парами. Эта корреляция нарушена (красные ребра) у пациентов, которые умерли в результате рака молочной железы (poor outcome). PCC — коэффициент корреляции Пирсона. (Цит. по [27], с изм.)

сети интерактома должны иметь прогностический характер для еще не идентифицированных генетических заболеваний. На примере, приведенном выше, было показано, что интеграция сети коэкспрессии хорошо известных генов, связанных с раком молочной железы, совместно с генетическими и физическими взаимодействиями формирует модель интерактомной сети рака молочной железы, из которой могут быть предсказаны потенциальные гены восприимчивости к онкозаболеванию и гены-модификаторы рака.

Учитывая высокий уровень сложности, неудивительно, что интерактомные сети еще не полностью просчитаны. Предполагается, что принципы картирования интерактомов будут усовершенствованы за счет усложнения и повышения качества наборов данных. В скором времени станет доступен полный каталог вариантов последовательностей среди приблизительно 7 миллиардов человеческих геномов, живущих на Земле людей. Эта информация на многие десятилетия обеспечит продолжение революции в биологии в целом и в трансляционной медицине в частности. Наблюдаемые до сих пор феномены, в том числе и те, которые еще не раскрыты, возможно, приобретут более глобальный смысл в огромном контексте информации, охватываемой геномом человека. Биоинформатика и, в частности, интерактомика будут иметь решающее значение для развития трансляционной, прогностической и персонализированной медицины.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohrs R.J., Martin T., Ghahramani P., et al. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horizons in Translational Medicine*. 2015; 2(3): 86–88.
- Batman A.M., Miles M.F. Translating Alcohol Research: Opportunities and Challenges. *Alcohol Res*. 2015; 37(1): 7–14.
- Global Translational Regenerative Medicine Market Prospects 2017–2027. URL: <https://www.visiongain.com/Report/1843/Global-Translational-Regenerative-Medicine-Market-Prospects-2017-2027>.
- Beadle G.W., Tatum E.L. Genetic Control of Biochemical Reactions in *Neurospora*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1941; 27(11): 499–506.
- Stumpf M.P., Thorne T., de Silva E. et al. Estimating the size of the human interactome. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2008; 105(19): 6959–6964.
- Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., et al. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2007; 104(21): 8685–8690.
- Vidal M., Cusick M.E., Barabasi A.L. Interactome networks and human disease. *Cell*. 2011; 144(6): 986–998.
- Snider J., Kotlyar M., Saraon P., et al. Fundamentals of protein interaction network mapping. *Mol. Syst. Biol*. 2015; 11(12): 848.
- Lage K. Protein-protein interactions and genetic diseases: The interactome. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. 1842(10): 1971–1980.
- Xenarios I., Salwinski L., Duan X.J., et al. DIP, the Database of Interacting Proteins: a research tool for studying cellular networks of protein interactions. *Nucleic Acids. Res*. 2002; 30(1): 303–305.
- Kerrien S., Aranda B., Breuza L., et al. The IntAct molecular interaction database in 2012. *Nucleic Acids. Res*. 2012; 40: D841–D846.
- Ceol A., Chatr Aryamontri A., Licata L., et al. MINT, the molecular interaction database: 2009 update. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38: D532–D539.
- Chautard E., Fatoux-Ardore M., Ballut L., et al. MatrixDB, the extracellular matrix interaction database. *Nucleic Acids Res*. 2011; 39: D235–D240.
- Goll J., Rajagopala S.V., Shiao S.C., et al. MPIDB: the microbial protein interaction database. *Bioinformatics*. 2008; 24(15): 1743–1744.
- Breuer K., Foroushani A.K., Laird M.R., et al. InnateDB: systems biology of innate immunity and beyond—recent updates and continuing curation. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41: D1228–D1233.
- Niu Y., Otasek D., Jurisica I. Evaluation of linguistic features useful in extraction of interactions from PubMed; application to annotating known, high-throughput and predicted interactions in I2D. *Bioinformatics*. 2010; 26(1): 111–119.
- Orchard S., Kerrien S., Abbani S., et al. Protein interaction data curation: the International Molecular Exchange (IMEx) consortium. *Nat. Methods*. 2012; 9(4): 345–350.
- Kiemer L., Cesareni G. Comparative interactomics: comparing apples and pears? *Trends Biotechnol*. 2007; 25(10): 448–454.
- Huttlin E.L., Bruckner R.J., Paulo J.A., et al. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. *Nature*. 2017; 545(7655): 505–509.
- Califano A., Butte A.J., Friend S., et al. Leveraging models of cell regulation and GWAS data in integrative network-based association studies. *Nat. Genet*. 2012; 44(8): 841–847.
- Li J.-W., Lee H.-M., Wang Y., et al. Interactome-transcriptome analysis discovers signatures complementary to GWAS Loci of Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*. 2016; 6: 35228.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510): 421–427.
- Millar J.K., Christie S., Anderson S., et al. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2001; 6(2): 173–178.
- Camargo L.M., Collura V., Rain J.C., et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2007; 12(1): 74–86.
- Ganapathiraju M.K., Thahir M., Handen A., et al. Schizophrenia interactome with 504 novel protein–protein interactions. *Npj Schizophrenia*. 2016; 2: 16012.
- Ung M.H., Liu C.C., Cheng C. Integrative analysis of cancer genes in a functional interactome. *Sci Rep*. 2016; 6: 29228.
- Taylor I.W., Lindig R., Warde-Farley D., et al. Dynamic modularity in protein interaction networks predicts breast cancer outcome. *Nat. Biotechnol*. 2009; 27(2): 199–204.
- Brown K.R., Jurisica I. Online predicted human interaction database. *Bioinformatics*. 2005; 21(9): 2076–2082.
- Wang Y., Cortez D., Yazdi P., et al. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev*. 2000; 14(8): 927–939.

УДК 611:616.1

Т.С. Жарикова

канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

В.Е. Милуков

д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

В.Н. Николенько

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

T.S. Zharikova

MD, PhD, Senior Lecturer, Human Anatomy Department, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

V.E. Milyukov

MD, PhD, DSci, Full Prof., Prof. of Human Anatomy Department, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

V.N. Nikolenko

MD, PhD, DSci, Full Prof., Chair of Human Anatomy, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chair of Normal and Topographic Anatomy, M.V. Lomonosov Moscow State University

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЛЮДЕЙ ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА THE PATTERNS OF CHANGE IN LENGTH OF THE CORONARY ARTERIES IN HUMANS IN THE SECOND PERIOD OF MATURE AGE AND IN EARLY OLD AGE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Жарикова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 117042, г. Москва, ул. Адмирала Лазарева, д. 27
Тел.: +7 (916) 192-97-32
E-mail: dr_zharikova@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.01.2018
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Zharikova Tatiana, MD, PhD, Senior Lecturer, Human Anatomy Department, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 27, Adm. Lazareva str., Moscow, 117042, Russia
Tel.: +7 (916) 192-97-32
E-mail: dr_zharikova@mail.ru
Article received: January 23, 2018
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Цель работы заключается в выявлении индивидуальных особенностей развития коронарного артериального русла (длина русел коронарных артерий и значения общей длины их русел) в различных возрастных группах у мужчин и женщин в норме.

Материалы и методы. Исследованы коронароангиограммы 107 человек в возрасте от 36 до 74 лет. Всем обследуемым коронароангиография проводилась в ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — д-р мед. наук, профессор, академик РАН Л.А. Бокерия) в 2012 г., по результатам обследования патологических изменений коронарных артерий не выявлено. Среди обследуемых было 50 женщин (46,7 %) и 57 мужчин (53,3 %). Морфометрия проводилась в одной проекции (левой передней косой для обеих коронарных артерий) при помощи программ

Abstract

The aim of this work is to identify the individual characteristics of the coronary arterial bed (length of channels of the coronary arteries and values of the total lengths of their channels) in different age groups in men and women in norm.

Materials and methods. We investigated coronarography of 107 people, aged 36 to 74 years. All of the examined coronary angiography was performed in State budgetary institution "A.N. Bakulev Scientific center of cardiovascular surgery" (Director — doctor of medical Sciences, Professor, academician L.A. Bockeria) in 2012, according to the results of examination of pathological changes of coronary arteries was revealed. Among the surveyed women was 50 (46.7 %) and 57 men (53.3 %). Morphometry was carried out in one projection (left anterior oblique to both of the coronary arteries) using the software Syn-

Syngo Fast View, Adobe Photoshop CS7, статистическая обработка данных — при помощи Microsoft Excel, SPSS.

Результаты. У людей пожилого возраста как средние, так и медианные значения суммарной длины ветвей русла правой коронарной артерии (т. е. всех визуализируемых при ангиографии ее ветвей) и общей длины коронарных сосудов больше, чем у людей второго периода зрелого возраста.

Ключевые слова: коронарные артерии, миокард, ангиография, перфузия.

go Fast View, Adobe Photoshop CS7, statistical data processing — using Microsoft Excel, SPSS.

Results. In the elderly people as average and median values of the total length of the branches of the channel of right coronary artery (i. e., all rendered angiography its branches) and the total length of the coronary vessels are greater than the same in people of the second period of mature age.

Keywords: coronary arteries, myocardium, angiography, perfusion.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены по всему миру, а такие патологии, как ишемическая болезнь сердца и инсульт, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. явились причиной смерти более 15 млн человек [1]. В нашей стране также заболеваемость болезнями системы кровообращения растет год от года, превращаясь в серьезную медико-социальную проблему [2]. На сегодняшний день золотым стандартом визуализации поражений коронарных артерий является коронароангиография [3, 4]. Для объективной оценки степени изменения сосудистого русла сердца и трофики миокарда необходимо определить коронарную артерию, играющую наиболее значимую роль в осуществлении кровоснабжения миокарда, имеющую более развитую сеть ветвей, обеспечивающих больший объем кровоснабжаемых тканей.

Цель работы — выявление индивидуальных особенностей развития коронарного артериального русла (длина русел коронарных артерий и значения общей длины их русел) в различных возрастных группах у мужчин и женщин в норме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы коронароангиограммы 107 человек в возрасте от 36 до 74 лет. Всем обследуемым коронароангиография проводилась в ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — д-р мед. наук, профессор, академик РАН Л.А. Бокерия) в 2012 г., по результатам обследования патологических изменений коронарных артерий не обнаружено. Среди обследуемых было 50 женщин (46,7 %) и 57 мужчин (53,3 %). Морфометрия проводилась в одной проекции (левой передней косой для обеих коронарных артерий) при помощи программ Syngo Fast View, Adobe Photoshop CS7, статистическая обработка данных — при помощи Microsoft Excel, SPSS. Для всех полученных величин

определялись средняя арифметическая, медиана, стандартное квадратичное отклонение, коэффициент вариации, средняя ошибка средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Типы кровоснабжения сердца распределены следующим образом: правый тип наблюдается у 37 (64,9 %) мужчин и 26 (52 %) женщин, левый тип — у 12 (21,1 %) мужчин и 18 (36 %) женщин, равномерный тип — у 8 (14 %) мужчин и 6 (12 %) женщин. У мужчин второго периода зрелого возраста длина ветвей русла правой коронарной артерии (ПКА) превышает таковую у женщин этой возрастной группы на 1,1 % (9,59 мм) при сравнении средней арифметической и на 0,6 % (3,82 мм) — при сравнении медиан. Однако у людей пожилого возраста наблюдается обратный характер распределения данных: у женщин суммарная длина сосудистых ветвей русла ПКА на 1,6 % (15,3 мм) больше, чем у мужчин, при сравнении средней арифметической и на 4,7 % (36,8 мм) больше при сравнении медиан (табл. 1).

У людей пожилого возраста как средние, так и медианные значения суммарной длины ветвей русла ПКА (т. е. всех визуализируемых при ангиографии ее ветвей) и общей длины коронарных сосудов больше, чем у людей второго периода зрелого возраста. Таким образом, адаптивные возрастные изменения организма в пожилом возрасте проявляются в виде увеличения длины русла ПКА, а степень прироста данного показателя может служить критерием адекватности кровоснабжения миокарда и вероятности возникновения ишемических поражений миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о морфологических особенностях венечных артерий для каждого конкретно-

Таблица 1

Длина русла правой коронарной артерии и левой коронарной артерии, мм ($n = 107$)

Группы	ПКА	ЛКА	Общая длина
Второй период зрелого возраста (мужчины)	892,93 ± 64,15	834,48 ± 57,97	1653,22 ± 78,73
Второй период зрелого возраста (женщины)	883,34 ± 78,39	845,27 ± 65,64	1674,27 ± 143,35
Пожилый возраст (мужчины)	983,20 ± 81,8	835,83 ± 52,37	1742,16 ± 113,37
Пожилый возраст (женщины)	998,50 ± 54,21	1104,86 ± 79,99	1969,42 ± 117,14

ПКА — правая коронарная артерия; ЛКА — левая коронарная артерия.

го пациента могут быть использованы для анализа результатов прижизненной коронароангиографии в диагностике поражений коронарных артерий и оценке коронарного кровотока с целью объективизации диагностики, персонализации выбора метода лечения, необходимости и длительности проведения предоперационной подготовки, а также при планировании хирургических операций, затрагивающих коронарные артерии, и при эндоваскулярных вмешательствах на них. Сравнительный анализ параметров, полученных при анализе ангиограмм до и после лечебных манипуляций или через определенные временные промежутки, позволят объективно оценивать эффективность проведенной терапии. Выработанные единые критерии прижизненной оценки коронарного русла позволят объективно оценивать его состояние специалистами различных медицинских специальностей.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. 2017, январь [электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
[10 leading causes of death in the world. The world health organization. Newsletter. 2017, Jan. [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (in Russian).]
- Лежнина О.Ю., Коробкеев А.А., Алышева Е.В. Морфофункциональный анализ правой венечной артерии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 12(2): 199–200.
[Lezhnina O.Yu., Korobkeev A.A., Alysheva E.V. Morphofunctional analysis of the right coronary artery. Medical Bulletin of North Caucasus. 2017; 12(2): 199–200 (in Russian).]
- Синицын В.Е., Фомина И.Г., Писарев М.В., Гагарина Н.В. Диагностическое и прогностическое значение выявления коронарного кальциноза на доклинической стадии ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3(5): 118–125.
[Sinityn V.E., Fomin I.G., Pisarev V.M., Gagarina N.V. Diagnostic and prognostic value of detecting coronary calcification in the preclinical stage of ischemic heart disease. Cardiovascular therapy and prevention. 2004; 3(5): 118–125 (in Russian).]
- Kothawade K., Noel Bairey Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women — pathophysiology, diagnosis and management. Curr. Probl. Cardiol. 2011; 36(8): 291–318.

УДК 616-091.816

Ю.И. Пиголкин

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Yu.I. Pigolkin

MD, PhD, DSci, Russian Academy of Sciences, Associate Fellow; Prof., Chair of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

М.А. Шилова

канд. мед. наук, доцент кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

M.A. Shilova

MD, PhD, Associate Prof., Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

И.В. Глоба

ассистент кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

I.V. Globa

Assistant, Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ FORENSIC EVALUATION OF SUDDEN DEATH AMONG YOUNG PEOPLE WITH DISPLASIA OF CONNECTING TISSUE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шилова Марина Алексеевна, доцент кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 15/13, стр. 2

Тел.: 8 (499) 255-89-99; 8 (985) 817-58-59

E-mail: marinauka@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 30.01.2018

Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Shilova Marina, MD, PhD, Associate Prof., Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 15/13–2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia

Tel.: 8 (499) 255-89-99; 8 (985) 817-58-59

E-mail: marinauka@mail.ru

Article received: January 30, 2018

Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Внезапная смерть лиц молодого возраста привлекает внимание врачей разных специальностей — кардиологов, неврологов, педиатров, врачей спортивной медицины. Установление причины смерти законодателем в таких случаях определено только через проведение судебно-медицинской экспертизы. Категория умерших лиц, как правило, отражает молодой, трудоспособный, репродуктивный и экономически перспективный возраст — школьники, студенты, курсанты высших военных заведений, спортсмены или лица, занимающиеся спортивной деятельностью. Обстоятельствами наступления смерти у лиц молодого возраста чаще всего является активная физическая деятельность различного характера. Наступление смерти происходит на фоне полного «мнимого» здоровья, без какой-либо диагностированной при жизни патологии. Однако при судебно-медицинском исследовании всегда выявляется патология со стороны сердечно-сосудистой системы, протекающая латентно или своевременно не диагностированная. Установлено, что среди всех молодых лиц, умерших внезапно, выявлены признаки диспла-

Abstract

Sudden death among young people attracts attention of doctors of different specialties — cardiologists, neurologists, pediatricians, doctors of sport medicine. Determination of the cause of death in such cases is legally performed only through forensic medical examination. As a rule, the deceased fall under the category of young, able-bodied, of reproductively and economically promising age — schoolchildren, students, cadets of higher military institutions, sportsmen or persons engaged in sports activities. The circumstances of the onset of death in young people often include physical activities of different nature. The onset of death occurs against in allegedly healthy people, without any pathology diagnosed intra vitam. However, forensic medical examination always reveals either latent or not diagnosed in time pathology of the cardiovascular system. It is established that among all young people who died suddenly, there are signs of connective tissue dysplasia that are revealed both in external and internal examination of the corpse. The article describes the main clinical and morphological manifestations of connective tissue dysplasia, the pathology of various organs and sys-

зии соединительной ткани, которые выявляются как при наружном исследовании трупа, так и при внутреннем исследовании. В статье изложены основные клинические и морфологические проявления дисплазии соединительной ткани, патология различных органов и систем, а также причины внезапной смерти лиц молодого возраста при данной патологии.

Ключевые слова: внезапная смерть, молодой возраст, патология соединительной ткани.

tems, as well as the causes of sudden death of young people with this pathology.

Keywords: sudden death, young age, pathology of connective tissue.

Изучение причин внезапной смерти лиц молодого возраста является актуальной задачей различных областей медицинских специальностей — кардиологов, спортивных врачей, неврологов, педиатров, а также судебно-медицинских экспертов и патологоанатомов [1, 2]. Установление причин внезапной смерти и признаков заболеваний, которые привели к наступлению смерти, находится в ведении судебно-медицинской экспертизы [1]. Судебно-медицинская диагностика причин внезапной смерти лиц молодого трудоспособного возраста направлена на выявление патологических состояний или заболеваний, не диагностируемых при жизни, которые реализовались в условиях провоцирующих факторов развитием терминальных состояний. Отсутствие каких-либо сведений о прижизненном клиническом наблюдении, отсутствие признаков хронической патологии органов и систем у молодых субъектов вызывает сложности при установлении причины внезапной смерти [3]. Среди причин смерти наиболее часто описывают аритмический симптомокомплекс, отдельные синдромы, связанные с клапанной недостаточностью, сосудистый синдром, ТЭЛА, острую коронарную недостаточность [4]. Однако данный перечень патологических изменений гораздо шире, чаще всего они находятся в компенсированном состоянии и не выявляются стандартными клиническими исследованиями [5].

По определению, рекомендованному Комитетом экспертов ВОЗ, к «внезапной смерти» (ВС) относят все случаи ненасильственной смерти, наступившие неожиданно в течение 6 часов от начала проявления симптомов заболевания, ставшего его причиной, у лиц, которые до этого момента были практически здоровыми, или у больных, состояние которых считалось стабильным или улучшалось. Во всем мире заболевания сердечно-сосудистой системы в 60–80 % являются причиной внезапной смерти [6]. И если диагностика причин смерти лиц пожилого возраста изучена достаточно хорошо, то установление истинной причины ВС у лиц молодого трудоспособного возраста часто проблематична. У пожилых людей причиной ВС в 95 % является острая ишемия миокарда,

как исход стенозирующего атеросклероза или гипертрофии миокарда. Причинами внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста являются различные виды кардиомиопатий, патология проводящей системы сердца, латентно протекающие миокардиты, стеноз аорты, патология аорты, с нетравматическим ее разрывом при системных заболеваниях соединительной ткани [7, 8]. В возрасте от 15 до 18 лет причинами ВС являются каналопатии (синдром удлиненного QT, синдром Бругада), острая коронарная недостаточность без атеросклеротического поражения сосудов, аномалии коронарных артерий и др. [9].

В последние годы проведены исследования и получены данные о патологических состояниях, обусловленных дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Имеются комплексные работы по изучению и судебно-медицинской диагностике причин внезапной смерти лиц молодого возраста при данной патологии. Установлено, что в 83–87 % случаях внезапной смерти у умерших лиц молодого возраста выявляются признаки дисплазии соединительной ткани [11].

Клинические исследования показали, что патология сердечно-сосудистой системы у лиц с ДСТ является самой распространенной, а кардиоваскулярные нарушения могут приводить к наступлению внезапной сердечной смерти [10]. Однако широкое распространение ДСТ среди лиц, считающих себя практически здоровыми, делает актуальными вопросы идентификации данной патологии, раннего выявления ее признаков, а следовательно, и разработки мер по профилактике факторов риска внезапной смерти. Отсутствие длительных проспективных клинических наблюдений больных с признаками ДСТ затрудняет эпидемиологическую оценку распространенности данной патологии и оценку факторов риска внезапной смерти при этой патологии [10, 11].

За последние 20 лет стали широко освещать проблему внезапной смерти лиц, занимающихся спортивной деятельностью — как любительским спортом, так спортом высших достижений. В литературе имеются описания случаев ВС спортсменов непосредственно во время тренировки или сразу же по-

сле нее [12]. При этом доля сердечной смерти у спортсменов на 10 % превышает этот показатель у лиц, не занимающихся спортом [12, 13]. Актуальность проблемы еще больше возросла в настоящее время, т. к. повсеместно увеличивается число молодых людей 14–18 лет, занимающихся тяжелыми видами спорта, преследуя цель формирования мышечного рельефа (бодибилдинг, тяжелая атлетика, атлетическая гимнастика и т. д.) [13]. Среди таких случаев выявляются лица с признаками ДСТ, которые имеют цель при наличии астенического типа конституции увеличить малый объем мышечной ткани. Однако высокие физические нагрузки, сочетаясь с психофизическим усилием повышенной интенсивности, у данной категории лиц являются побочно-причинным фактором риска ВС [14].

При исследовании ВС лиц молодого возраста, умерших внезапно, изменения в сердце при обычном макро- и микроскопическом исследовании практически отсутствуют или, как правило, незначительны. Проблема секционной диагностики при ВС молодых лиц заключается в необходимости трактовки скудных морфологических изменений для выявления патогенетических механизмов, приводящих к летальному исходу.

С точки зрения патофизиологических механизмов внезапная сердечная смерть (ВСС) может иметь два варианта: 1) быстрая остановка сердца, связанная с фибрилляцией желудочков, и вторичная смерть мозга; 2) медленная остановка сердца, реализующаяся постепенным угнетением деятельности сердечно-сосудистой системы. Основным механизмом ВСС у молодых лиц является аритмогенный — фибрилляция желудочков (80 %), реже — брадикардия или асистолия (20 %). Основными причинами аритмической смерти выступают желудочковые аритмии и внутрижелудочковые или атриовентрикулярные блокады, приводящие к клинической смерти [18, 19]. При этом спазм коронарных артерий и резкое увеличение потребности миокарда в кислороде (особенно при физической нагрузке), изменение нервной регуляции и увеличение чувствительности миокарда к ишемии способствуют развитию аритмических состояний. Острая коронарная недостаточность, характерная для лиц в возрасте до 40 лет, часто осложняется фибрилляцией желудочков или электромеханической диссоциацией, которые также являются ведущими в наступлении смерти [19, 20].

Исследование дисплазии соединительной ткани получило всестороннее развитие в течение последних 15 лет [16]. Системный клинический подход к изучению данной патологии и отдельные эпидемиологические исследования показали, что отдельные фенотипические проявления ДСТ, начиная с пубертатного возраста, встречаются у молодых лиц в 0,6–80,0 % наблюдений. Работы, посвященные во-

просам внезапной смерти и судебно-медицинской диагностике ее причин, указывают, что лица, имеющие признаки ДСТ, умирают в возрасте до 40 лет, преждевременно, на фоне физических нагрузок [11]. Данные обстоятельства диктуют необходимость всестороннего комплексного изучения данной патологии как на клиническом, так и на морфологическом уровнях.

По литературным данным, дисплазия соединительной ткани (ДСТ) (dis — нарушение, plasio — развитие, образование) — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном, постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением. ДСТ представляет собой генетически обусловленный системный прогрессирующий процесс. Под групповым понятием ДСТ объединяют генетические заболевания, различные по клинической характеристике, — синдром Марфана, синдром Элерса—Данлоса, несовершенный остеогенез. Также признаки ДСТ встречаются при некоторых хромосомных болезнях — синдром Дауна, Шерешевского—Тернера, Клайнфелтера. В последнее время выделены и описаны не только первичные наследственные болезни соединительной ткани, но и недифференцированные формы ДСТ — MASS-фенотип. В эту группу принято включать врожденные деформации грудной клетки, позвоночника, варикозное расширение вен, патологию кожи, суставов и другие внешние признаки [22]. Однако установлено, что при выраженных клинических синдромах ДСТ и при недифференцированных вариантах наблюдается повреждение I типа коллагена. I тип коллагена является главным компонентом коллагена в коже, артериях, костях, что и отражает высокие фенотипические и органые проявления ДСТ. Широкое разнообразие клинических и морфологических проявлений ДСТ обусловлено тем, что повреждение коллагена I типа может захватывать экстрацеллюлярный матрикс в организме в целом. Однако при ДСТ нарушается и другой волокнистый компонент соединительной ткани — эластин, аномалии которого выявлены при синдроме Марфана с нормальным содержанием коллагена. Повреждение эластиновых фибрилл описано при синдроме *cutis laxa* и Элерса—Данлоса [22]. Кроме того, причиной клинических и морфологических проявлений ДСТ являются аномалии структурных белков и белково-углеводных комплексов соединительной ткани. Так, например, при несовершенном остеогенезе выявлено снижение остеонектина, протеогликанов, сиалопротеидов. Следствием дефекта в молекуле фибронектина, скрепляющего коллагеновые

волокна с гликопротеинами, являются клинические проявления синдрома Элерса—Данлоса Х типа, аномальный фибронектин найден и при II типе этого синдрома [22].

Результаты биохимических исследований показали, что в основе «несиндромных» форм ДСТ, таких как пролапс митрального клапана, гиперэластичность кожи, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, лежат генетически обусловленные нарушения коллагена, эластина, фибронектина, протеогликанов. При этом выявлена неполноценность V типа коллагена и дополнительный коллаген III типа, который продуцируют фибробласты миксоматозно измененного митрального клапана.

Кроме того, нарушение процессов фибриллогенеза может быть следствием дефекта различных ферментов, определяющих регенераторные потенции соединительной ткани [22, 23].

Таким образом, в основе заболеваний, связанных с врожденной патологией соединительной ткани, лежат молекулярные нарушения, приводящие к изменению структуры и функции соединительной ткани. ДСТ морфологически характеризуются структурными изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, нарушениями гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов, что приводит к дезорганизации матрикса на уровнях волокон, пучка волокон, ткани в целом. Конкретный фенотип индивидуума, выраженность клинических и морфологических проявлений ДСТ зависят от уровня генетического поражения элементов соединительной ткани. Системность поражения при ДСТ обусловлена широким распространением в организме соединительной ткани, которая составляет строу внутренних органов, формирует костно-мышечную систему и абрис тела. Характер поражения внутренних органов и систем обусловлен нарушениями собственных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений [23].

Отсутствие у пациентов с признаками ДСТ каких-либо жалоб или клинических проявлений в определенный возрастной период отражает лишь эффективность компенсаторных механизмов. Однако из этого не следует, что у такого пациента отсутствует патология внутренних органов. Секционные наблюдения показывают, что у лиц с внешними признаками ДСТ при аутопсийном исследовании выявляются серьезные нарушения сердца, сосудов и других органов и систем [11]. Отсюда и вытекает необходимость комплексного клинического подхода в поиске стигм дисплазии соединительной ткани у лиц в молодом возрасте.

Дисплазия соединительной ткани имеет целый ряд синдромов, диагностика которых возможна как на клиническом уровне, так и при патоморфологическом исследовании при наступлении внезапной смерти. Следовательно, интеграция знаний по ос-

новным проявлениям ДСТ важна прежде всего для профилактики развития терминальных процессов и факторов риска внезапной смерти среди лиц молодого возраста.

Патология опорно-двигательной системы. Костно-мышечная патология и изменения со стороны суставов при ДСТ являются определяющими и ведущими звеньями в формировании анатомических и структурных предпосылок для патологии внутренних органов. Характерный абрис тела, конституциональный тип, характеризующийся высоким ростом, астеническим типом конституции, характерной формой грудной клетки (плоская, длинная, узкая, с наличием реберного угла менее 90°), создает классический фенотип субъекта с синдромом ДСТ. Нарушение развития верхних и нижних конечностей представлено в виде удлинения рук, долихостеномелии, арахнодактилии, искривления голеней, косолапости, наличием различных типов плоскостопия. Выявление патологии со стороны грудины — воронкообразная, килевидная, а также патология позвоночника — сколиоз, лордоз, сочетанные формы, прямая спина дополняют клиническую картину пациента, имеющего признаки дифференцированной или недифференцированной формы ДСТ. Патология со стороны скелета является основой формирования тороко-диафрагмального синдрома, клинически проявляющегося гиперфункцией дыхательной мускулатуры, нарушения анатомо-топографических взаимоотношений с уменьшением объема плевральных полостей и, как следствие, нарушением структурных и функциональных показателей бронхо-легочной системы. Диспластикозависимые изменения опорно-двигательного аппарата являются экстракардиальными факторами, отрицательно влияющими на функционирование аппарата кровообращения в целом. Деформации грудной клетки и позвоночника приводят к механическому сдавлению сердца и смещению сосудов. При малых нарушениях грудины сердце подвергается компрессии, а в случаях выраженных костных деформаций происходит прямое механическое воздействие на сердце, с его ротацией и смещением влево, с уменьшением просвета и перекрутом крупных сосудов. Длительное функционирование сердца в неблагоприятных условиях приводит к развитию метаболических нарушений в миокарде, а также энергетическому истощению кардиомиоцитов, в последующем создавая субстрат для развития миокардиодистрофий, сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца.

Внешние признаки патологии костного каркаса, выявляемые как при клиническом обследовании пациентов, так и в ходе аутопсийного исследования, подтверждаются характерными морфологическими изменениями, выявляемыми при исследовании хрящевой части ребер и грудины: извитость вну-

трикостных сосудов, нарушение их ориентации, в месте стыковки с хрящем определялась десмальной структуры кость. Выявлялось истончение кортикального слоя грудины. В губчатых структурах наблюдалось истончение костных балок, в межбалочных клетках — скопления жировых клеток. Обращал на себя внимание несколько меньший объем красного костного мозга по сравнению со средней возрастной нормой. При исследовании гиалинового хряща ребер наблюдалось нарушение порядка чередования слоев гиалинового хряща, в костных структурах также отмечалась альцианофилия остеоцитов и остеобластов. В хондроцитах и хондробластах выявлялись вакуоли с положительной реакцией на слизь. Обращала на себя внимание и неупорядоченность изогенных групп. Вокруг них наблюдалась активная ШИК+ реакция, бледнеющая при обработке тестиккулярной гиалуронидазой. Наблюдалась положительная реакция с альциановым синим, что отражало повышение деполимеризованных сульфатированных и несulfатированных гликозаминогликанов в хрящевых структурах.

Кардиоваскулярная патология. Патология грудины и позвоночника с нарушением формообразования грудной клетки в целом и выявляемыми при жизни функциональными изменениями со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы формируют кардиоваскулярный синдром, выраженность которого пропорциональна степени нарушения костно-мышечных структур. Патология грудины и позвоночника при ДСТ приводит к структурным изменениям сердца и крупных сосудов — аорты, легочного ствола. Нарушение формообразования сердца у лиц с ДСТ проявляется нарушением его положения и формы: при аутопсийном исследовании внезапной смерти лиц молодого возраста выявляется гипоплазия сердца (массой менее 240 г), его вертикальное положение, преобладание вертикальных размеров, диагностируется перекут или частичный перекут сердца, что при жизни способствует выраженным гемодинамическим нарушениям. Патология клапанов у лиц с ДСТ представлена пролапсом митрального клапана, клапанов аорты, легочной артерии, с характерными гистологическими признаками в виде миксоматоза митрального клапана и снижения коллагеновых структур, что и является морфологическим субстратом пролабирования створок. Таким образом, функционирование сердечно-сосудистой системы при ДСТ происходит в неблагоприятных интра- и экстракардиальных условиях, что обусловлено анатомическими, структурными и морфологическими особенностями.

Патология аорты у лиц с ДСТ наиболее яркая и всегда при исследовании случаев внезапной смерти выявляется в виде общей гипоплазии, снижения диастаза, уменьшения толщины стенки аорты и фор-

мирования аневризм восходящего отдела или дуги. Разрывы патологически измененной аорты на высоте физической активности с развитием геморрагического шока являются причиной внезапной смерти у лиц с ДСТ. Морфологическое исследование аорты при синдроме Марфана позволило выявить неравномерное истончение ее стенки, разрыхление эндотелиального слоя, разрежение и фрагментацию его, очаговое отсутствие эластических волокон, их истончение, уменьшение числа гладкомышечных волокон, окруженных соединительной тканью с псевдокистами, содержащими метакромное мукоидное вещество, образование полостей в зоне меди, ее некроз, периаартериальный фиброз. Обнаружены были и аналогичные изменения в аорте и магистральных артериях большого круга кровообращения. В зоне аневризмы аорты выявляются изменения питающих сосудов — внутрстеночные сосуды, определяемые в средней оболочке, бывают источены и расширены, часто с периваскулярными кровоизлияниями. Иногда в адвентиции и меди выявляются периваскулярные, преимущественно лимфогистиоцитарные инфильтраты, что придает сходство с неспецифическим аортитом. При патологической извитости и петлеобразовании сонных артерий в зоне петлеобразования также отмечаются воспалительные процессы в стенках *vasa vasorum*, очевидно, травматического (механического) характера вследствие постоянной пульсации. Нарушения трофики сосуда при этом приводят к ранним дистрофическим и некробиотическим изменениям в его стенке с последующим замещением грубой волокнистой соединительной тканью и развитием аневризмы [25].

У лиц с ДСТ выявляется патология экстра- и интрацеребральных сосудов. Разрыву патологически измененной стенки могут способствовать такие факторы, как артериальная гипертензия, стрессовая или травматическая ситуация, высокие физические нагрузки и др. Патология сосудов головного мозга сочетается с внешними и внутренними (органными) признаками ДСТ, представлена нарушением формы, структуры сосуда и изменением морфологии сосудистой стенки. Патогенез аневризмообразования артерий складывается из двух компонентов: воздействия гемодинамических факторов и особенностей резистивных свойств сосудистой стенки. Сочетание нарушения резистивных свойств сосудистой стенки и воздействия гемодинамических факторов (например, внезапное резкое повышение кровяного давления при остром чрезмерном напряжении скелетной мускулатуры, большая скорость кровотока) во многом определяют прогрессивное аневризмообразование артерий при ДСТ, потенциально опасное разрывом их стенки с летальным исходом [24].

Современные описания артерий мышечного и смешанного типов (сонных, почечных, мозговых)

при дисплазиях соединительной ткани указывают на существование нескольких типов их поражения: бифуркационно-гемодинамические аневризмы, мешотчатые аневризмы, долихоэктазии артерий (веретенообразная форма), патологические извитости (вплоть до петлеобразования). Морфологическое изучение аневризм сосудов при ДСТ показывает истончение ее стенки при явлениях неравномерного утолщения интимы с явлениями фиброэластоза, с истончением средней оболочки и ее очаговой атрофии, признаки гиперэластола и фрагментации. Вследствие этого — усиление складчатости внутренней эластической мембраны. При исследовании стенка аневризм обычно лишена сосудов, состоит из плотно упакованных пучков коллагеновых волокон со скудными клеточными элементами. Примерно в $\frac{2}{3}$ случаев разрыву аневризмы артерий основания головного мозга предшествует внутрисстеночное расслаивающее кровоизлияние. Формирование аневризм сосудов головного мозга у лиц с ДСТ происходит в возрасте старше 15 лет, когда присоединяются такие факторы риска, как артериальная гипертензия, гемодинамические нарушения и изменение образа жизни (повышенная физическая активность).

Основным морфологическим критерием диагностики врожденной патологии сосудистой стенки является нарушение структурности и упорядоченности эластических мембран, врожденная патология мышечного слоя сосуда, что является одним из ведущих механизмов формирования аневризм при гемодинамических и регуляторных нарушениях. Данные обстоятельства повышают емкостную функцию сосуда, приводят либо к формированию аневризм, либо к неравномерному сужению и расширению сосуда, с высоким риском разрыва патологически измененной сосудистой стенки в условиях провоцирующих факторов, с развитием геморрагического инфаркта, субарахноидального кровоизлияния и наступлением внезапной смерти.

Таким образом, поражения сердечно-сосудистой системы при ДСТ являются доминирующими при исследовании случаев внезапной смерти. Выраженные и распространенные изменения сердца и сосудов отмечаются при тяжелых системных формах ДСТ — синдроме Марфана, синдроме Элерса—Данлоса и др. Однако регистрируются и изолированные поражения сердца (пролапс митрального клапана) и сосудов, особенно у лиц молодого возраста. По мере прогрессирования ДСТ наблюдается прогрессирующее качественное и количественное нарастание патологических изменений со стороны сердца и сосудов, обуславливающее развитие сердечно-сосудистых нарушений. Патология сердца и сосудов лиц с ДСТ при аутопсийном исследовании выявляется в 83 % случаях, однако данная патология не была диагностирована у подростков и молодых

лиц при жизни. В условиях присоединения провоцирующих факторов имеющиеся структурные нарушения приводили к развитию терминальных симптомов комплексов и фатальных аритмий. Изменения в сердце способствуют развитию аритмического синдрома, нарушению иннервации сердца и кровообращения, которые и обуславливают наступление мгновенной сердечной смерти. Дилатационные изменения полостей сердца при физической нагрузке (внезапная спортивная смерть) являются причиной снижения сократительной способности миокарда, его электрической нестабильности и развития различного вида аритмий. Патология артериальных сосудов — от аневризм, обусловленных нарушением эластичности сосудистой стенки, до изменения формы и положения, нарушения структуры сосудистой стенки — может обусловить основную причину смерти при разрыве патологически измененной стенки. Патология венозных сосудов, также встречающаяся в рамках ДСТ, смертельна только на уровне центральной нервной системы и реализуется тромбоэмболией легочной артерии, как причиной внезапной смерти. В остальных случаях она лишь усиливает депонирование крови в тех или иных локализациях.

Патология органов дыхания. У лиц с ДСТ данная патология представлена клинически бронхолегочным синдромом в виде трахеобронхиальной дискинезии, буллезной эмфиземы, рецидивирующим течением хронического бронхита с астматическим компонентом и наличием признаков гипервентиляционного синдрома. Причинами смерти у таких лиц являются спонтанные пневмо- и гемотораксы, развитие очаговых бронхопневмоний на фоне синдрома иммунологической недостаточности и легочно-сердечная недостаточность при наличии торакодиафрагмального синдрома в сочетании с патологией сердца. Функциональные изменения бронхолегочной системы при ДСТ обусловлены нарушением структуры мышечно-хрящевого каркаса, как трахеобронхиального дерева, так и ткани легкого, что повышает их эластичность, с формированием признаков трахеобронхомегалии, трахеобронхомаляции и бронхоэктазии. «Изменения трахеобронхиального дерева сопровождаются дискинезией стенки воздухопроводящих путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе), что способствует задержке эвакуации секрета. Именно эти механизмы и формируют бронхолегочный синдром. Нарушения функций бронхиального дерева, обусловленные перечисленными факторами, способствуют инфицированию и хронизации воспалительного процесса. Фиброзно-склеротические изменения, развивающиеся при этом, усугубляют клапанный механизм бронхиальной обструкции» [27, 28].

Патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У лиц с ДСТ патология органов ЖКТ, как

правило, не является основной ведущей патологией и причиной внезапной смерти, но во всех случаях устанавливается определенная взаимосвязь между ДСТ и степенью выраженности патологии системы пищеварения. Патоморфологическая картина поражения пищеварительного тракта носит синдромный характер и не имеет конкретной нозологической очерченности. Описаны случаи манифестации поражений желудочно-кишечного тракта, ставшей непосредственно причиной смерти, — кровотечение из разрыва аневризмы артерии пищевода, прободение язвы малой кривизны желудка и кровотечение из сосудов стенки дивертикула толстой кишки. Нарушения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений у лиц с ДСТ проявляются наличием гастроптоза, долихосигмы, дивертикула толстой кишки, атипичного положения желчного пузыря с неполным перекрутом шейки и пузырного протока и его горизонтальное положение со значительным удлинением шейки пузыря. При исследовании желчных протоков наблюдается их удлинение с истончением и некоторой извитостью желчных ходов. Все изменения желчевыводящих путей сопровождаются признаками атонии стенок, которые свидетельствовали об имевшей место прижизненной дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей. Застой желчи и явления калькулезного холецистита также являются постоянными признаками, выявляемыми в ходе исследования случаев внезапной смерти лиц с признаками ДСТ. При секционном исследовании внезапной смерти молодых лиц с признаками ДСТ необходимо определять взаимоотношение поражения желудочно-кишечного тракта с дисплазией соединительной ткани для оценки роли данной патологии в наступлении смерти [21].

Патоморфология органов мочевого выделения. Анализ всех секционных случаев показал, что спектр поражения почек при ДСТ достаточно широк. Патологические изменения затрагивают практически все структурно-функциональные единицы почек. Патология почек у лиц с ДСТ при внезапной смерти характеризовалась нарушением анатомической формы, топографии, структуры и, соответственно, функции органа. Кроме этого, встречались аномалии почечных сосудов, которые являлись основным и пусковым звеном в возникновении вазоренальной гипертензии. Наиболее часто выявляемая патология была представлена нефроптозом, смещение почек варьировало от 8 до 15–20 см, причем степень опущения органа варьировала в зависимости от возраста больного: чем старше субъект, тем степень нефроптоза более выражена. У лиц с выраженными скелетопатиями выявляются признаки дистопии почек — поясничная дистопия, подвздошная, тазовая. Все виды дистопий сопровождались структурными изменениями мочеточников, почечных сосудов и измене-

ниями нефронов. Явления нефроптоза и дистопии всегда сопровождались изменением формы, размера органа, а также различной степенью ротации. При морфометрическом исследовании почек у лиц с синдромными формами ДСТ (синдром Марфана, Элерса—Данлоса, несовершенный остеогенез) выявлялось удвоение и неполное удвоение почек с признаками удвоения и гипоплазии чашечно-лоханочной системы. Данная патология чашечно-лоханочной системы во всех случаях сопровождалась выраженными в той или иной степени осложнениями: пиелонефрит, вторичное камнеобразование, иногда с развитием гидронефроза. При несовершенном остеогенезе выявлялись обструктивные процессы по ходу мочевых путей в виде аномалий мочеточников с перекрутами. Диспластические изменения касались и почечных сосудов, которые представлены общей извитостью, гипоплазией, иногда с формированием аневризматических выпячиваний. Во всех случаях наблюдалось расширение диаметра аорты на уровне отхождения почечных артерий, а также увеличение диаметра почечных артерий и вен. Основная патология почек у лиц с ДСТ чаще всего ведет к развитию артериальной гипертензии, что в совокупности с аритмическим и другими кардиальными синдромами ДСТ составляет основу танатогенеза внезапной смерти. Наличие хронических воспалительных изменений в почках, лоханочно-мочеточниковом сегменте, как калькулезный или бескаменный пиелонефрит, также имеет значение в развитии латентно протекающего гипертензионного синдрома, но который в совокупности отягощает течение кардиальных синдромов ДСТ [11, 21]. Таким образом, патология почек лиц с ДСТ при внезапной смерти значительно выше, чем у лиц без патологии соединительной ткани.

Клиническими синдромами у лиц с ДСТ, диагностируемыми как у детей, подростков, так и в возрасте старше 18 лет, являются синдром неврологических нарушений и нарушения психической сферы, проявляющиеся в вегетативной дисфункции, невротическими и депрессивными состояниями. При исследовании неврологического статуса у лиц с ДСТ выявляют признаки повышенной тревожности, немотивированного страха, наличие различных фобий, ипохондрическое настроение и общее снижение эмоционального фона. Синдром артериальной гипертензии отражает, как правило, патологию как со стороны опорно-двигательной системы, сердечно-сосудистой, так и со стороны почек. Изучение акушерско-гинекологического статуса у лиц с ДСТ позволило выявить целый спектр патологических нарушений, как у девочек-подростков в виде задержки формирования вторичных половых признаков, развития ювенильных маточных кровотечений и нарушения менструального цикла, так и патологии женщин репродуктивного возраста — пролапс гени-

талий, патология беременности и родов (быстрые и стремительные роды, преждевременные роды, высокая частота самопроизвольных абортов) [29, 30].

Таким образом, дисплазия соединительной ткани является системной патологией, охватывающей практически все органы и системы, с прогрессивным развитием, начиная с пубертатного возраста. Данная патология, в зависимости от степени выраженности и органной специфичности, является фактором риска внезапной смерти прежде всего лиц молодого трудоспособного возраста, ведущих активный образ жизни и считающих себя практически здоровыми. Своевременное выявление признаков ДСТ на клиническом уровне позволит предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений и скорректировать образ жизни такого субъекта. Комплексный подход к изучению ДСТ позволит разработать судебно-медицинские критерии диагностики внезапной смерти при данной патологии.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Пиголкин Ю.И.* Национальное руководство по судебной медицине и судебно-медицинской экспертизе. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2014; 727 с.
[*Pigolkin Yu.I.* National forensic medicine and forensic medical expertise guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 727 pp. (In Russian)]
2. *Глыбочко П.В., Пиголкин Ю.И., Николенко В.Н. и др.* Судебно-медицинская диагностика возраста. Москва: изд-во Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2016; 318 с.
[*Glybochko P.V., Pigolkin Yu.I., Nikolenko V.N., et al.* Forensic age diagnostics. Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2016; 318 pp. (in Russian).]
3. *Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М., Гальчиков Ю.И.* Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста. Судебно-медицинская экспертиза. 2016; 5(59): 4–9.
[*Pigolkin Yu.I., Shilova M.A., Kildyushov E.M., Galchikov Yu.I.* Forensic medical characteristics of the causes of sudden death in young people. Forensic and medical examination. 2016, 5 (59): 4–9 (in Russian).]
4. *Шилова М.А., Мамедов М.Н.* Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. Кардиология. 2015; 7 (55): 78–83.
[*Shilova M.A., Mamedov M.N.* Sudden cardiac death in young people: risk factors, causes, morphological equivalents. Cardiology. 2015; 7 (55): 78–83 (in Russian).]
5. *Тимофеев И.В.* Патология лечения. СПб.: Северо-Запад. 1999; 656 с.
[*Timofeev I.V.* Pathology of treatment. St. Petersburg: Severo-Zapad, 1999; 656 pp. (In Russian)]
6. *Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Неминуций Н.М.* Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 272 с.
[*Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Neminushchiy N.M.* Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 272 pp. (in Russian).]
7. *Loeys B.L. et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Am. J. Med. Gen. 2010; 47 (7): 476–485.
8. *Engel G.L.* Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope, and sudden death. Annals of Internal Medicine. 1978; 89(3): 403–412.
9. *Duraković Z., Mišigoj Duraković M., Škavić J.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death in Croats, young athletes in 25 years. Collegium antropologicum. 2011; 35(3): 793–796.
10. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: изд-во ОГМА, 1994; 215 с.
[*Yakovlev V.M., Nechaeva G.I.* Cardiorespiratory syndromes in connective tissue dysplasia. Omsk: OGMA, 1994; 215 pp. (In Russian)]
11. *Шилова М.А.* Судебно-медицинская диагностика причин внезапной смерти у лиц с дисплазией соединительной ткани: дис. ... канд. мед. Наук. Барнаул, 1999; 144 с.
[*Shilova M.A.* Forensic diagnosis of the causes of sudden death in patients with dysplasia of connective tissue: dissertation ... PhD in Medical Sciences. Barnaul, 1999; 144 pp. (in Russian).]
12. *Гаврилова Е.А., Земцовский Э.В.* Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов. Вестник аритмологии. 2010; 62: 59–62.
[*Gavrilova E.A., Zemtsovsky E.V.* Sudden cardiac death and myocardial hypertrophy in athletes. Herald of arrhythmology. 2010; 62: 59–62 (in Russian).]
13. *Дембо А.Г., Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989; 464 с.
[*Dembo A.G., Zemtsovskii E.V.* Sportivnaya kardiologiya: rukovodstvo dlya vrachei. (Sports Cardiology: Doctor's Guide.) Leningrad: Meditsina (Medicine), 1989; 464 pp. (in Russian).]
14. *Смоленский А.В.* Сердечно-сосудистые заболевания и внезапная смерть в спорте. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6): 349–350.
[*Smolensky A.V.* Cardiovascular diseases and sudden death in sports. Cardiovascular therapy and prevention. 2008; 7(6): 349–350 (in Russian).]
15. *Marijon E., Tafflet M., Celermajer D.S., et al.* Sports-related sudden death in the general population. Circulation. 2011; 124(6): 672–681.
16. *Мартинов А.И., Нечаева Г.И.* Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Москва, 2016; 76 с.
[*Martynov A.I., Nechaeva G.I.* National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue. Moscow, 2016; 76 pp. (in Russian).]
17. *Яковлев В.М., Мартинов А.И., Ягода А.В.* Соединительнотканые дисплазии сердца и сосудов: биология развития, клинко-визуальная диагностика. Ставрополь, 2010; 319 с.
[*Yakovlev V.M., Martynov A.I., Yagoda A.V.* Dysplasia of connective tissue of the heart and blood vessels: developmental biology, clinical and visual diagnostics. Stavropol, 2010; 319 pp. (In Russian)]
18. *Gardner R.A., Kruyer W.B., Pickard J.S., Celio P.V.* Nonsustained ventricular tachycardia in 193 US military aviators: long-term follow-up. Aviation, space, and environmental medicine. 2000; 71(8): 783–790.

19. *Priori S.G., Napolitano C., Giordano U., et al.* Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *The Lancet*. 2000; 355(9206): 808–809.
20. *Tester D.J., Ackerman M.J.* Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49(2): 240–246.
21. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012; 49 с.
[Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. Moscow, 2012; 49 pp. (In Russian)]
22. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб.: Невский диалект, 2000; 22 с.
[*Kadurina T.I.* Hereditary collagenopathies. Clinical manifestation, diagnosis, treatment, screening. St. Petersburg: Nevsky dialect, 2000; 22 pp. (in Russian).]
23. *Кадурина Т.И., Горбунова В.* Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009; 704 с.
[*Kadurina T.I., Gorbunova V.* Dysplasia of connective tissue. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2009; 704 pp. (In Russian)]
24. *Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Глоба И.В.* Патология сосудов в аспекте внезапной смерти лиц молодого возраста и дисплазии соединительной ткани: анатомо-физиологические и морфологические параллели. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 1(23): 36–42.
[*Pigolkin Yu.I., Shilova M.A., Globa I.V.* Vascular pathology in the aspect of sudden death among young people and dysplasia of connective tissue: anatomical, physiological and morphological parallels. *Angiology and vascular surgery*. 2017; 1(23): 36–42 (in Russian).]
25. *Должанский О.В., Шилова М.А., Пальцева Е.М. и др.* Аневризма аорты при идиопатическом кистозном медионекрозе Эрлгейма в патологоанатомической и судебно-медицинской практике. *Архив патологии*. 2016; 4(78): 3–9.
[*Pigolkin Yu.I., Dolzhansky O.V., Shilova M.A., et al.* Aortic aneurysm in Erdheim's idiopathic cystic medial necrosis in autopsy and forensic medicine. *Archive of pathology*. 2016; 4 (78): 3–9 (in Russian).]
26. *Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др.* Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? *Лечащий врач*. 2012; 9: 14–18.
[*Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., et al.* Dysplasia of connective tissue in the genesis of bullous emphysema: will primary primary spontaneous pneumothorax remains «primary»? *The attending physician*. 2012; 9: 14–18 (in Russian).]
27. *Василенко Г.П., Верещачина Г.Н., Долганова Д.Н. и др.* Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого. *Сибирский консилиум*. 2000; 1(11): 33–36.
[*Vasilenko G.P., Vereshchagina G.N., Dolganova D.N., et al.* Spontaneous pneumothorax as a manifestation of the dysplastic lung. *Sibirskii konsilyum*. 2000; 1(11): 33–36 (in Russian).]
28. *Нестеренко З.В.* Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей. *Украинский пульмонологический журнал*. 2000; 65–66.
[*Nesterenko Z.V.* The role of congenital dysplasia of connective tissue in the clinical symptoms of bronchial asthma in children. *Ukrainian pulmonological journal*. 2000 ; 65–66. (in Russian).]
29. *Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Виноходова Е.М. и др.* Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве. *Успехи современного естествознания*. 2014; 9(1): 21–23.
[*Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Vinokhodova E.M., et al.* The urgency of the problem of connective tissue dysplasia in gynecology and obstetrics. *Advances in modern natural science* in 2014; 9(1): 21–23 (in Russian).]
30. *Коган Е.А., Николенко В.Н., Занозин А.С. и др.* Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2–2): 323–326.
[*Kogan E.A., Nikolenko V.N., Zanozin A.S., et al.* Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in combination with hereditary thrombophilia as the cause of primary female infertility. *Medical News of the North Caucasus*. 2016; 11(2–2): 323–326 (in Russian).]

УДК 616.61-036.12:616.155.194-08

К.А. Айтбаев

д-р мед. наук, профессор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)

И.Т. Муркамилов

канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-нефролог Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)

В.В. Фомин

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

K.A. Aitbaev

MD, PhD, DSci, Prof., Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)

I.T. Murkamilov

MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Therapy I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)

V.V. Fomin

MD, PhD, DSci, Prof., Associate Fellow, Russian Academy of Sciences; Chair of Faculty Therapy No 1, Director of the V.N. Vinogradov Clinic of Faculty Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ: ОТ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ И ЭКЗОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА — К НОВЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПОДХОДАМ

TREATMENT OF RENAL ANEMIA: FROM BLOOD TRANSFUSIONS AND EXOGENOUS STIMULANTS OF ERYTHROPOIESIS TO NEW PHYSIOLOGICAL APPROACHES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-нефролог Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)
Адрес: 720040, Киргизия, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3
Тел.: +996 (557) 22-19-83
E-mail: murkamilov.i@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.08.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Murkamilov Ilhom, MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Therapy I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)
Address: 3, T. Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan
Tel.: +996 (557) 22-19-83
E-mail: murkamilov.i@mail.ru
Article received: August 23, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

В обзоре представлены новые лекарственные препараты для лечения анемии при хронической болезни почек, которые разработаны в последние годы и находятся в настоящее время на стадии клинических испытаний. Рассмотрены механизмы их действия, а также потенциально возможные побочные эффекты при использовании. На основании анализа данных предварительных клинических исследований делается вывод, что новые лекарственные препараты обладают высокой эффективностью, хорошо переносятся больными и в ближайшие годы могут быть включены в арсенал терапевтических средств для лечения нефрогенной анемии.

Abstract

The review presents new pharmaceuticals for the treatment of anemia in chronic kidney disease which have been developed in recent years and are currently in the clinical testing phase. Mechanisms of their action, as well as potential side effects are examined. Based on the analysis of data from preliminary clinical trials, it is concluded that the new pharmaceuticals are highly effective and well tolerated by patients, and in the coming years, could be included in the therapeutic arsenal for treatment of nephrogenic anemia.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, ингибиторы пролил-гидроксилазы, гепсидин, активин.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, inhibitors of prolyl hydroxylase, hepcidin, activin.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП), и ее тяжесть увеличивается по мере прогрессирования ренальной дисфункции. В доэритропоэтиновую эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудноразрешимой задачей и осуществлялась, главным образом, путем гемотрансфузий. Однако разработка и внедрение в клиническую практику три десятилетия назад рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом повлияло на эффективность лечения почечной анемии [1]. Сегодня лечение анемии основано на использовании экзогенных эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) — эпоэтина и его аналогов, а также пероральных или парэнтеральных введений железа [2]. К аналогам эритропоэтина относятся дарбэпоэтин и CERA (продолгованный активатор рецепторов эритропоэтина). Дарбэпоэтин состоит из ЭПО, который включает две дополнительные молекулы сиаловой кислоты, что придает ему более длительный период полураспада, в то время как CERA является пегилированным ЭПО-β с еще большим периодом полураспада. Схемы назначения этих препаратов более удобны для больных, т. к. позволяют вводить их реже существующих препаратов рчЭПО.

Однако данный подход, т. е. использование экзогенных ЭСА, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и негативные стороны, связанные с колебаниями уровня гемоглобина и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. В этой связи с целью разработки более эффективных и безопасных подходов к терапии почечной анемии созданы и продолжают создаваться новые препараты, основанные, главным образом, на физиологических подходах. Целью данного обзора является повышение уровня информированности врачей в отношении этих лекарственных средств, которые уже в ближайшие годы могут составить основу для лечения почечной анемии.

ЭПО-ИМИТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Эта группа включает в себя пептидные молекулы, которые действуют на рецепторы ЭПО, аналогично эндогенному ЭПО. Первым ЭПО-миметиком на рынке явился препарат *Peginesatide* (Hematide®), структура которого состоит из 2 пептидных це-

пей по 21 аминокислоте каждая, прикрепленных к группе полиэтиленгликоля. Период полураспада соединения составляет 80 ч, и его можно вводить в виде ежемесячных внутривенных или подкожных инъекций. Препарат был одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) в 2012 г. для использования только у пациентов, находящихся на гемодиализе. Поскольку *Peginesatide* не требует генетической технологии для своего производства, он является менее дорогостоящим, чем эпоэтин. Предварительные исследования показали и другие потенциальные преимущества *Peginesatide*. Например, отсутствие иммуногенности позволяет использовать его даже в случаях чистой аплазии красных клеток; также препарат продемонстрировал высокую эффективность у пациентов, которые были наиболее резистентными к другим ЭСА.

В январе 2013 г. были опубликованы одновременно результаты 2 проспективных, контролируемых и рандомизированных исследований по использованию *Peginesatide* у больных ХБП. Первое исследование (EMERALD) проводили в США и Европе. Оно включало в себя пациентов, находящихся на гемодиализе, с оценкой эффективности по сравнению с ЭПО-α, который вводили 1–3 раза в неделю. Главный вывод: хотя *Peginesatide* вводили один раз в месяц, тем не менее уровень гемоглобина у пациентов, принимавших его, был эквивалентен таковому у получавших ЭПО-α [6].

Второе исследование (PEARL) проводилось у преддиализных больных в тех же странах, но эффективность *Peginesatide* сравнивали с дарбэпоэтином, который вводился каждые две недели. К концу 52-й недели исследования эффективность двух сравниваемых препаратов оказалась сходной, однако в группе *Peginesatide* случаев внезапной смерти было в 7 раз больше, в результате чего FDA пришлось отозвать свое разрешение на проведение клинических испытаний [7].

Есть и другие рекомбинантные белки с ЭПО-имитирующими свойствами, которые в настоящее время находятся на начальных этапах исследования.

АГЕНТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОГЕННЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН

Ингибиторы пролил-гидроксилазы (PHIs)

У пациентов с ХБП отмечается дефицит ЭПО, т. е. имеющийся в сыворотке крови его уровень ока-

зывается не достаточным для усиления продукции гемоглобина в условиях гипоксии, и поэтому ускорения синтеза ЭПО в ответ на снижение уровня гемоглобина не происходит [8]. С другой стороны, дефицит ЭПО при почечной анемии является относительным, т. к. резервы для производства ЭПО у пациентов с ХБП достаточны, ибо ЭПО может производиться еще и печенью, что было продемонстрировано у пациентов, находящихся на гемодиализе в течение многих лет [8]. Кроме того, ЭПО-продуцирующие клетки сохраняются даже в пораженных почках и других тканях, которые могут производить достаточное количество ЭПО для поддержания пациентов без развития анемии. Такие ситуации часто наблюдаются в случаях, когда период заместительной почечной терапии длится очень долго, например, у пациентов с поликистозом или с гепатитом С [10].

Было давно известно, что жители высокогорья адаптированы к состоянию гипоксии, в котором они живут; аналогичное состояние, эквивалентное такому у жителей высокогорья, испытывают и пациенты, находящиеся на гемодиализе [11]. Оказалось, что в молекулярных механизмах адаптации к условиям гипоксии задействован так называемый гипоксия-индуцибельный фактор (HIF, hypoxia-inducible factor), экспрессия которого индуцируется при низком давлении кислорода. Установлено, что HIF является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе в ответ на изменения парциального давления кислорода. HIF — гетеродимерный белок, состоящий из 2 компонентов: гипоксия-чувствительных HIF- α и HIF- β (неактивный компонент). Первый состоит из 3 субъединиц, которые называются HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Из этих трех компонентов HIF-2 α является наиболее важной субъединицей, которая отвечает за контроль синтеза ЭПО у взрослых, а также регуляцию метаболизма железа. Экспериментальным путем установлено, что инактивация HIF-2 α с последующим кровопусканием приводит к развитию анемии, которая не восстанавливается, несмотря на нормальную функцию почек. Данный факт дает представление о том, какую значительную роль она играет в механизмах регуляции кроветворения. По этим причинам HIF-2 α становится важной мишенью для медикаментозной терапии почечной анемии.

В условиях нормоксии участия HIF-2 α в процессах кроветворения не требуется, и поэтому она инактивируется гидроксилированием через протеосомальный процесс деградации, вызванный пролил-гидроксилазами (PHD, prolyl-4-hydroxylase domain). По крайней мере, известны 3 подтипа PHD, называемых PHD1, PHD2 и PHD3. В отличие от условий нормоксии, при гипоксии, напротив, требуется увеличение количества эритроцитов

для улучшения транспорта кислорода. В этой связи участие HIF-2 α крайне необходимо, чтобы стимулировать эритропоэз, и достигается эта стабилизация HIF путем ингибирования семейства PHD. Таким образом, HIF-2 α становится основным регулятором эритропоэза, который происходит в условиях гипоксии [12].

Другой белок, гепсидин, синтезирующийся в печени, играет важную роль в развитии анемии, связанной с воспалением, поскольку способствует снижению биодоступности железа. Он действует через деградацию ферропортина — протеина, который выполняет функцию экспортера железа из всех клеток. Необходимо напомнить, что железо из пищи всасывается в двенадцатиперстной кишке, а затем, поступая в кровоток, связывается с трансферрином и оседает в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. Впоследствии, в тех случаях, когда требуется активизация эритропоэза, железо снова войдет в оборот и будет доставлено в костный мозг. Таким образом, отсутствие ферропортина, индуцированное гепсидином, блокирует выход железа из клетки, что приводит к сокращению железа в энтероцитах двенадцатиперстной кишки, гепатоцитах и макрофагах. Физиологически ингибирование гепсидина наблюдается при анемии, дефиците железа, гипоксии (индуцированное HIF-2 α) или из-за генетических нарушений, таких как в случае гемохроматоза. В противоположность этому, стимуляция гепсидина происходит в основном при воспалениях, что способствует развитию анемии.

К настоящему времени получены данные клинических исследований по четырем ингибиторам пролил-гидроксилазы — *FG-4592* (Roxadustat), *GSK1278863* (Daprodustat), *AKB-6548* (Vadadustat) и *BAY85-3934* (Molidustat).

Так, клинические исследования у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, а также находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, показали, что *FG-4592* (Roxadustat) хорошо переносится, поддерживает уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона и оказывает благотворное влияние на метаболизм железа [13]. Препарат повышал суммарную железо-связывающую способность независимо от пути введения, снижал уровни ферритина сыворотки и последовательно снижал уровни гепсидина [14, 12]. Кроме того, эффективность воздействия *FG-4592* на эритропоэз, по-видимому, не зависела от воспаления, т. к. потребность в общей дозе для поддержания уровня гемоглобина в целевом диапазоне не была связана с уровнями С-реактивного белка [13]. Медиана пиковых уровней сывороточного эритропоэтина через 8–12 ч после введения 1 мг/кг *FG-4592* составила 115 мЕд/мл [14], что значительно ниже уровня, который достигался при внутривенной инъекции рчЭПО [15]. В сравнительном исследовании фазы II Roxadusta благотворно влиял

на липидный обмен — снижал уровень общего холестерина в сыворотке крови диализных пациентов на ~ 20 % по сравнению с рекомбинантным эпоэтином альфа [16]. Исследования соединения *FG-4592* в настоящее время вступили в фазу III клинических испытаний.

В исследовании по безопасности и переносимости *GSK1278863* (*Daprodustat*) у физически здоровых граждан пероральное введение разовых доз 2–300 мг приводило к зависимому от дозы увеличению в сыворотке уровней эритропоэтина (до 1000 раз в группе 300 мг). Дозы 150 и 300 мг были также связаны со значительным увеличением уровня сывороточного VEGF (*vascular endothelial growth factor*), фактора роста эндотелия сосудов, по сравнению с плацебо-контролем [17]. В отдельном исследовании введение 10–100 мг *Daprodustat* преддиализным пациентам на стадии 3–5 ХБП и гемодиализным пациентам с ХБП привело к зависимым от дозы изменениям в гематологических параметрах и снижению уровней сывороточного гепсидина [18], без каких-либо существенных изменений в сыворотке крови уровней VEGF на исследуемых диапазонах доз.

Компания *Akebia Therapeutics* завершила фазу IIa и фазу IIb испытания своего соединения *AKB-6548* (*Vadadustat*) по управлению анемией у преддиализных пациентов с ХБП и в настоящее время зачисляет на проведение исследования диализных пациентов. *AKB-6548* хорошо переносился у пациентов с ХБП, повышал и поддерживал уровни гемоглобина в целевом диапазоне, увеличивал общую способность к связыванию железа и снижал сывороточные уровни как ферритина, так и гепсидина [19, 20]. В фазе II рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования суточные дозы 240, 370, 500 и 630 мг *AKB-6548* вводились пациентам с ХБП на стадии 3 и 4 ХПН в течение 6 недель. Статистически значимый рост значений гемоглобина, в пределах от ~ 7,5 до 15 г/л, наблюдался во всех дозирующих группах, в то время как уровни сывороточного эритропоэтина статистически значимо не отличались между пациентами, которые получали *Vadadustat*, и теми, кто получал плацебо [21]. Эти результаты указывают на то, что РНIs-терапия эффективна при лечении почечной анемии в физиологических диапазонах уровня эритропоэтина плазмы.

Соединение *BAU85-3934* (*Molidustat*) находится в настоящее время в фазе II клинических испытаний. *BAU85-3934* эффективно стимулировал эритропоэз на животных моделях почечной недостаточности и воспалительной анемии и, кроме того, продемонстрировал гипотензивный и кардиопротекторный эффекты у частично нефрэктомизированных крыс [22]. У человека введение 5–50 мг *Molidustat* приводило к дозозависимому увеличению уровней сывороточного эритропоэтина [23]. Пиковый уровень сывороточного эритропоэтина 39,8 мЕд/мл

наблюдался через 12 ч после введения однократной дозы (50 мг) препарата у здоровых людей (по сравнению с 14,8 мЕд/мл в группе плацебо) [24].

Таким образом, РНIs представляют собой новую терапевтическую группу для лечения почечной анемии с рядом преимуществ, таких как способность повышать уровни гемоглобина путем стабилизации HIF, тем самым предотвращая колебания уровня гемоглобина, а также возможность введения препаратов перорально, что улучшает мобилизацию железа и обеспечивает хороший профиль безопасности. В этой связи ингибиторы пролил-гидроксилазы могут стать в будущем хорошей альтернативой ЭСА, особенно если учесть, что цена РНIs является конкурентоспособной по сравнению с ЭСА, которые требуют рекомбинантных технологических процессов для их изготовления. Тем не менее необходимы более долгосрочные клинические исследования для того, чтобы убедиться в отсутствии потенциально негативных эффектов стабилизации HIF на ангиогенез.

Ингибиторы GATA

Контроль эритропоэза посредством HIF-2 α негативно регулируется с помощью GATA, который является фактором транскрипции, ингибирующим экспрессию ЭПО в печени и почках. Основными стимуляторами этой системы являются некоторые из известных провоспалительных цитокинов, такие как IL-1, IL-6 или TNF- α . Есть 4 подтипа GATA, и, вероятнее всего, что именно GATA-2 является тем соединением, которое оказывает наиболее сильное воздействие на регуляцию синтеза ЭПО. Таким образом, лекарства, способные блокировать систему GATA, могут вызывать такие же эффекты, какие вызывают лекарственные препараты, стабилизирующие HIF-2 α .

В настоящее время известны по крайней мере 2 специфических ингибитора GATA — *K7174* и *K11706*. Исследования на животных показали, что *K7174*, который подавляет активность GATA-1, -2 и -3, способен повышать синтез ЭПО, ранее ингибированный воспалительными цитокинами [25]. Другой ингибитор, *K11706*, обладает гораздо более мощным ингибирующим действием на GATA-2 и -3. В опытах *in vitro* показано, что его пероральное введение восстанавливает снижение гемоглобина, ретикулоцитов и эритроидных колониеобразующих единиц (КОЕ-Э), индуцированных такими цитокинами, как IL-1 или TNF- α [26]. Таким образом, эта группа ингибиторов может улучшать сниженный эритропоэз, индуцированный воспалением. Тем не менее необходимо проведение всех фаз клинических исследований, чтобы показать, что ингибиторы GATA играют определенную стимулирующую роль в гемопоэзе и могут быть использованы в клинической практике.

АГЕНТЫ С ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ

Антигепсидиновые агенты

Ингибция гепсидина под влиянием PNHs, как отмечалось выше, благотворно влияет на эритропоэз. Поэтому недавно был разработан специфический антигепсидиновый препарат. Первоначально он был испытан на обезьянах [27], однако в настоящее время имеются также данные о его использовании у человека. Этот препарат, известный как *Lexaptetid*, способен повышать уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина у пациентов, которые ранее имели повышенный уровень гепсидина, индуцированный эндотоксемией. Лечение переносилось хорошо [28]. Таким образом, лечение с помощью антигепсидиновых препаратов представляет собой еще один новый подход для управления анемией, связанной с воспалением.

Антиактивиновые агенты

Активин представляет собой белок, образованный 2 аналогичными мономерами, связанными дисульфидными мостиками, который принадлежит к надсемейству TGF-бета. Он в основном производится в овариальных фолликулах и гонадах, а наиболее важная его функция заключается в регулировании менструального цикла путем контроля секреции ФСГ (фолликулостимулирующий гормон). Активин также контролирует сперматогенез и участвует в процессах заживления ран, а также в регуляции секреции инсулина. В костной ткани он действует как ингибитор роста костей, стимулируя остеокласты и ингибируя остеобласты. Он имеет два типа рецепторов — тип I и тип II.

В последнее время был разработан антагонист рецептора активина типа IIA, названный *Sotatercept*. В испытании фазы I для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе препарат продемонстрировал улучшение маркеров формирования костной ткани и снижение резорбции кости, однако в качестве побочного эффекта наблюдалось повышение уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов [29]. После этих результатов большое количество клинических испытаний было начато для лечения анемий, связанных с опухолевыми процессами, метастазами или ХБП.

Предварительные исследования, выполненные на небольшой выборке гемодиализных пациентов, показали, что *Sotatercept* производит дозозависимое повышение уровня гемоглобина; лучший ответ достигался при использовании дозы 0,7 мг/кг. Были получены также такие дополнительные эффекты, как стимуляция образования костной ткани, с улучшением ее структуры и плотности (оценка с помощью количественной компьютерной томографии), и улучшение прогрессирования кальциноза сосудов

(оценка по шкале Агатстона). Эти выводы делают *Sotatercept* многообещающей молекулой со способностью благоприятно влиять на такие стандартные осложнения у ХБП-пациентов, как анемия, кальцификация сосудов и костные изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научной литературы, посвященной перспективам лечения анемии при почечной патологии, показывает, что за последнее десятилетие были разработаны новые молекулы, способные стимулировать эритропоэз на основе других механизмов, отличных от механизмов ЭСА. Некоторые из них могут вводиться перорально и на сегодняшний день показывают хорошую переносимость. В дополнение к возможности снижения затрат на лечение эти молекулы знаменуют собой начало новой эры в лечении анемии у больных с ХБП.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Winearls C.G., Oliver D.O., Pippard M.J., et al.* Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986; 2: 1175–1178.
2. *Besarab A., Amin N., Ahsan M., et al.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 530–538.
3. *Livnah O., Stura E.A., Middleton S.A., et al.* Crystallographic evidence for preformed dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science*. 1999; 283: 987–990.
4. *Koury M.J.* Erythropoietin: the story of hypoxia and a finely regulated hematopoietic hormone. *Exp. Hematol.* 2005; 33: 1263–1270.
5. *Дворецкий Л.И., Желнов И.В., Дятлов И.В.* Клиническое значение анемии у больных сердечной недостаточностью. *Сеченовский вестник*. 2010; 2: 22–27.
[*Dvoretzkiy L.I., Zhelnov I.V., Dyatlov I.V.* Clinical significance of anemia in patients with heart failure. *Sechenovskiy vestnik*. 2010; 2: 22–27 (in Russian).]
6. *Fishbane S., Schiller B., Locatelli F., et al.* EMERALD Study Groups. Peginesatide inpatients with anemia undergoing hemodialysis. *N. Eng. J. Med.* 2013; 368: 307–319.
7. *Macdougall I.C., Provenzano R., Sharma A., et al.* PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 320–332.
8. *López-Gómez J.M., Jofre R., Moreno F.* rHuEpo before dialysis and in dialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10(Suppl. 6):31–35.
9. *López-Gómez J.M., Gonzalez C., Luno J., et al.* Asociación entre hepatopatía y mejoría de la anemia en pacientes en hemodiálisis periódica. *Nefrología*. 1981; 2: 35–38.

10. Verdalles U., Abad S., Vega A., et al. Factors related to the absence of anemia in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011; 32: 69–74.
11. Blumberg A., Keller H., Marti H.R. Effect of altitude on erythropoiesis and oxygen affinity in anaemic patients on maintenance dialysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1973; 3(2): 93–97.
12. Maxwell P.H., Eckardt K.U. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 157–168.
13. Scortegagna M., Morris M.A., Oktay Y., et al. The HIF family member EPAS1/HIF-2 α is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood.* 2003; 102: 1634–1640.
14. Gruber M., Hu C.J., Johnson R.S., et al. Acute postnatal ablation of Hif-2 alpha results in anemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 2301–2306.
15. Kapitsinou P.P., Liu Q., Unger T.L., et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood.* 2010; 116: 3039–3048.
16. Rhodes M.M., Kopsombut P., Bondurant M.C. Bcl-xL prevents apoptosis of late-stage erythroblasts but does not mediate the antiapoptotic effect of erythropoietin. *Blood.* 2005; 106: 1857–1863.
17. Simonson T.S., McClain D.A., Jorde L.B., et al. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum. Genet.* 2012; 131: 527–533.
18. Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation.* 2007; 115: 1132–1146.
19. Wenger R.H., Stiehl D.P., Camenisch G. Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci. STKE* 2005; 306: re12.
20. Semenza G.L. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001; 13: 167–171.
21. Morita M., Ohneda O., Yamashita T., et al. HLF/HIF-2 α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J.* 2003; 22: 1134–1146.
22. Scortegagna M., Ding K., Zhang Q., et al. HIF-2 α regulates murine hematopoietic development in an erythropoietin-dependent manner. *Blood.* 2005; 105: 3133–3140.
23. Mastrogiannaki M., Matak P., Keith B., et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1159–1166.
24. Percy M.J., Furlow P.W., Lucas G.S., et al. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 162–168.
25. Umetani M., Nakao H., Doi T., et al. A novel cell adhesion inhibitor, K-7174, reduces the endothelial VCAM-1 induction by inflammatory cytokines, acting through the regulation of GATA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 272(2): 370–374.
26. Nakano Y., Imagawa S., Matsumoto K., et al. Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease. *Blood.* 2004; 104: 4300–4307.
27. Schwobel F., van Eijk L.T., Zboralski D., et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood.* 2013; 121: 2311–2315.
28. Van Eijk L.T., John A.S., Schwobel F., et al. Effect of the anti-hepcidin spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood.* 2014; 124: 2643–2646.
29. Ruckle J., Jacobs M., Kramer W., et al. Single-dose, randomized double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 744–752.

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64

С.Р. Гутова*аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России***А.В. Фендрикова***канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России***М.В. Скибицкая***врач-терапевт МБУЗ «Городская поликлиника» № 3***S.R. Gutova***Postgraduate student at the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University***A.V. Fendrikova***MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University***M.V. Skibitskaya***Physician, City polyclinic № 3*

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

PECULIARITIES OF DIURNAL BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гутова Саида Руслановна, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России**Адрес:** 385020, Республика Адыгея, г. Майкоп,

ул. Пролетарская, д. 447

Тел.: +7 (960) 436-83-47**E-mail:** saidagutova@mail.ru**Статья поступила в редакцию:** 17.01.2018**Статья принята к печати:** 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Gutova Saida, Postgraduate student at the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University**Address:** 447, Proletarskaya str., Maykop, Republic of Adygea, 385020, Russia**Tel.:** +7 (960) 436-83-47**E-mail:** saidagutova@mail.ru**Article received:** January 17, 2018**Article approved for publication:** February 15, 2018

Аннотация

Целью настоящего исследования стало определение особенностей суточного профиля артериального давления (СПАД) у больных артериальной гипертензией (АГ) с предиабетом или сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В исследование было включено 133 пациента с АГ, в том числе 30 — без нарушений углеводного обмена, 73 — с предиабетом, 30 — с СД 2-го типа. Всем больным проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens. По результатам исследования у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом основные показатели СПАД оказались сопоставимыми с таковыми больных АГ и СД 2-го типа. Кроме того, при наличии нарушений углеводного обмена большинство параметров были достоверно выше по сравнению с лицами с изолированной АГ, причем наиболее существенно различались такие показатели, как преимущественно ночное среднее пульсовое, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД). Важно, что у больных АГ с нарушениями углеводного обмена выявлялась более выраженная «нагрузка давлением»,

Abstract

The purpose of this study is to assess the features of diurnal blood pressure profile (DBPP) in patients with arterial hypertension (AH) and prediabetes or type 2 diabetes. The study included 133 patients with AH, 30 without disturbed carbohydrate metabolism, 73 with prediabetes and 30 with type 2 diabetes. All patient underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM) using the BPLab Vasotens system. The study revealed that in patients with AH in combination with prediabetes the DBPP parameters were comparable to those of patients with AH and type 2 diabetes. Furthermore, in case of disturbed carbohydrate metabolism most parameters were reliably higher than those with isolated AH, at that the most significant differences were in the parameters of pulsatile, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), mainly at night. It is important that in patients with AH with disturbed carbohydrate metabolism a more pronounced "pressure load" was detected, predominantly at night. When assessing the diurnal profile in patients with AH with prediabetes, an unfavorable type of the "non-dipper" curve was detected more often, as it was in patients with type 2 diabetes. There-

преимущественно в ночные часы. При оценке суточного профиля у больных АГ с предиабетом чаще регистрировался неблагоприятный тип кривой non-dipper, как и у пациентов с СД 2-го типа. Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, в отличие от больных без нарушений углеводного обмена, имели место более значимые патологические изменения показателей СПАД, сопоставимые с таковыми при АГ с СД 2-го типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, предиабет, суточный профиль артериального давления.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из основных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, особенно в случаях сочетания ее с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1]. Коморбидность АГ и СД 2-го типа хорошо известна, весьма распространена в клинической практике и регистрируется более чем у 40,6 % больных, а в некоторых регионах России у 88,7 % пациентов [2]. При этом частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений в случае данной сочетанной патологии возрастает в 5–8 раз [3]. В то же время АГ достаточно часто (в 20–40 % случаев) сочетается с предиабетом, к которому в настоящее время относят нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенную гликемию натощак (НГН) [4, 5]. Установлено, что сочетание АГ не только с СД, но и с ранними нарушениями углеводного обмена увеличивает риск развития как кардиоцереброваскулярных (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий), так и микрососудистых осложнений (нефро-, ретино- и нейропатия) [6–9].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из причин высокого риска развития осложнений у больных АГ, в том числе с СД 2-го типа, может являться нарушенный суточный профиль (СП) артериального давления (АД). Полагают, что патологические изменения показателей суточного мониторирования (СМ) АД играют весомую роль в ухудшении прогноза [10]. Имеются данные, что у пациентов с АГ и СД 2-го типа суточный профиль характеризуется высокими показателями преимущественно систолического АД в дневное и ночное время, недостаточным снижением (тип non-dipper) или повышением АД в ночное время (тип night-

by, in patients with AH in combination with prediabetes, unlike in patients without disturbed carbohydrate metabolism, there were more significant pathological changes in the parameters of the DBPP, which were comparable to those with AH and type 2 diabetes.

Keywords: arterial hypertension, diabetes, prediabetes, diurnal blood pressure profile.

peaker). Эти нарушения встречаются в 30 % случаев и, как установлено, ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также с возникновением и прогрессированием нефропатии [4, 10–12]. Кроме того, для таких больных характерно увеличение пульсового давления, высокие вариабельность и скорость утреннего подъема АД, более выраженная «нагрузка давлением» в течение суток, которые также имеют неблагоприятное прогностическое значение.

Исследование показателей СМАД позволяет у пациентов с СД 2-го типа стратифицировать риск осложнений, связанных с повышенным уровнем АД [11]. Немаловажно, что проведение СМАД дает возможность определить постпрандиальную гипотонию, а также выявить у 10–20 % пациентов с СД 2-го типа маскированную гипертензию, которая, как доказано, предшествует развитию микроальбуминурии и ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском, сопоставимым с таковым у больных АГ [10, 11].

Однако изменения СПАД, характерные для больных АГ с предиабетом, малоизучены. В то же время знание особенностей показателей СМАД, своевременное выявление их патологических изменений, как предикторов неблагоприятного прогноза у больных АГ на ранних стадиях нарушения углеводного обмена, поможет предложить и использовать наиболее оптимальные варианты антигипертензивной терапии, направленные на коррекцию СПАД.

Цель работы — определение особенностей суточного профиля артериального давления у больных АГ с предиабетом или СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 133 пациента с АГ, медиана возраста которых составила 62 года

(53–67 лет), в том числе 30 — без нарушений углеводного обмена (1-я группа), 73 — с предиабетом (2-я группа), 30 — с СД 2-го типа (3-я группа).

Критериями включения в исследование являлись:

- АГ 1–2-й степени (достигнутая на фоне предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии);
- СД 2-го типа или предиабет (НГН и НТГ);
- подписанное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Больные не включались в исследование при наличии хотя бы одного из критериев: симптоматическая АГ, СД 1-го типа, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (ФК) (NYHA), стенокардия напряжения II–IV ФК, острое нарушение мозгового кровообращения, сложные нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженные нарушения функции печени и почек. Для исключения симптоматической АГ выполнялось дополнительное обследование (ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы и другие).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось общеклиническое обследование, определялась концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Ранние нарушения углеводного обмена оценивались по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [5]. СМАД осуществлялось с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия), в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные часы и 55 мин во время сна. Оценивались основные параметры СМАД: дневные и ночные показатели САД и ДАД (САДд, САДн, ДАДд, ДАДн), индекс

времени САД и ДАД (ИВСАДд, ИВСАДн, ИВДАДд, ИВДАДн), вариабельность САД и ДАД (VarСАДд, VarСАДн, VarДАДд, VarДАДн), величина утреннего подъема САД и ДАД (ВУПСАД и ВУПДАД), скорость утреннего подъема САД и ДАД (СУПСАД и СУПДАД), суточный индекс (СИ), среднее пульсовое АД (Ср. пульс. АД), среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС ср. сут). С учетом величины СИ выделяли 4 типа кривых АД: dipper, non-dipper, over-dipper и night-peaker [13].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), по качественным — посредством построения таблиц сопряженности и их анализа, с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы 1, пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу. Вместе с тем больные АГ с нарушениями углеводного обмена, как с предиабетом, так и СД, оказались старше пациентов с «изолированной» АГ и имели более высокие значения офисного САД ($p < 0,05$). Кроме того, у больных АГ с СД 2-го типа средний уровень офисного ДАД был достоверно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. Уровень HbA1c возрастал по мере утяжеления нарушений углеводного обмена и статистически значимо различался во всех группах.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией, включенных в исследование

Параметры	Группа 1 (АГ) ($n = 30$)	Группа 2 (АГ + предиабет) ($n = 73$)	Группа 3 (АГ + СД 2-го типа) ($n = 30$)
Возраст, годы	55 (46–59)	62 (54–67)*	63 (49–67)†
Количество мужчин, n (%)	15 (50)	17 (23,3)	13 (43)
Количество женщин, n (%)	15 (50)	56 (76,7)	17 (57)
Длительность АГ, годы	6 (4–8)	5 (3–7)	7 (5–9)**
Офисное САД, мм рт. ст.	143 (134–149)	145 (140–150)*	150 (146–162)†
Офисное ДАД, мм рт. ст.	79 (74–81)	80 (80–85)	83 (80–90)†
Гликемия натощак, ммоль/л	4,95 (4,65–5,05)	5,6 (5,5–6,0)*	6,7 (6,25–7,0)***
Гликемия через 2 ч после нагрузки, ммоль/л	6,05 (5,55–6,45)	7,8 (6,0–8,7)*	—
HbA1c, %	5,0 (4,85–5,3)	5,8 (5,5–6,2)*	6,95 (6,7–7,4)***

Достоверность различий показателей ($p < 0,05$): * — между группами 1 и 2; ** — между группами 2 и 3; † — между группами 1 и 3.

По результатам СМАД у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом все основные параметры оказались сопоставимы с таковыми больных АГ с СД 2-го типа, причем большинство из них были достоверно выше, чем у лиц с АГ без нарушений углеводного обмена, либо имели тенденцию к повышению (табл. 2). Наиболее значимо различались показатели среднего пульсового АД, САД и ДАД, преимущественно ночью. Кроме того, у больных АГ с нарушениями углеводного обмена наблюдалась и более выраженная «нагрузка давлением», в основном в ночные часы. Дневные и ночные параметры Вар САД, Вар ДАД днем, ВУП САД и ДАД, СУП САД и ДАД и ЧСС у лиц с АГ без нарушений углеводного обмена были меньше и возрастали по мере утяжеления нарушений углеводного обмена, однако различия не достигли статистической значимости. Показатели СУП САД и ДАД в сравниваемых группах оказались сопоставимыми. В то же время увеличение СУПСАД выше нормальных значений регистрировалось у 78 % пациентов с АГ и предиабетом, у 73 % — с СД 2-го типа и 73 % — без нарушений углеводного обмена. Повышение СУПДАД выше оптимальных значений выявлялось у 81 % больных

с предиабетом, у 73 % — с АГ и СД 2-го типа, и у 70 % обследованных с «изолированной» АГ.

Выявленные суточным мониторингом изменения артериального давления у больных АГ с нарушениями углеводного обмена сопровождались существенными изменениями частоты регистрации нормального и патологических профилей СПАД. При анализе степени ночного снижения САД оказалось, что у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом достоверно чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, выявлялся тип non-dipper, а у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа — night-reaker, что свидетельствовало о неадекватном снижении АД или его повышении в ночные часы соответственно (рис. 1). Следует отметить, что в группе больных АГ с СД 2-го типа также часто регистрировался и тип non-dipper.

При анализе суточного профиля ДАД у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, а также с СД 2-го типа чаще выявлялось отсутствие адекватного ночного снижения АД (рис. 2). Более чем у половины больных АГ без нарушений углеводного обмена наблюдался тип кривой dipper с адекватным ночным снижением САД и ДАД.

Таблица 2

Показатели СМАД у больных артериальной гипертензией без нарушений углеводного обмена, в сочетании с предиабетом и СД 2-го типа

Показатели СМАД	Группа 1 (АГ) (n = 30)	Группа 2 (АГ + предиабет) (n = 73)	Группа 3 (АГ + СД 2-го типа) (n = 30)
САДд, мм рт. ст.	135,0 (132,0–141,0)	147,0 (142,0–155,0)*	150,0 (141,0–158,0)*
САДн, мм рт. ст.	118,0 (112,0–126,0)	136,0 (126,0–145,0)*	144,0 (135,0–148,0)*
ДАДд, мм рт. ст.	87,0 (78,0–93,0)	89,0 (82,0–95,0)	90,0 (81,0–98,0)
ДАДн, мм рт. ст.	72,0 (64,0–79,0)	79,0 (73,0–84,0)*	83,0 (72,0–87,0)*
ИВСАДд, %	45,0 (19,0–58,0)	77,0 (63,0–94,0)*	79,0 (61,0–91,0)*
ИВСАДн, %	27,0 (14,0–52,0)	96,0 (73,0–100,0)*	95,0 (82,0–100,0)*
ИВДАДд, %	48,0 (9,0–70,0)	65,0 (36,0–84,0)	52,0 (24,0–84,0)
ИВДАДн, %	38,0 (14,0–77,0)	87,0 (62,0–100,0)*	88,0 (39,0–100,0)*
ВарСАДд, мм рт. ст.	15,0 (13,0–17,0)	16,0 (14,0–19,0)	17,0 (12,0–20,0)
ВарСАДн, мм рт. ст.	13,0 (10,0–16,0)	14,0 (10,0–17,0)	14,0 (10,0–17,0)
ВарДАДд, мм рт. ст.	10,0 (8,0–12,0)	11,0 (9,0–12,0)	11,0 (9,0–12,0)
ВарДАДн, мм рт. ст.	9,0 (7,0–11,0)	9,0 (7,0–11,0)	9,0 (7,0–11,0)
Ср.пульс.АД, мм рт. ст.	50,0 (42,0–59,0)	58,0 (51,0–65,0)*	58,0 (51,0–72,0)*
ВУПСАД, мм рт. ст.	44,5 (35,0–54,0)	48,0 (38,0–56,0)	51,0 (36,0–61,0)
ВУПДАД, мм рт. ст.	28,5 (24,0–40,0)	31,0 (23,0–38,0)	31,0 (25,0–38,0)
СУПСАД, мм рт. ст./ч	15,0 (8,0–29,0)	15,0 (9,0–22,0)	15,0 (11,0–43,0)
СУПДАД, мм рт. ст./ч	10,0 (4,0–16,0)	10,0 (6,0–14,0)	10,0 (6,0–18,0)
ЧСС ср. сут, уд./мин.	66,0 (64,0–74,5)	70,0 (65,0–76,0)	74,0 (67,0–83,0)*

Достоверность различий показателей ($p < 0,05$): * — между группами 1 и 2; ** — между группами 2 и 3; + — между группами 1 и 3.

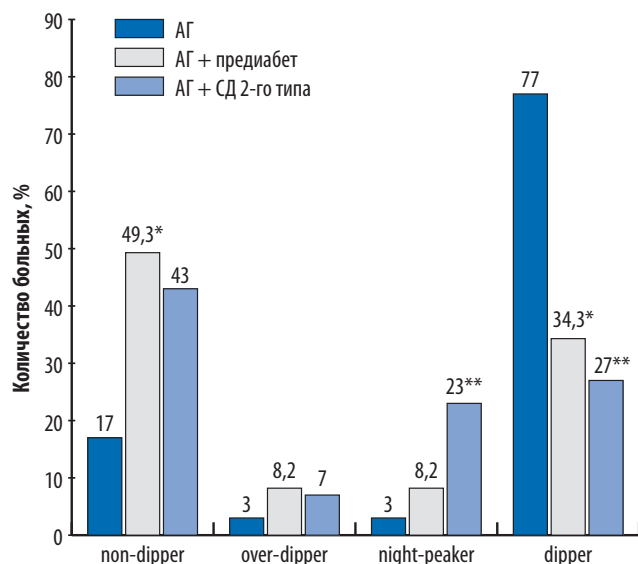


РИС. 1. Количество больных АГ с различными профилями САД в группах без нарушений углеводного обмена, с предиабетом и СД 2-го типа

* $p < 0,05$ — достоверность различий показателей в группах 1 и 2; ** $p < 0,05$ — достоверность различий показателей в группах 1 и 3.

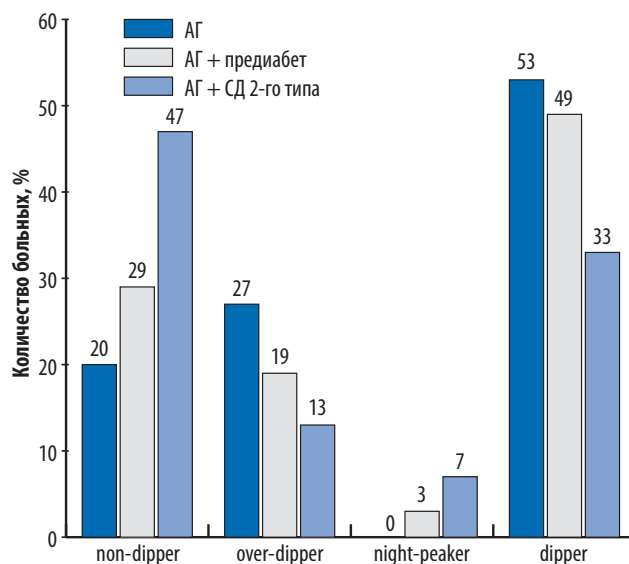


РИС. 2. Количество больных АГ с различными профилями ДАД в группах без нарушений углеводного обмена, с предиабетом и СД 2-го типа

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ основных показателей СМАД, проведенный в нашем исследовании, позволил установить, что наличие ранних нарушений углеводного обмена (НТГ и НГН) сопровождается существенными патологическими изменениями СПАД, сопоставимыми с таковыми при уже сформировавшемся СД 2-го типа и более выраженными, чем у лиц с «изолированной» АГ. Кроме того, негативная модификация СПАД у больных АГ с предиабетом, впрочем как и при наличии СД, касалась прежде всего показателей САД, как ночных, так и дневных, а также индексов времени САД в течение суток.

Патологические изменения параметров СМАД, формирующиеся уже на этапе предиабета, можно объяснить относительно длительно существующей гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [4]. Известно, что задолго до манифестации СД у пациентов с НТГ и НГН имеют место нейрогуморальные и гемодинамические нарушения, обеспечивающие, прежде всего, развитие изменений в миокарде левого желудочка и сосудистой стенке. Одним из пусковых механизмов патологических нейрогуморальных сдвигов является гиперинсулинемия, которая способствует активации симпато-адреналовой системы (САС) и увеличению сердечного выброса, определяющего уровень систолического АД. Кроме того, повышение активности САС обеспечивает усиление стимуляции

эфферентных нервов почек, изменение внутрипочечной гемодинамики и увеличение реабсорбции натрия и воды, что, в свою очередь, также определяет высокий уровень САД. Немаловажно и то, что в условиях гиперсимпатикотонии активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), также способствующая повышению АД [4]. Кроме того, гиперинсулинемия приводит к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся повышенным образованием вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин-1 и тромбоксан А₂, и уменьшением продукции вазодилаторов, в частности оксида азота и простациклина [4]. Данными механизмами, вероятно, можно объяснить установленное в нашем исследовании повышение в течение суток преимущественно САД при наличии не только СД 2-го типа, но и предиабета.

Вместе с тем представляет интерес и тот факт, что в нашей работе у пациентов с НТГ и НГН регистрировались достоверно большие, чем у больных АГ без нарушений углеводного обмена, значения ДАД ночью. Как правило, подобные изменения характерны для больных диабетом с достаточно большим стажем заболевания и объясняются наличием автономной нейропатии [14]. В то же время результаты некоторых исследований позволяют полагать, что гиперинсулинемия сопровождается не просто гиперсимпатикотонией, но и нарушением циркадного ритма активации САС, а именно — ее выраженной активностью в ночные часы [14, 15]. Возможно, этот механизм может объяснить зафиксированное нами

увеличение уровня ДАД, а также высокую нагрузку диастолическим АД в ночные часы.

Вполне закономерно, что при наличии нарушений углеводного обмена достаточно часто регистрировались патологические типы СПАД, характеризующиеся недостаточным снижением АД ночью. Данные изменения также можно объяснить вышеописанными механизмами, а именно гиперактивацией САС и РААС, особенно в ночное время [4].

В нашем исследовании показатели ВУП и СУП САД и ДАД не имели межгрупповых различий. Однако значения СУП САД и ДАД выше референсного уровня регистрировались более чем у 70 % пациентов в каждой группе, что ассоциируется, как известно, с неблагоприятным прогнозом [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что у больных АГ в сочетании с предиабетом в отличие от пациентов без нарушений углеводного обмена имели место более значимые патологические изменения показателей СПАД, сопоставимые по выраженности с таковыми больных АГ с СД 2-го типа. Следовательно, у данной категории пациентов для обеспечения эффективной фармакотерапии должны использоваться антигипертензивные препараты длительного действия с доказанной способностью контролировать АД в дневные и ночные часы, что позволит не только оптимизировать СПАД, но и уменьшить в перспективе риск кардиоваскулярных осложнений.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population in patients with arterial hypertension. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20(1): 13–41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report according to the Federal Diabetes Registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20(1): 13–41 (in Russian).]
3. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Hypertension. 2013; 10(31): 1925–1938.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006; 344с. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Moscow: Medical Information Agency Ltd., 2006; 344 pp. (In Russian)]
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017; 112 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical recommendations. 8th ed. Moscow: UP PRINT, 2017; 112 pp. (In Russian)]
6. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2013; 34: 3035–3087.
7. Qiu M., Shen W., Song X., et al. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. Hypertension. 2015; 65(3): 525–530.
8. Nwose E.U., Richards R.S., Bwititi P.T., et al. Prediabetes and cardiovascular complications study (PACCS): international collaboration 4 years' summary and future direction. BMC Research Notes. 2017; 10: 730.
9. Шендрюгина А.А. Нарушения микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Сеченовский вестник. 2014; 4(18): 27–33. [Shchendrygina A.A. Microcirculatory disorders in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. Sechenovsky vestnik. 2014; 4(18): 27–33 (in Russian).]
10. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. Diabetes care. 2013; 36: 307–311.
11. Gorostidi M., de la Sierra A., Gonzalez-Albarran O., et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. Hypertension Research. 2011; 34: 1185–1189.
12. Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы женского здоровья. 2016; 4(11): 15–24. [Skibitsky V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. The effectiveness of combination antihypertension therapy with regard to the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Problemy zhenskogo zdorovya (Problems of women's health). 2016; 4(11): 15–24 (in Russian).]
13. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Hypertension. 2013; 31:1731–1768.
14. Ikeda T., Matsubara T., Sato Y., Sakamoto N. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. Hypertens. 1993; 11: 581–587.
15. Nakano S., Fukuda M., Hotta F., et al. Reversal circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes. 1998; 47: 1501–1506.

УДК 615.47-114:616-07-08

Е.В. Иванова

д-р мед. наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующая отделением эндоскопии АО «Клиника К + 31 Петровские ворота»

Е.Д. Федоров

д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; клинический заведующий отделением оперативной эндоскопии ГБУЗ ГKB № 31 ДЗМ

О.И. Юдин

канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургии АО «Клиника К + 31 Петровские ворота»

Л.М. Михалева

д-р мед. наук, профессор, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ ГKB № 31 ДЗМ

Е.В. Тихомирова

аспирант кафедры общей и специализированной хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, врач-эндоскопист ГБУЗ ГKB № 17 ДЗМ

E.V. Ivanova

MD, PhD, DSci, Chief Researcher, Surgical Gastroenterology and Endoscopy Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Endoscopy, "Klinika K + 31 Petrovskiy Vorota"

E.D. Fedorov

M.D, PhD, DSci, Prof., Chief Researcher, Surgical Gastroenterology and Endoscopy Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of Endoscopy, Hospital № 31

O.I. Yudin

MD, PhD, Deputy Chief doctor of Surgery, "Klinika K + 31 Petrovskiy Vorota"

L.M. Mikhaleva

MD, PhD, DSci, Clinical Head of Morbid Anatomy, Hospital № 31

E.V. Tikhomirova

PhD Candidate, General and Specialized Surgery Department Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; Endoscopist, Hospital № 17

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИПРОСВЕТНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ИСТОЧНИКОМ

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF INTRALUMINAL GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH UNKNOWN SOURCE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Иванова Екатерина Викторовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующая отделением эндоскопии АО «Клиника К + 31 Петровские ворота»
Адрес: 127021, г. Москва, 1-й Колобовский пер., д. 4
Тел.: +7 (917) 598-91-77
E-mail: katendo@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 28.11.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Ivanova Ekaterina, MD, PhD, DSci, Chief Researcher, Surgical Gastroenterology and Endoscopy Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Endoscopy, "Klinika K + 31 Petrovskiy Vorota"
Address: 4, 1st Kolobovskiy per, Moscow, 127021, Russia
Tel.: +7 (917) 598-91-77
E-mail: katendo@yandex.ru
Article received: November 28, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Статья посвящена результатам комплексной диагностики и лечения внутрипросветных желудочно-кишечных кровотечений с неустановленным источником, включающих современные методики энтероскопии. В период с 14.02.2007 по 19.04.2017 источник кровотечения был выявлен у 173 (82,7 %) из 209 обследованных больных, при этом в тонкой кишке источник локализовался у 154 (89,0 %) пациентов. Показано,

Abstract

The article is dedicated to the results of complex diagnostics and treatment (including the new methods of enteroscopy) of gastrointestinal bleeding with unknown source. From 14.02.2007 to 19.04.2017 the source of bleeding was revealed in 173 (82.7 %) out of 209 patients, including small bowel bleeding in 154 (89.0 %) patients. The most frequent sources of bleeding were vessel malformations in 39.6 % of patients and small bowel tumors in 30.5 % of pa-

что наиболее частыми источниками тонкокишечных кровотечений являются сосудистые мальформации — в 39,6 % случаев и опухоли тонкой кишки — в 30,5 % случаев. Эндоскопическое лечение было выполнено в 32 (21,7 %) случаях, хирургическое — в 41 (27,9 %) случае, консервативное — в 74 (50,4 %) случаях.

Ключевые слова: тонкокишечное кровотечение, неустановленный источник, видеокапсульная эндоскопия, баллонно-ассистированная энтероскопия, новая технология.

tients. Endoscopic treatment was performed in 32 (21.7 %) cases, surgical treatment — in 41 (27.9 %) cases, conservative treatment — in 74 (50.4 %) cases.

Keywords: small bowel bleeding, unknown source, videocapsule endoscopy, balloon-assisted enteroscopy, new technology.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика кровотечений из неустановленного источника на протяжении многих лет остается сложной задачей для хирургов и врачей смежных специальностей [1–3]. Кровотечения с неясным источником составляют около 5 % от всех кровотечений из желудочно-кишечного тракта [1, 3], как правило, это тонкокишечные кровотечения (ТКК). Источники кровотечения с локализацией в желудке и толстой кишке, пропущенные при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и колоноскопии до момента распознавания в процессе обследования, также изначально относят к кровотечениям с неустановленным источником [1, 2].

Заболевания тонкой кишки, как правило, не имеют специфической клинической картины, и именно осложнение их кровотечением служит первым поводом для обследования пациентов [1, 3]. Тонкокишечные кровотечения, как правило, носят рецидивирующий характер, могут быть явными (с типичной клинической картиной явного желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), нередко тяжелой степени) и скрытыми (проявляющимися только железодефицитной анемией) [4, 5]. Поиск источника обычно занимает много времени, применяется весь спектр возможных диагностических методов, включая инвазивные, например лапаротомия, однако в ряде случаев источник кровотечения так и остается неустановленным [4].

Задачей нашего исследования является оценка возможностей прицельной диагностики источников кровотечения неясного генеза у пациентов со скрытой или явной кровопотерей, изучение их семиотики, частоты встречаемости и тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 14.02.2007 по 19.04.2017 в отделении оперативной эндоскопии ГКБ № 31 и эндоскопическом отделении медицинского центра «Клиника К + 31» г. Москвы из 563 пациентов, поступивших в стацио-

нары с подозрением на заболевание тонкой кишки, 209 (37,1 %) пациентов было обследовано в связи с подозрением на кровотечение из желудочно-кишечного тракта неясной этиологии: мужчин — 108 (51,7 %) и женщин — 101 (48,3 %), в возрасте от 17 до 89 лет (средний возраст $52,3 \pm 18,2$ года). Клиническая картина явного кровотечения, проявляющаяся меленой или гематохезией, имела место у 132 (63,1 %) пациентов. При этом впервые в жизни внутрипросветное кровотечение развилось у 42 (31,8 %) больных, у 90 (68,2 %) пациентов оно носило рецидивирующий характер. Клиника скрытого кровотечения, проявляющаяся слабостью и хронической железодефицитной анемией, наблюдалась у 77 (36,9 %) пациентов. Продолжительность заболевания до 7 дней была зафиксирована у 42 (20,1 %) больных, до 6 мес. — у 54 (25,8 %), от полугодия до года — у 32 (15,3 %), более 1 года — у 81 (38,8 %) больного. Анемия тяжелой степени имела место у 80 (38,4 %) пациентов, средней степени тяжести — у 77 (36,8 %), легкой степени — у 52 (24,8 %) больных.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее лабораторные методы, лучевые методы и эндоскопические методы диагностики: ЭГДС, колоноскопия. Лабораторные методы диагностики, УЗИ брюшной полости, ЭГДС и колоноскопия выполнялись всем (100 %) больным, пассаж бария по тонкой кишке — 35 (16,7 %) пациентам, КТ брюшной полости — 53 (25,3 %), сцинтиграфия — 7 (3,3 %), ангиография — 13 (6,2 %) пациентам. Видеокапсульная энтероскопия (ВКЭ) была проведена у 168 (80,4 %) пациентов, при этом у 5 пациентов ВКЭ выполнялась дважды, у 3 пациентов — три раза. Баллонно-ассистированная энтероскопия (БАЭ) была выполнена у 124 (59,3 %) больных. У 86 (51,2 %) пациентов БАЭ выполнялась после ранее выполненной ВКЭ.

Техническое обеспечение и подготовка пациентов к ВКЭ

Для проведения капсульного исследования в клинике наиболее часто применялась систе-

ма с капсулой производства Olympus EC-1, EC-10 (Япония), Medtronic — PillCam SB2, SB3 (Израиль), реже OMOM (КНР) и Migocam (Южная Корея). Капсульная энтероскопия проводилась натощак, после адекватной подготовки тонкой кишки, включающей соблюдение бесшлаковой диеты за 3 дня до исследования и переход на прозрачные жидкости в день накануне исследования. Для непосредственного очищения тонкой кишки пациентам был рекомендован прием слабительного препарата ПЭГ 4000 (Фортранс) в объеме 2 л вечером накануне исследования, в комбинации с пеногасителем-симетиконом (Эспумизан, Саб Симплекс) в дозе 30 мл вечером накануне исследования и в той же дозе утром в день исследования. Методика видеокапсульного исследования состояла из нескольких этапов: 1) закрепление пояса-датчика на талии пациента либо установка датчиков на передней брюшной стенке пациента (ранее, до 2014 г.) и подключение их к записывающему устройству; 2) активация капсулы с помощью магнита, проглатывание ее пациентом с последующей видеозаписью движения капсулы по желудочно-кишечному тракту; 3) анализ и интерпретации видеозаписи через 9 часов от начала работы капсулы — после возврата оборудования пациентом в клинику.

Техническое обеспечение и подготовка пациентов к баллонно-ассистированной энтероскопии

Для выполнения однобаллонной энтероскопии мы использовали диагностический видеоэндоскоп для обследования тонкой кишки SIF-Q180 и прототип терапевтического эндоскопа XSIF-180JY с инструментальным каналом большего диаметра (3,2 мм) и отдельным каналом для подачи воды (производства компании Olympus, Япония). Система для энтероскопии включала эндоскоп, тубус с баллоном на дистальном конце и блок, контролирующий нагнетание воздуха в баллон.

В ряде случаев (3) для проведения энтероскопии применялась методика двухбаллонной энтероскопии с применением системы, включающей энтероскоп EN-450T5 с баллоном на дистальном конце, шинирующую трубку, несущую второй баллон и блок нагнетания воздуха и контроля давления в обоих баллонах (производства Fujifilm, Япония).

Исследование тонкой кишки проводили под общим внутривенным обезболиванием с сохранением спонтанного дыхания, а также с применением эндотрахеального наркоза.

Баллонно-ассистированная пероральная энтероскопия стандартно выполнялась с учетом 4 основных этапов:

- 1) проведение энтероскопа и тубуса через пищевод, желудок, привратник в вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки;

- 2) введение системы за связку Трейца;
- 3) присборивание тонкой кишки;
- 4) осмотр тонкой кишки на выходе.

Отличительной особенностью проведения двухбаллонной энтероскопии было раздувание второго баллона на дистальном конце аппарата, который обеспечивал дополнительную фиксацию аппарата в глубоких сегментах тонкой кишки. Колоно-илеоскопия проводилась по такой же методике: с фиксацией баллона (баллонов при двухбаллонной энтероскопии) в толстой кишке с последующим проведением систем по подвздошной кишке по технике присборивания-продвижения.

Для адекватного проведения исследования, осмотра слизистой и выполнения лечебных вмешательств через эндоскоп всем больным рекомендовали соблюдение диеты с исключением овощей и фруктов за 2 дня до исследования и переход на жидкости за день до исследования. Колоно-илеоскопию выполняли после подготовки пациентов препаратом Фортранс, при назначении его преимущественно в отдельной дозе и пеногасителя: 2 л Фортранса + 30 мл Эспумизана/Саб Симплекса вечером накануне исследования, 2 л Фортранса + 30 мл Эспумизана/Саб Симплекса утром в день исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Источник кровотечения был верифицирован у 173 (82,7 %) из 209 пациентов: в тонкой кишке источник локализовался у 154 (89,0 %) из 173 пациентов, в верхних/нижних отделах ЖКТ источник кровотечения локализовался у 19 (11,0 %) пациентов. Источниками кровотечения из верхнего отдела ЖКТ у 6 (31,5 %) пациентов были эрозии и язвы желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 1 (5,3 %) пациента — варикозно-расширенные вены пищевода, у 1 (5,3 %) пациента — GAVE-синдром желудка, у 4 (21,0 %) пациентов — сосудистые мальформации слизистой оболочки желудка, в 1 (5,3 %) случае причиной ЖКК стала спленопанкреатическая фистула, в 1 (5,3 %) случае — тубулярная аденнома ДПК. Источниками кровотечения из нижнего отдела ЖКТ в 2 (10,5 %) случаях были язвы купола слепой кишки, в 2 (10,5 %) случаях — кавернозная гемангиома и ангиоэктазия купола слепой кишки, в 1 (5,3 %) случае — аденокарцинома купола слепой кишки. В случае выявления эрозивно-язвенного поражения ЖКТ было проведено консервативное лечение; в случаях ангиоэктазий — эндоскопическое клипирование/гемостаз с помощью аргонплазменной коагуляции; у пациента с опухолью купола слепой кишки была выполнена правосторонняя гемиколэктомия; кровотечение из *hemorrhoids pancreaticus* было остановлено с помощью эмболизации селезеночной артерии при ангиографии. Наши результаты

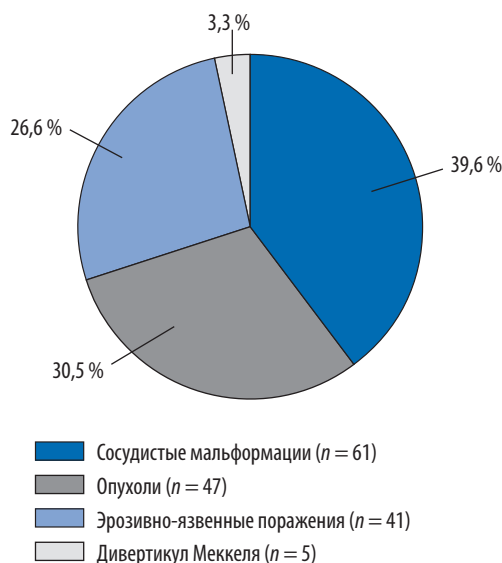


РИС. 1. Семиотика источников тонкокишечного кровотечения

сопоставимы с литературными данными, согласно которым источники кровотечения с локализацией в желудке и толстой кишке, пропущенные при проведении стандартной эндоскопии, составляют 8–10 % кровотечений неясного генеза [2]. Правильной диагностике сосудистых мальформаций слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ, GAVE-синдрома, язвы Камерона может препятствовать плохая подготовка пациента и переносимость эндоскопического исследования, а также отсроченное время выполнения первичного исследования (более 48 ч от эпизода кровотечения) [6].

Среди источников кровотечения в тонкой кишке сосудистые мальформации были выявлены у 61 (39,6 %) пациента, опухоли тонкой кишки — у 47 (30,5 %), воспалительные заболевания с эрозивно-язвенными поражениями тонкой кишки — у 41 (26,6 %), дивертикул Меккеля явился причиной кровотечения у 5 (3,3 %) пациентов (рис. 1). Полученные данные близки к европейским литературным данным, согласно которым сосудистые мальформации тонкой кишки являются причиной тонкокишечного кровотечения в 30–80 % случаев [2, 4, 7]. По данным азиатских коллег из Китая, Таиланда,

Индии и Японии [8], сосудистые мальформации тонкой кишки являются причиной тонкокишечного кровотечения в 14–24 % случаев, а наиболее частым источником кровотечения является эрозивно-язвенное поражение тонкой кишки (41–53 %). В отношении опухолей тонкой кишки наши результаты сопоставимы с данными китайских коллег, согласно которым опухоли тонкой кишки явились источником кровотечения в 28,1 % случаев [8]. У европейских пациентов опухоли и эрозивно-язвенное поражение тонкой кишки не часто являются источниками кровотечения, составляя 5–10 % и 7–13 % случаев соответственно [4, 7].

Сосудистые мальформации и опухоли тонкой кишки несколько чаще встречались у женщин по сравнению с мужчинами (55,7 % против 44,3 % и 53,2 % против 46,8 % соответственно) (табл. 1). При этом эрозивно-язвенное поражение тонкой кишки встречалось у мужчин чаще, чем у женщин (65,9 % против 34,1 %). Полученные данные частично соотносятся с данными зарубежных коллег, согласно которым эрозивно-язвенное поражение и опухоли тонкой кишки, осложненные ТКК, преобладают у мужчин, а сосудистые мальформации — у женщин [8]. Интересным является также наблюдение, что, по нашим данным, у пациентов моложе 40 лет чаще всего источником ТКК являлись опухоли тонкой кишки, у пациентов в возрасте от 41 до 65 лет и старше преобладали сосудистые мальформации. Данные европейских и азиатских коллег несколько отличаются от полученных нами: в возрасте моложе 40 лет преобладает эрозивно-язвенное поражение тонкой кишки как источник ТКК; в возрасте от 41 до 65 лет — сосудистые мальформации и опухоли; в возрасте старше 65 лет — сосудистые мальформации тонкой кишки [7, 8].

Больные с выявленными сосудистыми мальформациями тонкой кишки как источником тонкокишечного кровотечения поступали в стационар преимущественно с картиной явного кровотечения — 40 (65,5 %) пациентов, при этом впервые в жизни внутрипросветное кровотечение развилось у 8 (20,0 %) больных, у 32 (80,0 %) пациентов оно носило рецидивирующий характер. У 21 (34,5 %) пациента имелась картина скрытого кровотечения. По локализации в тонкой кишке сосудистые маль-

Таблица 1

Основные источники тонкокишечного кровотечения в зависимости от возраста и пола пациентов

Источники ТКК	Пол (%)		Возраст (%)			Всего (%)
	Ж	М	< 40 лет	41–65 лет	> 65 лет	
Сосудистые мальформации	34 (55,7)	27 (44,3)	14 (22,9)	29 (47,5)	18 (29,6)	61 (100)
Опухоли	25 (53,2)	22 (46,8)	18 (38,3)	20 (42,5)	9 (19,2)	47 (100)
Эрозивно-язвенное поражение	14 (34,1)	27 (65,9)	14 (34,2)	18 (43,9)	9 (21,9)	41 (100)

формации распределялись следующим образом: в тощей кишке — у 35 (57,4 %) пациентов, в подвздошной кишке — у 11 (18,0 %), у 15 (24,6 %) пациентов сосудистые мальформации локализовались на протяжении всей длины тонкой кишки.

Известно, что классификация и терминология сосудистых аномалий до сих пор вызывают многочисленные споры специалистов различных специальностей — остается непонятным, можно ли включать в перечень сосудистых мальформаций гемангиомы. В 1996 г. Международным обществом изучения сосудистых аномалий (ISSVA) [9] была создана классификация сосудистых аномалий, которая в 2014 г. была обновлена. Согласно этой классификации в спектре сосудистых аномалий выделяют сосудистые мальформации (артериовенозные, капиллярные, венозные, лимфатические) и сосудистые опухоли. Согласно классификации, описанной Yoo S. [10], мальформации желудочно-кишечного тракта бывают кавернозные и капиллярные, а термин «кавернозная гемангиома» приравнивается к термину «кавернозная мальформация».

Сосудистые мальформации в нашем исследовании в 46 (75,4 %) из 61 случая были представлены артериовенозными мальформациями (аномально расширенными тонкостенными сосудами, включающими капилляры, артерии и вены [3]), размером до 3–4 мм; в 6 (9,8 %) случаях по данным ВКЭ и БАЭ были выявлены артериовенозные и венозные мальформации тонкой кишки; в 4 (6,5 %) случаях — только венозные мальформации, в 1 (1,7 %) случае — язва Дьелафуа (крупная извилистая артериола). У 1 (1,7 %) пациентки, наряду со множественными артериовенозными мальформациями, была выявлена единичная капиллярная гемангиома, размером до 6 мм, которая была клипирована в ходе проведения БАЭ.

У 3 (4,9 %) пациентов были выявлены кавернозные гемангиомы. В первом случае у пациентки 53 лет по данным ВКЭ и БАЭ в терминальном отделе подвздошной кишки, на расстоянии 5 см от илеоцекального клапана, была выявлена единичная крупная сосудистая структура, занимающая до $\frac{2}{3}$ окружности, с суправариксами. Выполненные в дальнейшем оперативное вмешательство и гистологическое исследование позволили верифицировать наличие кавернозной гемангиомы подвздошной кишки.

У 2 пациентов были выявлены множественные кавернозные гемангиомы. В одном случае у пациента 82 лет при ВКЭ в тощей и подвздошной кишке были выявлены множественные синюшные кавернозные гемангиомы, размером от 3–4 до 10–12 мм, без признаков кровотечения на момент осмотра. В другом случае у пациентки 31 года при ВКЭ по ходу тощей и подвздошной кишки были выявлены множественные синюшные образования размером от 12 до 20 мм, одно из которых явилось источником продолжающегося кишечного кровотечения, оста-

новившегося в процессе исследования. При БАЭ в тощей, подвздошной и толстой кишке визуализировались множественные кавернозные гемангиомы. Стоит отметить, что на коже тыльной и подошвенной поверхностей стоп, голеней, тыльной поверхности кистей и пальцев имелись единичные мелкие телеангиэктазии, размером до 1–1,5 мм. У пациентки имеет место генерализованный кавернозный гемангиоматоз (blue rubber bleb nevus syndrome) [11, 12]. Методы лечения таких пациентов вариативны (применяется как эндоскопический, так и хирургический метод) и в настоящее время остаются спорными и не до конца изученными; также неясными остаются тактические подходы ведения пациентов в послеоперационном периоде [11, 12].

Из 61 пациента с сосудистыми мальформациями тонкой кишки эндоскопическое лечение было проведено в 23 (37,7 %) случаях, хирургическое — в 1 (1,7 %) случае, рекомендовано наблюдение — в 37 (60,6 %) случаях. Пациентам с артериовенозными мальформациями, язвой Дьелафуа и капиллярной гемангиомой в 23 (37,7 %) случаях в ходе БАЭ была выполнена эндоскопическая профилактика рецидива кровотечения/гемостаз методом аргонплазменной коагуляции и клипирования наиболее крупных ангиоэктазий. Стоит отметить, что активное кровотечение в ходе проведения БАЭ было выявлено в 4 (17,4 %) из 23 случаев. У 35 (57,3 %) пациентов с мелкими (до 1,5 мм) мальформациями (без признаков кровотечения) были рекомендованы наблюдение и выполнение лечебной БАЭ при наличии признаков продолжающегося кровотечения или сохранении ЖДА в условиях ее коррекции.

У 1 (1,7 %) пациентки с кавернозной гемангиомой больших размеров было выполнено оперативное лечение — правосторонняя гемиколэктомия.

У пациента со множественными кавернозными гемангиомами в связи с сопутствующей патологией, включающей аневризму брюшного отдела аорты, а также пожилым возрастом дальнейшее обследование с использованием инвазивных методов диагностики противопоказано. Молодая пациентка со множественными кавернозными гемангиомами тонкой и толстой кишки на данный момент воздерживается от дальнейшего инвазивного (эндоскопического или хирургического) лечения.

47 пациентов с выявленными опухолями тонкой кишки как источником тонкокишечного кровотечения поступали в стационар преимущественно с картиной явного кровотечения — 24 (51,1 %) пациента, при этом впервые в жизни внутрипросветное кровотечение развилось у 7 (29,2 %) больных, у 17 (70,8 %) пациентов оно носило рецидивирующий характер. У 23 (48,9 %) пациентов имелась картина скрытого кровотечения. По локализации в тонкой кишке опухоли распределялись следующим образом: в тощей кишке — у 26 (55,3 %) пациентов,

в подвздошной кишке — у 12 (25,5 %), у 9 (19,2 %) пациентов опухоли локализовались на протяжении всей длины тонкой кишки.

Среди 47 пациентов с диагностированными опухолями тонкой кишки, явившимися источником тонкокишечного кровотечения, 7 (14,9 %) пациентов отказались от дообследования (направленного на уточнение типа опухоли), поэтому морфологическая структура образований, выявленных при ВКЭ, нам достоверно не известна. У 40 (85,1 %) пациентов с верифицированной морфологической структурой опухоли доброкачественные опухоли были зарегистрированы у 14 (35,0 %) пациентов, злокачественные — у 26 (65,0 %) пациентов (табл. 2).

Среди эпителиальных опухолей наиболее часто встречались гамартумы Пейтца—Егерса и аденокарцинома (47,6 % и 38,1 % соответственно), среди неэпителиальных — гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) (36,8 %). Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, согласно которым ГИСО и аденокарциномы являются преобладающими по частоте выявления опухолями тонкой кишки, составляя 32 % [13, 14] и 35 % [7] соответственно.

Оперативное лечение по поводу опухоли тонкой кишки в объеме резекции сегмента тонкой кишки, несущего опухоль, в плановом/срочном порядке было выполнено у 28 (70,0 %) пациентов, включающих 2 пациентов с верифицированными гамартомами Пейтца—Егерса; в одном случае после проведения ВКЭ у пациентки в возрасте 18 лет развилась клиническая картина острой инвагинационной тонкокишечной непроходимости, в связи с чем в экстренном порядке было проведено оперативное лечение: резекция участка тонкой кишки, несущей инвагинат с опухолью. В другом случае у пациента 28 лет хирургическое лечение в объеме лапароскопической резекции тонкой кишки с опухолью с наложением аппаратного энтеро-энтероанастомоза «бок-в-бок» было проведено в гематологическом научном центре, где он наблюдался в течение длительного времени с анемией тяжелой степени; при ВКЭ, проведенной в эндоскопическом отделении медицинского центра «Клиника К + 31», в тощей кишке было выявлено единичное крупное эпителиальное образование дольчатой формы. Эндоскопическое удаление образований тонкой кишки было выполнено у 9 (22,5 %) пациентов: гамартом Пейтца—Егерса (у 8 пациентов) и аденомы подвздошной кишки (у 1 пациентки).

Пациентам с лимфомой тонкой кишки в 3 (7,5 %) случаях был проведен курс полихимиотерапии.

Эрозивно-язвенное поражение тонкой кишки у 41 пациента было представлено в 22 (53,6 %) случаях эрозивным энтеритом, в 19 (46,4 %) случаях — язвенным энтеритом: язвы в области энтеро-энтероанастомоза были выявлены у 8 (42,1 %) пациентов (табл. 3), болезнь Крона — у 6 (31,6 %), НПВС-инду-

Таблица 2

Гистологические типы опухолей, выявленные у пациентов, перенесших тонкокишечное кровотечение

Тип опухоли	n	%
Злокачественные	26	65,0
Аденокарцинома	8	30,7
ГИСО	7	26,9
Нейроэндокринная опухоль	6	23,1
Лимфома	3	11,5
Недифференцированный рак	2	7,8
Доброкачественные	14	35,0
Гамартумы Пейтца—Егерса	10	71,6
Лимфангиома	1	7,1
Ангиофибролипома	1	7,1
Лейомиома	1	7,1
Аденома	1	7,1
Всего	40	100

Таблица 3

Заболевания, по поводу которых выполнялась резекция тонкой кишки, у пациентов с язвами области анастомоза

Заболевания, по поводу которых выполнялась резекция тонкой кишки	n	%
Дивертикул Меккеля	3	37,5
Острая спаечная тонкокишечная непроходимость	2	25,0
Автотравма (разрыв и отрыв тонкой кишки)	1	12,5
Инвагинация гемангиомы подвздошной кишки	1	12,5
Атрезия подвздошной кишки	1	12,5
Всего	8	100

цированные язвы тонкой кишки — у 4 (21,0 %), язвенный стенозирующий энтерит — у 1 (5,3 %) пациента. В отличие от больных с опухолями и сосудистыми мальформациями, пациенты с эрозивно-язвенным поражением тонкой кишки как источником тонкокишечного кровотечения поступали в стационар преимущественно с картиной скрытого кровотечения — 24 (58,5 %) пациента. У 17 (41,5 %) пациентов имелась картина явного кровотечения, при этом впервые в жизни внутриспросветное кровотечение развилось у 7 (41,2 %) больных, у 10 (58,8 %) пациентов оно носило рецидивирующий характер. Воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки по отделам были зарегистрированы следующим образом: в тощей кишке — у 15 (36,6 %) пациентов, в подвздошной кишке — у 21 (51,2 %) пациента, у 5 (12,2 %) пациентов эрозивно-язвенное поражение было отмечено на протяжении всей длины тонкой кишки.

Важно отметить, что временной интервал между хирургическим вмешательством у 11 пациентов, оперированных в анамнезе, и появлением клинической картины желудочно-кишечного кровотечения из неустановленного источника, варьировался от 1 года до 28 лет, составляя в среднем 15 лет, что соотносится с результатами, полученными Chari S.T. и соавт., согласно которым интервал между хирургическим вмешательством и выявлением язвы в области анастомоза составлял от 15 мес. до 28 лет [15]. Оперативное лечение в объеме ре-резекции тонкой кишки было выполнено у 7 (87,5 %) из 8 пациентов, у 1 (12,5 %) пациента в связи с отказом от оперативного вмешательства проводится консервативная терапия (препараты железа).

Остальным 30 (73,2 %) пациентам с эрозивно-язвенным поражением тонкой кишки было рекомендовано консервативное лечение под наблюдением гастроэнтеролога и колопроктолога.

В случае выявления дивертикула Меккеля как причины тонкокишечного кровотечения у 5 (3,3 %) пациентов было выполнено оперативное вмешательство в срочном порядке в объеме резекции тонкой кишки, включающей дивертикул, и формирование анастомоза «бок-в-бок».

Источник кровотечения не был выявлен у 36 (17,3 %) из 209 обследованных больных. Эти пациенты оставлены под наблюдение, а также направлены на дообследование к гематологу.

Методы ВКЭ и БАЭ считаются относительно безопасными вмешательствами. Единственным нежелательным побочным эффектом после проглатывания пациентом эндоскопической капсулы является ее задержка в тонкой кишке [7]. Осложнения в ходе ВКЭ в нашем исследовании были выявлены у 4 (2,3 %) из 168 пациентов. Во всех случаях это было нарушение транзита видеокапсулы по тонкой кишке на срок более 14 дней, которое расценивается как «истинная» задержка эвакуации. Причиной задержки были: стеноз тонкой кишки при дивертикуле Меккеля (1 пациент), стенозирующая опухоль тонкой кишки (1 пациент), инвагинирующая опухоль тонкой кишки (гамартома Пейтца—Егерса) (1 пациент) и язвенный энтерит, стенозирующий просвет тонкой кишки (1 пациент). Согласно данным зарубежной литературы частота задержки видеокапсулы в тонкой кишке у пациентов с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение из неустановленного источника составляет 1–2 %, что соотносится с нашими данными [1]. Осложнения в ходе БАЭ в нашем исследовании были выявлены в 5 (4,0 %) случаях из 124 и проявлялись кровотечением: в 4 случаях после эндоскопической полипэктомии из тонкой кишки, в 1 случае после щипцовой биопсии у пациента с диагностированным позднее дивертикулом Меккеля.

Осложнения после хирургических вмешательств были зарегистрированы у 5 (12,2 %) из 41 оперированного пациента: в 4 случаях острая спаечная тонкокишечная непроходимость развилась после резекции тонкой кишки по поводу опухоли (3 пациента) и наложения ре-анастомоза в случае язвенного илеита области анастомоза (1 пациент); в 1 случае имела несостоятельность энтеро-энтероанастомоза у пациента с аденокарциномой тонкой кишки. У 1 (1,3 %) пациентки после проведения курса полихимиотерапии по поводу лимфомы тонкой кишки возникла перфорация тонкой кишки в области локализации опухоли, в связи с чем пациентка была оперирована в экстренном порядке. Летальные исходы, не связанные с проведением эндоскопических вмешательств, были зарегистрированы в 2 (1,1 %) случаях из 173 пациентов — у двух пожилых пациентов 84 и 85 лет, оперированных по поводу аденокарциномы и недифференцированного рака тонкой кишки.

ВЫВОДЫ

Применение в клинической практике диагностических методик видеокапсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии позволило выполнить эффективный осмотр тонкой кишки и выявить источник кровотечения у 173 (82,7 %) больных (из них локализация в тонкой кишке была у 89,0 %; в верхних и нижних отделах ЖКТ — у 11,0 %). Наиболее частыми источниками ТМК, по нашим данным, были сосудистые мальформации тонкой кишки, диагностированные у 39,6 % больных. Опухоли тонкой кишки, осложненные ТМК, были выявлены у 30,5 % больных; воспалительные заболевания с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки — у 26,6 % больных. Выявление источников кровотечения повлияло на выбор рациональной тактики ведения пациентов. Консервативное лечение было применено в большинстве случаев, включая выполнение эндоскопического вмешательства через энтероскоп. Прицельная эндоскопическая диагностика источников ТМК позволила прибегнуть к плановому/срочному оперативному вмешательству в 27,9 % пациентов. Возможности в освоении капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии врачами-эндоскопистами позволят безопасно, более широко и квалифицированно использовать данный комплекс в повседневной клинической практике в качестве неотъемлемой составляющей стандарта диагностики заболеваний тощей и подвздошной кишки.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher L.R., Krinsky L., Anderson M.A., et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(3): 471–479.
2. Gurudu R., Bruining D., Acosta R., et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. ASGE Guideline. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017; 1: 22–31.
3. Pennazio M., Eisen G., Goldfarb N. ICCE Consensus for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy*. 2005; 37(10): 1046–1050.
4. Lewis B.S. Enteroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. Clin. of N. A. 2000; 10: 101–106.
5. Nawaz A. et al. Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: diagnosis and management. *Hospital Physician*. 2001; 2001: 48–53.
6. Pasha S.F., Hara A.K., Leighton J.A. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterology and hepatology*. 2009; 5(12): 839–850.
7. Gunjan D., Sharma V., Rana S., Bhasin D.K. Small bowel bleeding: a comprehensive review. *Gastroenterology*. 2014; 2(4): 262–275.
8. Liao Z.-L., Fan C.-Q., Yu J., et al. Small Bowel Endoscopy Diagnostic Yield and Reasons of Obscure GI Bleeding in Chinese Patients. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014; 2014: 1–5.
9. Wassef M. et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015; 136(1): 1–12.
10. Yoo S. GI-associated hemangiomas and vascular malformations. *Clin. Colon. Rectal. Surg*. 2011; 24: 193–200.
11. Fishman S. et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. Surgical Eradication of Gastrointestinal Bleeding. *Annals of Surgery*. 2005; 241(3): 523–528.
12. Coumaros D. Cyanoacrylate glue in the management of blue rubber bleb nevus syndrome. *Endoscopy*. 2011; 43: 291–292.
13. Rondonotti E. et al. Small bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multi center European study. *Endoscopy*. 2008; 40: 488–495.
14. Zhang B.L. et al. Capsule endoscopy examination identifies different leading causes of obscure gastrointestinal bleeding in patients of different ages. *Turk. J. Gastroenterol*. 2012; 23(23): 220–225.
15. Chari S.T., Keate R.F. Ileocolonic anastomotic ulcers: a case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 2000; 95(5): 1239–1243.

УДК 616.314

О.И. Лобач

аспирант кафедры ортопедической стоматологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заведующий
лечебно-профилактическим отделением стоматологической
поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Н.В. Лапина

д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической
стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

O.I. Lobach

PhD Candidate, Orthopedic Dentistry, Kuban State Medical
University; Head of Prevention and Treatment, Dental Clinic
of Kuban State Medical University

N.V. Lapina

MD, PhD, DSci, Associate Prof., Chair of Orthopedic Dentistry,
Kuban State Medical University

АСПЕКТЫ ВЫБОРА МЕТОДИКИ РЕСТАВРАЦИИ ВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ASPECTS OF SELECTING THE METHOD OF RESTORATION OF THE VITAL FRONTAL GROUP TEETH IN MODERN CONDITIONS (LITERATURE REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лобач Ольга Игоревна, аспирант кафедры ортопедической
стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
заведующая лечебно-профилактическим отделением
стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

Адрес: 350000, г. Краснодар, ул. Кирова, д. 75

Тел.: +7 (928) 420-72-21

E-mail: o.wornera@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 04.12.2017

Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Lobach Olga, PhD Candidate, Orthopedic Dentistry,
Kuban State Medical University; Head of Prevention
and Treatment, Dental Clinic of Kuban State Medical
University

Address: 75, Kirova avenue, Krasnodar, 350000, Russia

Tel.: +7 (928) 420-72-21

E-mail: o.wornera@gmail.com

Article received: December 04, 2017

Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Благодаря современным технологиям в ежедневной практике врача-стоматолога появился широкий спектр материалов и методов для восстановления формы и функции фронтальной группы зубов. Поражение эстетически значимой области приносит пациенту страдание, неуверенность в себе и снижение качества жизни. В связи с этим высокая степень ответственности ложится на врача, который должен принять оптимальное решение по методу восстановления и используемому с этой целью материалу. Особенно важным аспектом является доступность стоматологической помощи широкому спектру населения. Поэтому фотополимеризуемые композитные материалы остаются методом выбора при восполнении утраченного объема твердых тканей витальных зубов. В условиях сложившейся политико-экономической обстановки в нашей стране особого внимания заслуживают материалы отечественного производства. Обзор литературы по этому вопросу выявил необходимость дальнейшего подробного изучения свойств фотокомпозитов в условиях полости рта для качественного подбора оптимального варианта как по физическим характеристикам, так и по финансовой доступности.

Abstract

A wide range of materials and methods for restoring the shape and function of the frontal group of teeth has appeared due to modern technology in the daily practice of a dentist. The defects of this aesthetically important area lead to patients' suffering, result in self-consciousness and decrease the quality of life. In this regard, the doctor bears considerable responsibility deciding on the method of restoration and the choice of material. A particularly important aspect is the accessibility of dental services to the population. In modern aesthetic dentistry, light-cured composite materials are the method of choice when filling the lost volume of hard tissues of vital teeth. Russian materials deserve special attention in the current political and economic situation in this country. A review of the literature showed the need for a detailed study of the properties of composites in the oral cavity for a qualitative selection of the optimal material both by physical characteristics and affordability.

Ключевые слова: эстетическая стоматология, фотокомпозитная реставрация, фронтальная группа зубов.

Keywords: aesthetic dentistry, composite restoration, frontal teeth group.

С движением технологий вперед стоматолог все больше расширяет свои возможности по восполнению утраченных твердых тканей зуба. На сегодняшний день в нашу практику, наряду с прямыми методиками восстановления формы и функции витального зуба, уверенно вошли и непрямые. Так, цельнокерамические вкладки показывают себя с лучшей стороны как на этапе изготовления, так и в процессе эксплуатации [1]. Однако, по результатам исследования группой ученых под руководством Коджаева М.Ф. [2], был сделан вывод о возможности применения вкладок лишь при «неудовлетворенности результатами применения пломбировочных материалов», оставив пломбу методом выбора восстановления витального зуба. Также повсеместным стало и применение не прямых виниров в противоположность реставрации.

Для их изготовления применяются различные материалы, однако всем им предъявляются схожие требования: минимальная толщина, а как следствие, и минимальная инвазия в твердые ткани зуба; максимальная имитация натуральных оттенков и прозрачности; износостойкость, сопоставимая с естественным истиранием зубной эмали, а также прочность, не уступающая собственным тканям витального зуба. Всем этим характеристикам, включая высокую степень адгезии, по мнению da Cunha L.F. и соавт. [3], отвечают виниры, изготовленные из фарфора. Однако, по результатам 3-летних наблюдений группы ученых под руководством Naenni N. [4], более приемлемыми оказались работы, изготовленные из прессованной керамики. Эти же авторы обращают внимание на большую хрупкость виниров, изготовленных для боковой группы зубов из данного материала, нежели традиционных для протезирования этой области металлокерамических коронок. Отдельно встречаются сведения о восполнении структуры и функции витальных зубов аномальной формы полными цельнометаллическими коронками [5], но, по данным авторов, производится это после неудовлетворенности пациента результатом восстановления реставрационным материалом, что вновь подтверждает присутствие фотокомпозита как материала выбора.

Именно не прямые реставрации, такие как виниры, позволяют получить гарантированно высокоэстетичный результат на длительный срок. А если данные конструкции изготовлены из фотокомпозитов, то срок их службы может быть увеличен пу-

тем коррекции непосредственно в полости рта. Так, в последние годы активно изучается вопрос целесообразности полной замены реставрации при ее поверхностных нарушениях. В 2016 г. были опубликованы результаты крупномасштабного опроса [6], в нем приняли участие 1313 врачей, среди стоматологов Норвегии. Докторам предлагали ответить на вопросы о характере занятости в течение рабочего дня, количестве пломб, которые они изготавливают за день, выборе тактики лечения при обнаружении несостоятельной реставрации. В результате исследования было выяснено, что стоматологи в возрасте от 25 до 77 лет в день производят от 1 до 30 реставраций, посвящая этому в среднем большую часть своего рабочего времени (57,5 %) по причинам, из которых 55,1 % составляет первичный кариес, 26,7 % — ремонт реставраций, 18,2 % — замена пломб (рис. 1). Что примечательно, наиболее склонными к инвазивным методам лечения оказались молодые стоматологи, младше 38 лет.

Таким образом, идея «минимально интервенционной стоматологии», по-видимому, оказывает широкое влияние на стоматологов Норвегии.

К схожим выводам пришла и группа ученых под руководством Casagrande L. [7], проводившая подобное исследование среди стоматологов Голландии, где клинически значимым явилось заключение о способности ремонта реставрации как минимально инвазивной процедуры увеличить выживаемость первоначальной пломбы, снижая риск повторного кариеса и финансовых затрат на лечение.

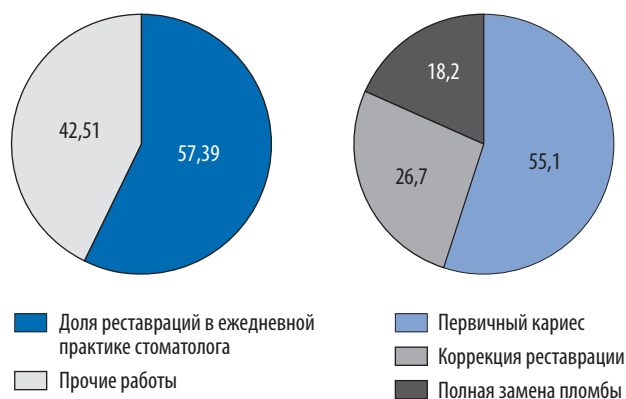


РИС. 1. Предпочтения стоматологов Норвегии в тактике ведения пациентов, имеющих неудовлетворительные композитные реставрации (данные представлены в процентах)

В развитых европейских странах, таких как Швейцария и Германия, процедура ремонта композитной реставрации является часто проводимой и хорошо проработанной процедурой лечения среди стоматологов, что подтверждается недавними исследованиями [8, 9].

Столь высокий интерес к возможности частичной замены композитной реставрации приводит к появлению публикаций, освещающих тему влияния различных факторов риска на успех такого мероприятия. Например, исследователи во главе с Shafiei F. изучили влияние сроков ремонта на прочность вновь создаваемых соединений композитных смол на основе метакрилата и силорана [10]. Проводилось изучение прочности на разрыв между первичной порцией материала и вторично изготовленной, путем нанесения адгезионного агента между слоями. Рассматривались различные сроки коррекции: от немедленного до отсроченного на 6 месяцев, что вполне соответствует реальным потребностям врача-клинициста. Для чистоты эксперимента проводилось дополнение того же материала, из которого была создана первая порция. А за 24 часа до испытания первичный образец помещался в термостат на сутки, что позволяло имитировать естественные условия полости рта с учетом водопоглощения и водорастворимости материала. Результатом данного исследования стали выводы о том, что прочность восстановительной связи в силорановом композите была подвержена неблагоприятному воздействию во все периоды времени, тогда как этот эффект не был обнаружен для групп композитов на основе метакрилата, за исключением группы, ремонт которой был произведен спустя неделю. Материал, имеющий силорановую основу, демонстрировал меньшую репарабельность, чем метакрилатный аналог.

Любой из методов эстетического и функционального восстановления фронтальной группы зубов требует тщательной окклюзионной подготовки боковой — для долгосрочной стабильности результата [11, 12]. Зачастую именно подготовка окклюзии занимает львиную долю времени, сил и финансов пациента, а жалоб вызывает в меньшей степени, нежели эстетическая неудовлетворенность зоной улыбки [13–15]. В связи с этим высокая стоимость и необходимость дорогостоящего оборудования для реализации непрямых методов восстановления твердых тканей зуба, деятельность которого лимитирована расходными материалами определенной группы выпуска, а также сложные клинические ситуации, не позволяющие закончить работу постоянной конструкцией, продолжают диктовать свои условия практической деятельности ежедневного приема врача-стоматолога [16, 17]. А в некоторых случаях пациенты просто боятся стоматологических вмешательств, что также накладывает отпечаток на планирование и реализацию плана лечения [18].

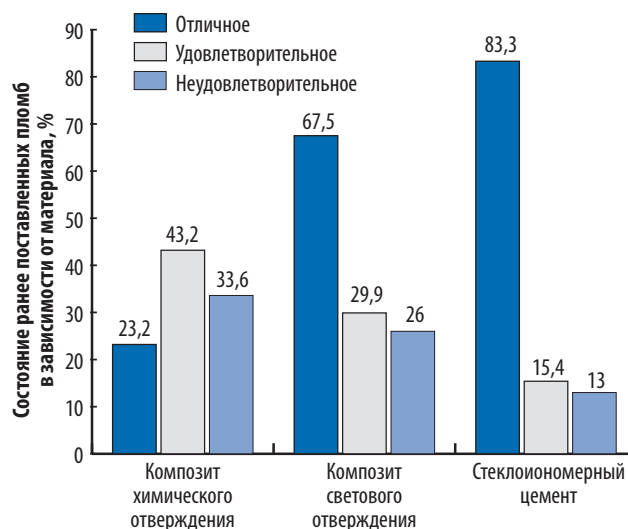


РИС. 2. Состояние ранее поставленных пломб в зависимости от использованного материала

Такие факты приводят к выводу о высокой степени востребованности данной услуги, а соответственно, и необходимости поиска универсального материала либо унифицированного алгоритма выбора в зависимости от клинической ситуации и финансового состояния пациента.

Несколько раз за рабочий день врачу-стоматологу приходится делать выбор в пользу того или иного материала для восполнения отсутствующих тканей зуба пломбой. Один из первых вопросов, на который должен сам себе ответить врач, это класс материала, используемый в предложенных клиническим случаем условиях. Столь частое обращение к этому вопросу спровоцировало большое количество исследований данной темы, в том числе и в последние годы [19–21]. В 2015 г. Исмоилов А.А. и соавт. [22] опубликовали результаты оценки состояния ранее установленных пломб из различных материалов. Наиболее устойчивыми явились стеклоиономерные пломбы, состояние 83,3 % которых оценивалось как отличное и лишь 1,3 % имели неудовлетворительное. Композитные пломбы светового отверждения по данным показателям проигрывают: 67,5 % пломб имели отличное состояние, а 29,9 % — удовлетворительное, однако материалы химического отверждения дали еще более худшие показатели — лишь 23,2 % имели отличное состояние (рис. 2), что существенно ограничивает их применение во фронтальном отделе, где особенно важна долгосрочная эстетика.

К похожим выводам пришла и группа под руководством Нагаевой М.О. [23], проводившая эксперимент *in vitro*, в результате которого выявлено, что наилучшая краевая адаптация с наименьшей краевой проницаемостью в зоне эмали отмечена у наногибридного композита, а в зоне цемента — у рестав-

рационного стеклоиономерного цемента тройного отверждения. Данные факты становятся особенно актуальны, если речь идет о фронтальной группе зубов, где часто имеется зона контакта пломбировочного материала не только с эмалью, но и с цементом корня. Однако ни для кого не секрет, что эстетические свойства пломб из стеклоиономерных цемента существенно уступают реставрациям, выполненным из фотокомпозитных материалов. С целью снижения числа повторных реставраций по причине возникновения вторичного кариеса некоторые специалисты стали отдавать предпочтение компомерам, сочетающим в себе свойства стеклоиономеров и эстетику композитов. Однако, по результатам недавних исследований [24], проведенных *in vivo* в течение длительного периода наблюдений, выявлено отсутствие эффекта реминерализации дентина, граничащего с компомером, в то время как у стеклоиономеров данный эффект доказан. Таким образом, материалом выбора для восполнения формы и функции фронтальной группы витальных зубов на сегодняшний день остаются светоотверждаемые композиты.

В пользу необходимости более тщательного исследования свойств и характеристик композитных фотополимеров говорят и результаты широкомасштабного исследования под руководством Alvanforoush N., опубликованного в 2017 г. [25]. Группой ученых произведено наблюдение композитных реставраций на протяжении двух периодов — с 1995 по 2005 г. и с 2006 по 2016 г., которое показало в последнее десятилетие снижение уровня осложнений, связанных со вторичным кариесом, но увеличение количества переломов реставраций и зубов. Данный факт авторы связывают с расширением показаний для композитных реставраций, что, возможно, приводит к изменению их физических свойств. Отечественные ученые также задаются вопросом устойчивости результата композитной реставрации, проводя исследования в этом направлении. Группой под руководством Нарыкова С.А. [26] доказано влияние протокола полимеризации на микротвердость композита.

Помимо изменения физических свойств реставрационных материалов, различные составляющие неорганической матрицы способны оказывать влияние как на местную микрофлору, стимулируя либо ингибируя ее адгезию [27–29], так и на общесоматическое состояние здоровья путем выделения остаточного мономера [30–33]. По результатам исследований [34] был подтвержден факт повышенной обсемененности полости рта микробными агентами, стимулирующими развитие кариозного процесса, при наличии у пациента сопутствующей патологии, что требует особо тщательного подхода к выбору реставрационного материала. Исследования последних лет указывают на особенное поведе-

ние кариес-патогенных микроорганизмов в составе биопленки, в отличие от изолированных колоний, взаимодействие которых с реставрационными материалами изучалось ранее [35], что говорит о необходимости более подробного анализа влияния реставрационных материалов на данные организмы в условиях полости рта.

Несмотря на широкий выбор материалов для реставрации твердых тканей зуба, все еще производится поиск наиболее удачной модификации с целью максимального сохранения жизнеспособности пульпы зуба. Так в 2016 г. группой ученых под руководством Pytko-Polończyk J. [36] были опубликованы первые результаты разработки цинк-оксид-эвгенольного реставрационного материала, отвечающего требованиям постоянного пломбирования, а именно твердости.

Немаловажным фактором выбора реставрационного материала является его стоимость. Особенно актуальным для пациентов это стало с января 2016 г., когда из перечня услуг, оказываемых в рамках обязательного медицинского страхования, были исключены фотокомпозитные пломбы. В связи с превалированием импортной продукции на рынке стоматологических материалов российский потребитель существенно зависит от изменений курса валют. Резкое снижение стоимости рубля на валютном рынке в конце 2015 г. крайне негативно отразилось на стоимости ввозимых стоматологических материалов. Благодаря этому в более выгодном свете предстали стоматологические материалы отечественного производства, а именно фотополимерные композиты. Поскольку они производятся на территории Российской Федерации с использованием отечественного сырья и рабочей силы, их стоимость менее подвержена колебаниям и стремительному росту. Что служит основанием к более подробному изучению и проведению сравнительного анализа фотокомпозитов отечественного и импортного производства.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hüttig F., Keitel J.P., Prutscher A., et al. Fixed Dental Prostheses and Single-Tooth Crowns Based on Ceria-Stabilized Tetragonal Zirconia/Alumina Nanocomposite Frameworks: Outcome After 2 Years in a Clinical Trial. *Int. J. Prosthodont.* 2017; 30(5): 461–464.
2. Коджаев М.Ф., Воробьева М.В., Невзоров А.Ю. Эффективность использования вкладок при дефектах твердых тканей зубов. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2016; 6(6): 1091.

- [Kodzhayev M.F., Vorobyova M.V., Nevzorov A.Yu. Efficiency of use of inlays in defects of solid tissues of teeth. Bulletin meditsinskikh internet-konferentsiy. Bulletin of medical Internet conferences. 2016; 6(6): 1091 (in Russian).]
3. Da Cunha L.F, Gonzaga C.C., Saab R., et al. Rehabilitation of the dominance of maxillary central incisors with refractory porcelain veneers requiring minimal tooth preparation. Quintessence Int. 2015; 46(10): 837–841.
 4. Naenni N., Bindl A., Sax C., et al. A randomized controlled clinical trial of 3-unit posterior zirconia-ceramic fixed dental prostheses (FDP) with layered or pressed veneering ceramics: 3-year results. J Dent. 2015; 43(11): 1365–1370.
 5. Parise Gré C., Schweigert Bona V., Pedrollo Lise D., Monteiro Júnior S. Esthetic Rehabilitation of Retained Primary Teeth — A Conservative Approach. J. Prosthodont. 2017; 11: 125–127.
 6. Staxrud F., Tveit A.B., Rukke H.V., Kopperud S.E. Repair of defective composite restorations. A questionnaire study among dentists in the Public Dental Service in Norway. J Dent. 2016; 52: 50–54.
 7. Casagrande L., Laske M., Bronkhorst E.M., Huysmans MCDN-JM, et al. Repair may increase survival of direct posterior restorations — A practice based study. J. Dent. 2017; 64: 30–36.
 8. Kanzow P., Dieckmann P., Hausdörfer T., Attin T., et al. Repair restorations: Questionnaire survey among dentists in the Canton of Zurich, Switzerland. Swiss Dent. J. 2017; 127(4): 300–311.
 9. Kanzow P., Hoffmann R., Tschammler C., et al. Attitudes, practice, and experience of German dentists regarding repair restorations. Clin. Oral Investig. 2017; 21(4): 1087–1093.
 10. Shafiei F., Akbarian S., Asadi F. Effect of timing of repair on repair bond strength of methacrylate- and silorane-based composite resins. Gen. Dent. 2017; 65(3): 45–49.
 11. Tunkiwala A., Chitguppi R. Conservative, Functional, and Esthetic Rehabilitation of Severe Palatal Erosion (Class IV) Using Modified Dahl Approach. Compend. Contin. Educ. Dent. 2017; 38(5): 289–294.
 12. Скориков В.Ю., Лапина Н.В., Скорикова Л.А., Сеферян К.Г. Особенности подготовки полости рта у пациентов с частичным отсутствием зубов,отягощенным дисфункциональным синдромом височнонижнечелюстного сустава на фоне ревматоидного артрита. Российский стоматологический журнал. 2016; 20(3): 141–145.
[Skorikov V.Yu., Lapina N.V., Skorikova L.A., Seferyan K.G. Features of the preparation of the oral cavity in patients with partial absence of teeth, burdened with dysfunctional syndrome of the temporomandibular joint with underlying rheumatoid arthritis. Russian Dental Journal. 2016; 20(3): 141–145 (in Russian).]
 13. Шабалина И.М., Лапина Н.В., Сеферян К.Г. и др. Влияние подготовки полости рта на стоматологическое здоровье и качество жизни пациентов с отсутствием зубов на фоне сахарного диабета 2-го типа. Клиническая стоматология. 2017; 1(81): 61–65.
[Shabalina I.M., Lapina N.V., Seferyan K.G. The effect of preprosthetic preparation of the mouth on the dental status and quality of life of patients with dentition defects with underlying diabetes mellitus type 2. Clinical dentistry. 2017; 1(81): 61–65 (in Russian).]
 14. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Демечук П.А. и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 2: 88–93.
[Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A., et al. Dental rehabilitation in complex treatment of patients with neoplasms of maxillofacial region. Kubanskiy nauchnyi medicinskiy vestnik. 2015; 2: 88–93 (in Russian).]
 15. Лапина Н.В. Адаптация окклюзионных взаимоотношений у ортопедических больных с частичным отсутствием зубов после проведения избирательного сошлифовывания зубов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 4: 104–106.
[Lapina N.V. Adaptation of occlusal relations in orthopedic patients with partial edentia after selective polishing of teeth. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Bulletin of Volgograd State Medical University). 2011; 4: 104–106 (in Russian).]
 16. Ашкар С.С., Скорикова Л.А., Лапина Н.В. и др. Гигиенические и профилактические мероприятия у лиц с множественным кариесом при сахарном диабете. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 2: 25–27.
[Ashkar S.S., Skorikova L.A., Lapina N.V., et al. Hygiene and preventive measures in persons with multiple caries lesions with underlying diabetes mellitus. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2014; 2: 25–27 (in Russian).]
 17. Politano G., Fabianelli A., Papacchini F., Cerutti A. The use of bonded partial ceramic restorations to recover heavily compromised teeth. Int. J. Esthet Dent. 2016; 11(3): 314–336.
 18. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н., Гүйтер О.С. Влияние вида конструкции стоматологического протеза на уровень биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. Российский стоматологический журнал. 2013; 5: 32–34.
[Kochurova E.V., Kozlov S.V., Nikolenko V.N., Guyter O.S. Influence of the type of dental prosthesis on the level of biomarkers of the salivary fluid in patients with acquired defects of the maxillofacial area. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2013; 5: 32–34 (in Russian).]
 19. Шабалина И.М., Рустамова Э.К., Лапина Н.В. Влияние санации полости рта на этапе подготовки к протезированию на стоматологический статус и качество жизни пациентов с включенными дефектами зубных рядов на фоне сахарного диабета 2-го типа. Теоретические и прикладные исследования в области естественных, гуманитарных и технических наук: сборник научных трудов. 2015: 94–105.
[Shabalina I.M., Rustamova E.K., Lapina N.V. Influence of mouth sanitation during preprosthetic preparation on the dental status and quality of life in patients with bounded edentulous spaces and underlying diabetes mellitus type 2. Theoretical and applied research in the field of natural and technical sciences and humanities: collection of scientific papers. 2015: 94–105 (in Russian).]
 20. Кочурова Е.В. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.01.14, 14.03.02. 2015; 48 с.
[Kochurova E.V. Dental rehabilitation in the complex treatment of patients with neoplasms of the maxillofacial region: extended abstract of a doctoral dissertation. 14.01.14, 14.03.02. 2015; 48 pp. (In Russian)]
 21. Лапина Н.В., Скорикова Л.А., Сеферян К.Г., Старченко Т.П. Опыт применения препарата грандаксин в процессе ортопедической реабилитации стоматологических больных с нарушением психоэмоциональной сферы. Российский стоматологический журнал. 2015; 19(2): 27–29.
[Lapina N.V., Skorikova L.A., Seferyan K.G., Starchenko T.P. Case studies involving administering grandaxinum during orthopedic rehabilitation in dental patients with compromised psychological and emotional status. Russian Dental Journal. 2015; 19(2): 27–29 (in Russian).]
 22. Попова Т.А., Морозов А.Н., Чиркова Н.В. и др. Современный подход к проблеме качественного пломбирования зубов при лечении кариеса. Здоровье семьи — XXI век. 2015; 1: 301–304.

- [Popova T.A., Morozov A.N., Chirkova N.V. et al. Modern approach to the problem of high-quality teeth filling in treatment of caries. *Zdorovye sem'yi — XXI vek* (Family Health — the 21st century). 2015; 1: 301–304 (in Russian).]
23. *Afrashtehfaz K.I., Emami E., Ahmadi M., et al.* Failure rate of single-unit restorations on posterior vital teeth: A systematic review. *J. Prosthet. Dent.* 2017; 117(3): 345–353.
 24. *Klinke T., Daboul A., Turek A., et al.* Clinical performance during 48 months of two current glass ionomer restorative systems with coatings: a randomized clinical trial in the field. *Trials.* 2016; 17(1): 239.
 25. *Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Сеферян К.Г.* Влияние противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24(5): 111–119.
[*Izhnina E.V., Kochurova E.V., Seferyan K.G.* Changes of dental status in patients with malignant tumor of the oropharyngeal region during antitumor treatment. *Kubanskii nauchnyi medicinskiy vestnik* (Kuban scientific medical news). 2017; 24(5): 111–119 (in Russian).]
 26. *Исмоилов А.А., Каримов С.М., Таиров У.Т.* Оценка результатов использования композитных пломб при лечении кариеса зубов. *Вестник таджикского национального университета: серия естественных наук.* 2015; 21–5(188): 151–154.
[*Ismoilov A.A., Karimov S.M., Tairov U.T.* Assessment of results of use of composite fillings in the treatment of dental caries. *Vestnik tadjikhskogo natsionalnogo universiteta: seriya yestestvennykh nauk* (Bulletin of the Tajik National University: Natural Sciences Series). 2015; 21–5(188): 151–154 (in Russian).]
 27. *Нагаева М.О., Скворцова А.И., Безкровная С.С.* Экспериментальное обоснование выбора пломбировочного материала при лечении кариеса корня. *Проблемы стоматологии.* 2015; 5–6: 8–13.
[*Nagayeva M.O., Skvortsova A.I., Bezkravnaya S.S.* Experimental justification of the choice of filling material in treatment of root caries. *Problemy stomatologii* (Oral Medicine Problems). 2015; 5–6: 8–13 (in Russian).]
 28. *Mass E., Hassan A., Zilberman U.* Long-term in-vivo effect of various restorative materials on enamel and dentin of primary molars. *Quintessence Int.* 2017; 48(8): 633–638.
 29. *Alvanforoush N., Palamara J., Wong R.H., Burrow M.F.* Comparison between published clinical success of direct resin composite restorations in vital posterior teeth in 1995–2005 and 2006–2016 periods. *Aust. Dent. J.* 2017; 62(2): 132–145.
 30. *Нарыкова С.А., Алямовский В.В., Дуж А.Н.* Характеристики показателей микротвердости светоотверждаемого композита при различных протоколах полимеризации. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 4(94): 39–41.
[*Narykova S.A., Alyamovsky V.V., Duzh A.N.* Characteristics of indicators of microhardness of a light-cured composite in different protocols of polymerization. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye* (The Siberian medical review). 2015; 4(94): 39–41 (in Russian).]
 31. *Алямовский В.В., Решетнева И.Т., Афанасьева А.С. и др.* Влияние состава органической матрицы и наполненности композиционных пломбировочных материалов на адгезивную активность пародонтопатогенной микрофлоры полости рта. *Acta Biomedica Scientifica.* 2010; 6–1: 17–20.
[*Alyamovsky V.V., Reshetneva I.T., Afanasyeva A.S., et al.* Influence of organic matrix structure and inorganic ratio of composition filling materials on adhesive activity of the pathogenic parodontal microflora of the oral cavity. *Acta Biomedica Scientifica.* 2010; 6–1: 17–20 (in Russian).]
 32. *Dursun E., Fron-Chabouis H., Attal J.-P., Raskin A.* Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *The Open Dentistry Journal.* 2016; 10: 446–453.
 33. *Тамарова Э.Р., Мавзютов А.Р.* Клинико-лабораторные параллели между видовым составом микробиоты полости рта и общесоматической патологией у больных пародонтизом. *Пермский медицинский журнал.* 2014; 6: 68–73.
[*Tamarova E.R., Mavzyutov A.R.* Clinical and laboratory parallels between the species composition of the microbiota of the oral cavity and somatic pathology in patients with periodontal disease. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* (Perm medical journal). 2014; 6: 68–73 (in Russian).]
 34. *Kim D., Sengupta A., Niepa T.H., et al.* Candida albicans stimulates Streptococcus mutans microcolony development via cross-kingdom biofilm-derived metabolites. *Sci Rep.* 2017; 7: 1–14.
 35. *Pytko-Polończyk J., Antosik A., Zajac M., et al.* Development and verification of new solid dental filling temporary materials containing zinc. Formula development stage. *Acta Pol. Pharm.* 2016; 73(3): 749–754.
 36. *Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V.* The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients. *Advances in Gerontology.* 2015; 5(1): 50–53.

УДК 616-006.48

Ю.И. Патютко

д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник
отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ
РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Д.В. Подлужный

канд. мед. наук, исполняющий обязанности заведующего
отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ
РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России

В.Ю. Косырев

д-р мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГАОУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет)

О.В. Чистякова

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории
клинической цитологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина
Минздрава России

Н.Е. Кудашкин

канд. мед. наук, научный сотрудник отделения
опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина Минздрава России

О.Н. Соловьева

Аспирант отделения опухолей печени и поджелудочной
железы ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Сяодун Дин

аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Yu.I. Patyutko

MD, PhD, DSci, Prof., Leading Researcher, the Division of Liver
and Pancreas Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center

D.V. Podluzhny

MD, PhD, Acting Head of the Division of Liver and Pancreas
Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

V.Yu. Kosyrev

MD, PhD, DSci, Associate Prof., Department of Oncology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

O.V. Chistyakova

MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Cytology Laboratory,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

N.E. Kudashkin

MD, PhD, Researcher, Division of Liver and Pancreas Tumors,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

O.N. Solovyeva

PhD Candidate, the Division of Liver and Pancreas Tumors,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Xiaodong Ding

PhD Candidate, Department of Oncology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEPATIC METASTASES FROM NEUROENDOCRINE TUMORS (LITERATURE REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дин Сяодун, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет)

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Тел.: +7 (964) 703-98-87

E-mail: dxdrexue@163.com

Статья поступила в редакцию: 15.06.2017

Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Ding Xiaodong, PhD Candidate, Department of Oncology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

Tel.: +7 (964) 703-98-87

E-mail: dxdrexue@163.com

Article received: June 15, 2017

Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли представляют собой крайне гетерогенную группу эпителиальных новообразований. Источником их происхождения являются клетки диффузной нейроэндокринной системы, вследствие

Abstract

Originating from cells of the diffuse neuroendocrine system, neuroendocrine tumors are able to produce biogenic amines and peptide hormones. Due to the significantly varied list of biologically active compounds and level

чего они способны производить биогенные амины и пептидные гормоны. Перечень биологически активных соединений и уровень активности секреторных клеток в опухолевой ткани могут существенно варьировать, что обуславливает различия в клинической картине заболевания. Одним из наиболее частых органов-мишеней для метастазирования данного вида опухолей вне зависимости от локализации является печень. После постановки диагноза лечение нацелено на два направления: первое — это подавление симптомов и улучшение качества жизни пациента; второе — увеличение продолжительности жизни. Среди разнообразных способов лечения хирургическое удаление опухоли — это единственный метод, способный радикально избавиться от болезни, но его применение возможно далеко не во всех случаях. В связи с этим в стратегии лечебных подходов нейроэндокринных опухолей с метастазами в печени на первый план выходит сочетание медикаментозных, хирургических и рентгенохирургических методов.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, метастаз в печени, комбинированное лечение.

of activity of secretory cells in tumor tissues, their clinical manifestations varies. Liver is one of the most frequently targeted organs for metastasizing in this type of tumors, regardless of localization. After the patients are diagnosed, all the treatment measures are focused on two aspects. The first one is to suppress the clinical symptoms and improve the quality of life. The second one is to increase life expectancy. Among all treatment options, surgical resection is the only one that may radically rid the patient of the disease. However, its application is limited in some cases. In this regard, in the strategy of therapeutic approaches of neuroendocrine tumors with metastases in the liver, a combination of medical, surgical and radio-surgical methods comes to the fore.

Keywords: neuroendocrine tumors, hepatic metastases, combination treatment.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — это неоднородная группа новообразований, происходящих из особых клеток APUD-системы, обладающих свойствами пептидергических нейронов и эндокринных клеток. Эндокринные клетки размещаются не только в железистых органах (например, щитовидной железе, околощитовидной железе), но и в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и даже в яичниках, шейке матки и других нежелезистых органах. В 1963 г. Williams E.D. и соавт. [1] впервые классифицировали эти опухоли, учитывая закономерности эмбриогенеза, разделив их на переднекишечный тип (НЭО легких, тимуса, пищевода, желудка, проксимального отдела двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы), среднекишечный тип (НЭО дистальной части двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, подвздошной кишки, слепой кишки и восходящей ободочной кишки) и заднекишечный тип (НЭО поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и прямой кишки). Среди этих трех типов опухоли, образующиеся в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, являются наиболее часто встречающимися и составляют 55–70 %.

Хотя нейроэндокринные опухоли в большинстве случаев являются медленно растущими, они обладают способностью давать метастазы. В 44–73 % случаев опухоли метастазируют в печень [2]. У большинства пациентов с метастазами НЭО в печени клинические симптомы, связанные с первичным очагом, не специ-

фичны, зачастую при обращении за медицинской помощью у пациентов диагностируются нарушения функции печени, такие как желтуха, асцит и другие.

В течение долгого времени не существовало общепринятого стандарта классификации НЭО. В 2006 г. Европейское сообщество специалистов в области изучения нейроэндокринных опухолей ENETS предложило классификацию НЭО [3], которая разделяет опухоли по степени злокачественности, учитывая митотическую активность, а также индекс Ki-67 (табл. 1). В 2008 г. Pape U.F. и соавт. [4], основываясь на классификации ENETS, показали в ретроспективном исследовании, что пятилетняя выживаемость при наличии опухоли G1, G2 и G3 составляет 95,7 %, 73,4 % и 27,7 % соответственно. Основываясь на этих данных, в 2012 г. эта система была принята ВОЗ в качестве новейшего стандарта классификации.

В 2012 г. специалисты ENETS предложили классификацию метастазов в печени в зависимости от формы

Таблица 1
Классификация нейроэндокринных опухолей

Степень злокачественности Grade	Митотический индекс (на 40 репрезентативных полей зрения)	Индекс Ki-67
G1	> 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	< 20	< 20

поражения [5]: 1) простая форма: метастазы ограничены одной долей печени или смежными сегментами, могут быть удалены посредством стандартной операции; встречается в 20–25 % случаев; 2) сложная форма: основному очагу поражения одной из долей печени сопутствуют множественные отсеки в контралатеральной доле; встречается в 10–15 % случаев; 3) диффузная форма: множественные диффузные метастатические очаги; встречается в 60–70 % случаев.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время хирургическое лечение является единственным способом избавиться от нейроэндокринной опухоли и ее метастазов, этот способ позволяет добиться стойкой ремиссии симптомов и увеличивает продолжительность жизни у большинства пациентов. Операция должна включать удаление как первичного очага опухоли, так и метастазов при их наличии. Проведенное Kleine M. и соавт. [7] ретроспективное исследование выявило, что общая выживаемость в группе больных с удаленными метастазами печени при НЭО поджелудочной железы значительно выше ($HR = 9,24$; $p = 0,049$) по сравнению с теми, у которых не проводилось удаление, и не различалась с группой пациентов, у которых не было обнаружено метастазов в печени. Sarmiento J.M. и соавт. [8] изучили 170 случаев резекции печени у пациентов с НЭО и выявили, что уровень 5-летней выживаемости составил 61 %, 10-летней — 35 %; у 104 из 108 больных с ярко выраженными карциноидными симптомами удалось их полностью нивелировать, при этом послеоперационные осложнения отмечены у 14 % больных. В настоящее время широко распространенной тактикой является одновременное удаление первичного очага опухоли и метастазов. В случае отсутствия возможности во время проведения одной операции удалить все пораженные ткани можно сочетать резекцию с радиочастотной абляцией или другими методами. При удалении опухолей больших размеров и в случае если состояние пациента не позволяет осуществить обширную операцию можно удалить опухоль и метастазы в несколько этапов. При нефункционирующих НЭО удаление более 90 % опухолевой ткани позволяет значительно продлить срок жизни пациентам [7]. Кроме того, операции по уменьшению объема опухолевой ткани могут позволить справиться с клиническими симптомами у больных с функциональными опухолями НЭО, тем самым улучшить качество их жизни. Полное хирургическое удаление следует планировать пациентам с низкодифференцированной опухолью (NET G3) и единичными метастазами [5], пациентам с высокодифференцированной опухолью (NET G1/G2) возможно осуществление и циторедуктивной операции, однако для того, чтобы сделать выводы о том, продлевает ли это срок жизни

пациента, нужно больше исследований. Что касается вопроса об очередности удаления первичного очага или вторичных проявлений болезни, следует рассматривать каждый случай отдельно, в определенных ситуациях можно сначала удалить метастазы, а затем удалить саму опухоль. De Jong M.C. и соавт. [9] на основании проведенного исследования пришли к выводу, что если первым этапом удалить поджелудочную железу и двенадцатиперстную кишку, а затем пораженные ткани печени, процент возникновения абсцессов печени возрастает. Это легло в основу рекомендации по резекции печени на первом этапе.

Важной проблемой при резекции печени по поводу метастазов НЭО является высокий процент рецидивов. Mayo S.C. и соавт. [10] обнаружили: несмотря на то, что операция может существенно увеличить выживаемость, у 94 % пациентов были выявлены случаи рецидива в течение 5 лет. Вероятно, высокий уровень рецидивов связан с особыми биологическими свойствами НЭО, и это дает теоретическую основу для совершенствования хирургических подходов и сочетания операций с другими видами лечения.

Трансплантация печени

Пациентам, у которых первичная опухоль является совместно с обширным метастатическим поражением печени, после проведения комплексного обследования можно рассмотреть операцию по ее удалению в сочетании с пересадкой донорской печени. В настоящее время трансплантация печени по поводу метастазов НЭО проводится в небольшом количестве медицинских центров, самое крупное исследование было проведено Lehnert T. [11], в работе представлен анализ 103 случаев. Двухлетняя выживаемость составила 60 %, пятилетняя — 47 %, но пятилетняя безрецидивная выживаемость не превышала 24 %. Малое количество донорских органов, жесткие требования к реципиенту, дорогостоящее послеоперационное лечение, потребность в иммуносупрессивной терапии и высокий процент рецидивов не позволяют рассматривать трансплантацию печени в качестве общепринятого стандарта лечения пациентам с метастазами НЭО в печени.

Интервенционные методы лечения

Среди интервенционных методов при лечении метастазов НЭО можно отметить следующие: чрескатетерная трансартериальная эмболизация (ТАЭ), чрескатетерная трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ).

Метастазы в печени кровоснабжаются только печеночной артерией, и это является теоретической основой метода. При небольшом количестве метастазов можно использовать микрокатетер для проведения селективной эмболизации, а в случаях множественного

метастатического поражения и/или при неочевидном источнике кровоснабжения катетер вводится на уровень собственно печеночной артерии. Пациентам с обширным вторичным поражением печени проведение ТАЭ/ТАХЭ не показано, при острой необходимости можно разбить терапию на несколько этапов, во избежание возникновения острой печеночной недостаточности и других серьезных осложнений. Чаще всего для эмболизации применяют комбинированную эмульсию из жидкого раствора йодолипола и эпирубицина или стрептозоцина, степень эмболизации определяется очевидным снижением скорости кровотока и почти полным исчезновением окрашивания опухолевой ткани. Процедуру можно проводить многократно, однако пациентам, которые в ближайшее время являются кандидатами на пересадку печени, от нее следует воздержаться во избежание нарушений нормального кровотока. Строгим противопоказанием являются тромбоз воротной вены и декомпенсация функций печени. Список основных побочных эффектов включает в себя некроз желчного пузыря, гепаторенальный синдром, панкреатит, абсцесс печени, аневризму, их появление в большой степени зависит от опыта врача-оператора и принятых во время операции решений. У пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, резко увеличивается вероятность возникновения таких осложнений, как панкреатит и абсцесс печени [12]. Что касается сравнения ТАЭ и ТАСЕ, а также выбора препарата для приготовления эмболизирующей смеси в настоящее время не удается сделать окончательные выводы по причине отсутствия крупномасштабных клинических исследований.

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) имеет высокие перспективы развития, и к тому же уже существует богатый опыт клинических испытаний. Ее можно применять как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим лечением, в качестве дополнительной терапии к хирургической резекции. Учитывая локализацию поражения и степень распространения метастазов, можно выбрать один из двух способов введения электродов — чрескожный и лапароскопический. В настоящее время радиочастотная абляция стала приоритетным выбором для локальной терапии во многих медицинских центрах, отдельные исследования выявили, что этот метод является достаточно эффективным в двух направлениях — ослабление симптомов и сдерживание роста метастазов. Одно из самых крупных перспективных исследований, где представлен опыт лечения 63 пациентов, выявило, что 70 % пациентов, перенесших радиационную абляцию, достигли полного или частичного ослабления симптомов заболевания, эффект сохранялся на протяжении $11 \pm 2,3$ мес. [13]. Радиочастотная абляция

не применяется при очагах размером 5 и более сантиметров, т. к. ее эффективность уменьшается пропорционально увеличению их размеров, а также имеются ограничения по количеству образований [14]. Говоря о безопасности РЧА, стоит отметить, что количество осложнений напрямую зависит от опыта врача.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В лечении метастазов НЭО в печени применяют также медикаментозную терапию. Важной особенностью является то, что при назначении лечебного курса кроме основных критериев следует учитывать также первичную локализацию опухоли (переднекишечная, среднекишечная, заднекишечная).

Лечение аналогами соматостатина

Изначально аналоги соматостатина пролонгированного действия, такие как октреотид и ланреотид, применялись для облегчения таких симптомов, вызванных карциноидами, как перемежающаяся лихорадка или диарея. Однако в последнее время появляется все больше и больше доказательств того, что эти препараты также способны останавливать рост опухоли и стабилизировать ее состояние [15]. Существует 5 типов рецепторов соматостатина, октреотид и ланреотид имеют самое высокое сходство с соматостатином SST2 и SST5, с соматостатином SST3 сходство несколько ниже, в табл. 2 представлены общие данные по распределению рецепторов соматостатина по клеточной поверхности при нейроэндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы [16, 17]. В 2009 г. опубликованы результаты исследования PROMID (плацебо-контролируемое, мультицентровое, проспективное рандомизированное исследование противоопухолевой эффективности октреотида у пациентов с метастазами НЭО средних отделов ЖКТ). Показано, что средний срок выживаемости пациентов, принимавших активное вещество и плацебо, составил 14,3 и 6,0 мес. соответственно [18]. Недостатком аналогов соматостатина является быстрое возникновение привыкания, а также у части пациентов вообще не было реакции на препарат. В настоящее время разрабатываются новые препараты с более широким спектром действия, например SOM230, или пасиреотид, который имеет более высокое сходство с соматостатином SST1, SST2, SST3 и SST5, при этом сходство с соматостатином SST1 и SST5 превышает показатели октреотида и ланреотида в 30–40 раз [19].

Таргетное лечение

В последнее время лечение НЭО таргетными препаратами привлекло к себе особое внимание. Основными препаратами, используемыми в лече-

Таблица 2

Встречаемость SSTR-подтипов при различных типах нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы

Тип опухоли	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Инсулинома	33	100	33	100	67
Гастронома	33	50	17	83	50
Глюкагонома	67	100	67	67	67
Випома	100	100	100	100	100
Нефункционирующие НЭО	80	100	40	100	60

нии, являются: ингибитор фактора роста сосудистого эпителия (vascular epithelial grow factor, VEGF), включая многоцелевой ингибитор тирозинкиназы; ингибитор рецепторов рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR). Метод иммуногистохимии показал, что на поверхности клетки равномерно распределены рецепторы VEGF. В 2007 г. Zhang J. и соавт. [20] доказали, что численное значение рецепторов фактора роста сосудистого эпителия НЭО коррелирует с размером опухоли и склонностью к метастазированию. Препаратами, выступающими в роли ингибитора VEGF, являются моноклональное антитело бевацизумаб и ингибитор тирозинкиназы сунитиниб. Клинически доказано, что последний останавливает рост опухоли и улучшает прогноз. Kulke M.H. и соавт. [21], изучив действие 2-метоксиэстрадиола в сочетании с бевацизумабом на 31 пациенте с НЭО, показали, что в 68 % случаев произошло уменьшение опухолевой ткани, медиана выживаемости составила 11,3 мес. В 2011 г. в медицинском журнале Новой Англии опубликованы результаты третьего этапа клинических испытаний сунитиниба: в группе пациентов с прогрессирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, ежедневно получавших 37,5 мг препарата перорально, медиана выживаемости составила 11,4 мес., а в группе получавших плацебо она была на уровне 5,5 мес. (HR = 0,42; $p < 0,001$). Основными побочными эффектами ингибитора VEGF являются диарея, тошнота, рвота и слабость [22]. Эверолимус является ингибитором серин/треонин киназы и связан с контролем апоптоза. Фосфатидилинозитол-3-киназа/серин-треонин протеинкиназа/mTOR могут влиять на рецепторы инсулин-подобного фактора роста, васкулярно-эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста и таким образом регулировать клеточный рост и метаболизм. Имеющиеся исследования выявили, что под действием ингибитора mTOR клетки НЭО ЖКТ и поджелудочной железы теряют управление над процессами клеточного роста и метаболизма [23]. Третий этап клинического

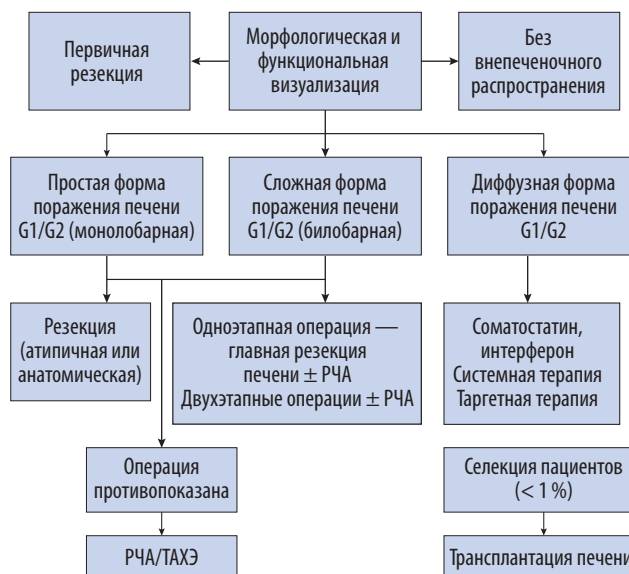


РИС. 1. Методы лечения пациентов с первичным очагом НЭО типа G1/G2 с метастазами в печени

исследования препарата RADIANT-3 выявил, что эверолимус может продлить безрецидивную выживаемость пациентов с прогрессирующей НЭО поджелудочной железы [24].

Системная химиотерапия

В настоящее время часто применяемым методом лечения пациентов с НЭО поджелудочной железы G1/G2 является комбинирование применения стрептозоцина с флуороурацилом или в сочетании с адриамицином, эффективность такого лечения составляет 35–40 % [5, 25]. Для лечения пациентов с НЭО G3 часто применяется цисплатин или оксалиплатин в сочетании с этопозидом NSC-141540. Из-за недостаточного количества статистических данных в настоящее время невозможно определить наиболее эффективную для пациентов схему лечения.

ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

В 2012 г. Европейское общество специалистов в области нейроэндокринных опухолей обнародовало единое экспертное мнение о методах лечения пациентов с первичным очагом НЭО типа G1/G2 с метастазами печени [5] (рис. 1). У больных с опухолями с массивным поражением следует в первую очередь по возможности удалить первичный очаг и затем дифференцированно проводить индивидуальную терапию — для пациентов с диффузным поражением печени главным образом медикаментозное или интервенционное лечение. При возможности удаления метастазов следует выполнить единовременное

радикальное вмешательство или удалить метастазы в несколько этапов, хирургическое лечение можно сочетать с радиочастотной абляцией или интервенционным лечением, или наоборот, и так далее.

ВЫВОДЫ

При выявлении НЭО лечение проводится в двух направлениях: первое — это подавление симптомов и улучшение качества жизни пациента; второе — увеличения срока жизни. Правильно подобранное лечение может эффективно подавлять симптомы заболевания и продлевать жизнь пациенту. Среди разнообразных способов лечения хирургическая операция — это единственный метод, способный избавить от болезни, но его возможно применять далеко не во всех случаях и, кроме того, очень высок уровень послеоперационных рецидивов. Однако интервенционные методы и медикаментозное воздействие на весь организм могут эффективно восполнить недостатки хирургического лечения, и в последнее время этот раздел клинической онкологии развивается быстрыми темпами. Стратегией для лечения нейроэндокринных опухолей с метастазами в печени является сочетание медикаментозных, хирургических и интервенционных методов. Правильный выбор момента оперативного вмешательства, вида операции, необходимость поэтапной резекции и сочетание операции с нехирургическими методами лечения, а так же выбор препарата для терапии в послеоперационном периоде требуют широкого изучения и дополнительных исследований.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet*. 1963; 1: 238–239.
- Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97: 934–959.
- Rindi G., Klöppel G., Alhman H., et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449: 395–401.
- Pape U.F., Jann H., Müller-Nordhorn J., et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008; 113: 256–265.
- Pavel M., Baudin E., Couvelard A., et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 157–176.
- Rindi G., Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 54–64.
- Kleine M., Schrem H., Vondran F.W., et al. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. *Br. J. Surg.* 2012; 99: 88–94.
- Sarmiento J.M., Heywood G., Rubin J., et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 29–37.
- De Jong M.C., Farnell M.B., Sclabas G., et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Ann. Surg.* 2010; 252: 142–148.
- Mayo S.C., de Jong M.C., Pulitano C., et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 3129–3136.
- Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation*. 1998; 66: 1307–1312.
- Ahlman H., Wängberg B., Jansson S., et al. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion*. 2000; 62(Suppl. 1): 59–68.
- Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142: 10–19.
- Elias D., Baton O., Sideris L., et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2005; 90: 36–42.
- Demirkan B.H., Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk. J. Gastroenterol.* 2012; 23: 427–437.
- Appetecchia M., Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 19.
- Oberg K., Kvols L., Caplin M., et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966–973.
- Chua Y.J., Michael M., Zalberg J.R., et al. Antitumor effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: e41–e42; author reply e41–e42.
- Ferone D., Saveanu A., Culler M.D., et al. Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156(Suppl. 1): S23–S28.
- Zhang J., Jia Z., Li Q., et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2007; 109: 1478–1486.
- Kulke M.H., Chan J.A., Meyerhardt J.A., et al. A prospective phase II study of 2-methoxyestradiol administered in combination with bevacizumab in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 293–300.
- Raymond E., Dahan L., Raoul J.L., et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513.
- Raut C.P., Kulke M.H. Targeted therapy in advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2011; 16: 286–295.
- Yao J.C., Shah M.H., Ito T., et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.
- Fjallskog M.L., Janson E.T., Falkmer U.G., et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008; 88: 53–58.

УДК 547.743.1:615.033.1:543.544.5

Е.А. Булгакова

*ассистент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО
ПГФА Минздрава России*

Ю.Н. Карпенко

*канд. фармацевт. наук, доцент кафедры токсикологической
химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, заместитель
директора по науке ООО «Парма Клиникал»*

E.A. Bulgakova

*Assistant of the Department of Toxicological Chemistry,
Perm State Pharmaceutical Academy*

Yu.N. Karpenko

*PhD, Associate Professor of the Department of Toxicological
Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy, Deputy Director
for Science LLC "Parma Clinical"*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ КОН-1
В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ С МИНИМАЛЬНОЙ ПРОБОПОДГОТОВКОЙ:
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**
**DETERMINATION OF A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND OF KON-
1 IN BLOOD PLASMA BY METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY WITH MINIMUM SAMPLE PRETREATMENT
PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD, USE
IN PRE-CLINICAL PHARMACOKINETIC RESEARCHES**

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карпенко Юлия Николаевна, канд. фармацевт. наук,
доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО
ПГФА Минздрава России, заместитель директора
по науке ООО «Парма Клиникал»

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Тел.: +7 (342) 282-58-64

E-mail: karpenko_pfa@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 25.12.2017

Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Karpenko Yuliya, PhD, Associate Professor of the Department
of Toxicological Chemistry, Perm State Pharmaceutical
Academy, Deputy Director for Science LLC "Parma Clinical"

Address: 2, Polevaya st., Perm, 614990, Russia

Tel.: +7 (342) 282-58-64

E-mail: karpenko_pfa@mail.ru

Article received: December 25, 2017

Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Целью настоящего исследования явилась разработка и валидация методики определения биологически активного соединения КОН-1 с доказанной ноотропной активностью в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ). Предложена простая, экспрессная и нетрудоемкая процедура пробоподготовки плазмы к хроматографическому исследованию, обеспечивающая высокий процент извлечения анализа из биообъекта (более 80 %). В разработанных условиях нижний предел количественного определения КОН-1 в плазме составил 35 нг/мл. Оцененная в результате валидации прецизионность методики не превышала 7 %, границы правильности методики составили 93,5–112,8 %. Разработанная биоаналитическая методика апробирована на образцах крови лабораторных животных и человека и использована в доклинических фармакокинетических исследованиях.

Abstract

The aim of this work was the development and validation of methods for determination of a biologically active compound KON-1 with proven nootropic activity in blood plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet detection (HPLC-UV). A simple, rapid and unlabourious procedure was proposed for sample preparation of plasma for chromatographic analysis, which ensures a high percentage of analyte extraction from the bioobject (more than 80 %). Under the developed conditions, the lower limit of the quantitative determination of KON-1 in plasma was 35 ng/ml. The precision of the method estimated by validation did not exceed 7 %, the accuracy of the method was within 93.5–112.8 %. The developed bioanalytical technique was tested on blood samples of laboratory animals and humans and used in preclinical pharmacokinetic studies.

Ключевые слова: КОН-1, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация, фармакокинетические исследования.

Keywords: KON-1, high-performance liquid chromatography, validation, pharmacokinetic studies.

ВВЕДЕНИЕ

Биологически активное соединение КОН-1 (рис. 1) с выраженной ноотропной активностью из группы 3-гидрокси-3-пирролин-2-она, синтезированное в Пермской государственной фармацевтической академии под руководством Гейна В.Л., находится на стадии доклинических исследований [1]. Неотъемлемой частью данных испытаний является всестороннее исследование фармакокинетики потенциального лекарственного препарата на животных [2].

Проведение доклинических фармакокинетических исследований требует разработки высокочувствительных методик определения исследуемых веществ в биологических жидкостях и тканях лабораторных животных. Наиболее адекватным методом анализа лекарственных веществ и других биологически активных соединений в биологических субстратах является высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС) [3]. Так, ранее нами была разработана методика определения КОН-1 в моче лабораторных животных методом ВЭЖХ-УФ на основе изократического элюирования с использованием подвижной фазы ацетонитрил — фосфатный буфер с pH 7 [4]. В литературе описаны условия хроматомасс-спектрометрического определения ряда пирролидоновых ноотропов (рацетамов), таких как пирацетам, анирацетам, оксирацетам, в плазме крови человека и животных. Следует отметить, что при использовании метода ВЭЖХ-МС/МС в анализе сложных биологических матриц очень важным этапом является пробоподготовка образца. Наиболее простым и экспрессным способом пробопод-

готовки является осаждение белков плазмы крови с помощью различных денатурирующих агентов. Однако данный вариант не всегда дает положительный результат, поскольку недостаточная очистка извлечения от эндогенных веществ может осложнить масс-спектрометрическое определение [5]. Так, при разработке методики ВЭЖХ-МС/МС определения КОН-1 в плазме было установлено, что эндогенные вещества, присутствующие в извлечении после преципитации белков, сильно влияют на ионизацию вещества, что сказывается снижением отклика масс-селективного детектора. Поэтому в качестве способа изолирования КОН-1 из плазмы была предложена достаточно длительная и трудоемкая процедура жидкость-жидкостной экстракции, предполагающая более тщательную очистку экстракта по сравнению с простым осаждением [6].

Однако изучение фармакокинетики вещества требует анализа большого количества биологических проб, поэтому вопрос экспрессности применяемых методик остается актуальным. УФ-детектирование в жидкостной хроматографии, в отличие от масс-спектрометрического, менее чувствительно к влиянию эндогенных соединений плазмы при условии их хорошего хроматографического разделения с аналитом. Поэтому в данном случае пробоподготовка плазмы к хроматографическому исследованию с использованием простой преципитации белков вполне уместна. Ранее проведенные исследования показали эффективность использования метанола в качестве осаждающего агента при извлечении КОН-1 из модельных образцов плазмы. Степень экстракции КОН-1 составила более 90 % [7].

Цель настоящего исследования — разработка и валидация методики определения биологически активного соединения КОН-1 в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ) с минимальной пробоподготовкой путем простого осаждения белков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали субстанцию КОН-1, синтезированную в ПГФА и соответствующую требованиям проекта ФСП [8], субстанцию фенотропила (ФСП 42-0348-4414-03), а также следующие реагенты: ацетонитрил (HPLC grade, Merck), метанол (Fischer Chemical); фосфатный буферный

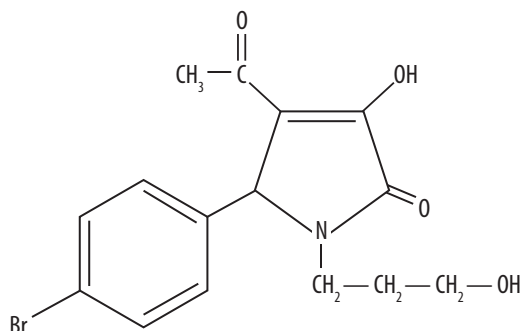


РИС. 1. Структурная формула КОН-1 (4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-пирролин-2-он)

раствор pH 7 (ГФ XIII). Вода для приготовления элюентов была получена с помощью системы очистки воды Simplicity UV (Millipore, Merck).

Методика пробоподготовки плазмы крови. 250 мкл модельной смеси помещали в пробирку типа Эппендорф, добавляли 100 мкл внутреннего стандарта (раствор фенотропила, 20 мкг/мл) и 500 мкл метанола. Пробирки встряхивали на лабораторном шейкере при 1500 об./мин в течение 5 мин и центрифугировали 5 мин при 10 000 об./мин. Надосадочную жидкость фильтровали через мембранный шприцевой нейлоновый фильтр фирмы Agilent Technologies (США) с размером пор 0,45 мкм и исследовали методом ВЭЖХ [7].

Анализ проводили на жидкостном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором. Разделение анализируемых компонентов осуществляли на хроматографической колонке Luna 5u C18(2) 100A (250 × 4,6 мм, Phenomenex) при 40 °С. Подвижная фаза представляла собой смесь ацетонитрила и фосфатного буфера (pH 7) в соотношении 25 : 75. Скорость потока элюента — 1 мл/мин. Длина волны детектирования — 324 нм. Объем вводимой пробы — 10 мкл.

Разработку и валидацию биоаналитической методики проводили с использованием модельных смесей плазмы. При определении селективности методики использовали плазму крови человека, а также образцы плазмы, полученные от белых нелинейных крыс и кроликов породы шиншилла.

Калибровочные стандарты для исследования линейности готовили путем добавления соответствующих стандартных растворов КОН-1 к плазме человеческой крови до получения концентраций от 36 до 9400 нг/мл. При оценке таких валидационных параметров, как правильность, прецизионность и степень извлечения, были приготовлены образцы контро-

ля качества с содержанием аналита на уровне НПКО (нижний предел количественного определения), тройного НПКО, уровне средних (около 50 % диапазона калибровочной кривой) и высоких (более 75 % диапазона калибровочной кривой) концентраций.

Валидация биоаналитической методики осуществлялась согласно действующим руководствам МЗ РФ, Европейского медицинского агентства (ЕМА) и управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматографическое разделение. Необходимость извлечения аналита из сложной биологической матрицы при фармакокинетических исследованиях влечет за собой неизбежные потери вещества, что в итоге сказывается на результатах количественного определения. Для повышения точности результатов в аналитической практике при работе со сложными образцами используют вещество — внутренний стандарт, который добавляется во все контрольные и анализируемые пробы в одинаковом количестве.

В качестве внутреннего стандарта нами был апробирован фенотропил (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон), который по химической структуре сходен с КОН-1. Установлено, что элюирование в изократическом режиме с использованием подвижной фазы ацетонитрил — фосфатный буфер с pH 7 (25 : 75) позволяет четко разделить хроматографические пики КОН-1 и внутреннего стандарта фенотропила от эндогенных веществ плазмы (рис. 2). Двухволновое детектирование при 210 нм и 324 нм, соответствующее максимумам поглощения КОН-1 и фенотропила в подвижной фазе, обеспечивает

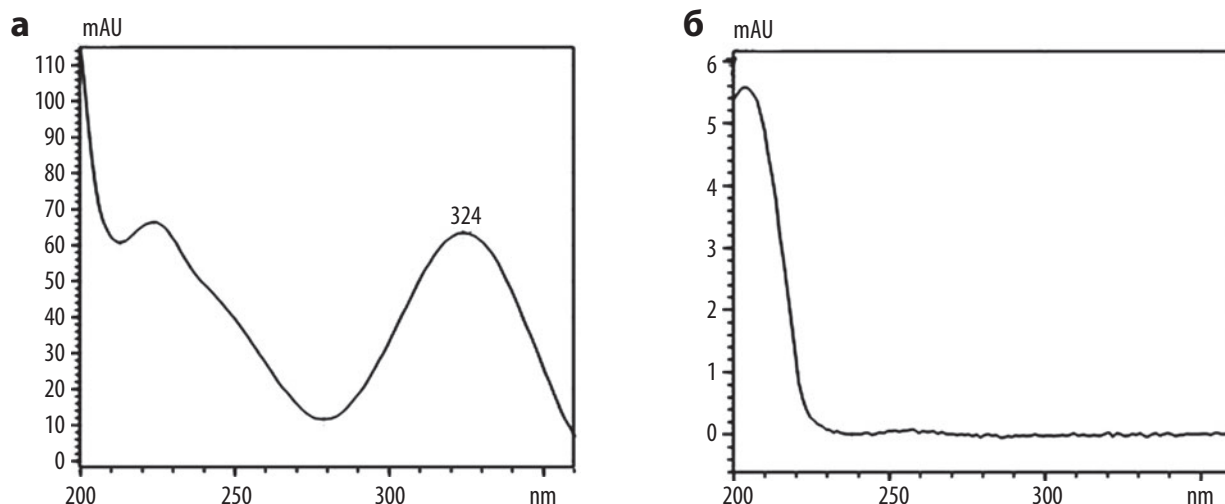


РИС. 2. УФ-спектры КОН-1 (а) и фенотропила (б) в подвижной фазе

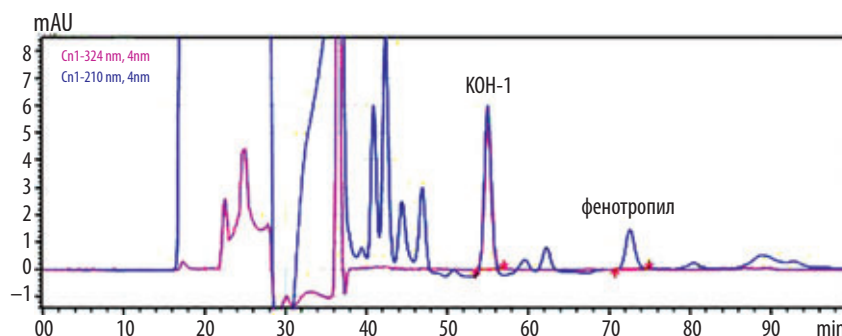


РИС. 3. Хроматограмма извлечения из модельной смеси плазмы крови (концентрация КОН-1 — 5 мкг/мл, фенотропила — 8 мкг/мл)

Таблица 1

Степень извлечения КОН-1 и фенотропила из модельных смесей

Концентрация КОН-1 в модельной смеси, нг/мл	Степень извлечения, % ($\bar{X} \pm SD$ при $n = 6$)
120	92,10 $\pm$ 1,81
4706	96,07 $\pm$ 1,28
7530	96,87 $\pm$ 0,89
Концентрация фенотропила в модельной смеси, нг/мл	Степень извлечения, % ($\bar{X} \pm SD$ при $n = 6$)
8000	79,27 $\pm$ 1,62

максимальную чувствительность методики (рис. 3). В предложенных условиях время удерживания КОН-1 составило 5,5 мин, фенотропила — 7,2 мин.

Степень извлечения КОН-1 и внутреннего стандарта фенотропила из плазмы крови с помощью предложенной методики пробоподготовки оценивали путем соотнесения площадей хроматографических пиков веществ, экстрагированных из биологических образцов, с площадями пиков, не экстрагированных стандартов, приготовленных в подвижной фазе. Изучение степени извлечения КОН-1 проводили на модельных смесях плазмы с содержанием вещества на 3 уровнях концентраций: 120, 4706, 7530 нг/мл. Извлечение фенотропила исследовали на модельной смеси плазмы с концентрацией аналита 8 мкг/мл. Результаты представлены в табл. 1.

Селективность. Анализ «холостых» образцов плазмы, полученных от человека и лабораторных животных, показал отсутствие интерферирующих пиков на временах удерживания КОН-1 и внутреннего стандарта фенотропила.

Линейность. Для установления линейности методики были проанализированы 10 образцов модельных смесей плазмы (калибровочных стандартов) с содержанием КОН-1 в диапазоне от 36 до 9400 нг/мл. Гра-

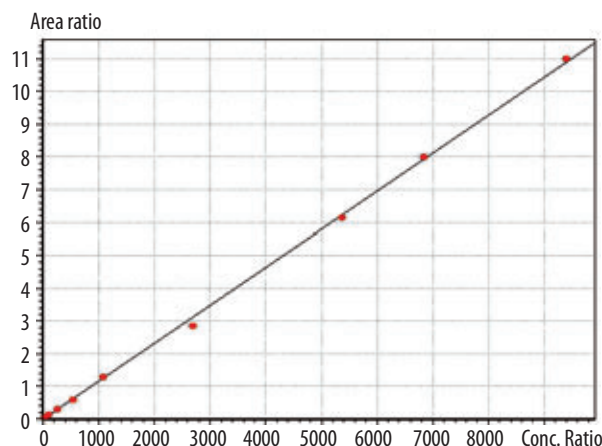


РИС. 4. Калибровочный график количественного определения КОН-1 в плазме крови методом ВЭЖХ

дуировочная зависимость описывалась уравнением: $Y = 0,00115952 \times C$ (где Y — соотношение пиков КОН-1 и фенотропила, C — концентрация КОН-1 в плазме). Коэффициент корреляции составил 0,9993658, что свидетельствует о линейности методики в указанном диапазоне концентраций. Калибровочный график представлен на рис. 4.

В ходе исследования линейности был осуществлен обратный перерасчет концентраций калибровочных стандартов с помощью полученного калибровочного графика. Полученные значения концентраций лежат в пределах $\pm 15\%$ от номинальных, что соответствует предъявляемым требованиям (табл. 2).

Правильность и прецизионность методики количественного определения КОН-1 в плазме крови оценивались путем анализа образцов контроля качества (модельных смесей) с концентрацией КОН-1: 39, 120, 4706 и 7530 нг/мл. Каждый образец анализировался в 6 повторностях. Приведенные в табл. 3 значения коэффициента вариации (CV , %) и относительной величины систематической ошибки погрешности (δ , %) не превышают 15 %, рекомендуемых для биоаналитических методик.

Таблица 2

Отклонения концентраций калибровочных стандартов от фактических значений

С _{факт.}	36	54	108	270	540	1080	2690	5380	6840	9400
С _{рассчит.}	32,9	48,8	99,2	238	472	1070	2375	5125	6658	9163
ε, %	-8,6	-9,6	-8,1	-11,9	-12,6	-0,9	-11,7	-4,7	-2,7	-2,5

Таблица 3

Правильность и прецизионность методики количественного определения КОН-1 в плазме крови

Концентрация КОН-1 в модельной смеси, нг/мл	Рассчитанная концентрация, нг/мл $\bar{x}$	SD	CV, % (прецизионность)	δ, % (правильность)
39	39,61	2,60	6,57	1,6
120	135,36	6,47	4,78	12,8
4706	4399,71	151,59	3,45	-6,5
7530	7786,57	103,55	1,33	3,41

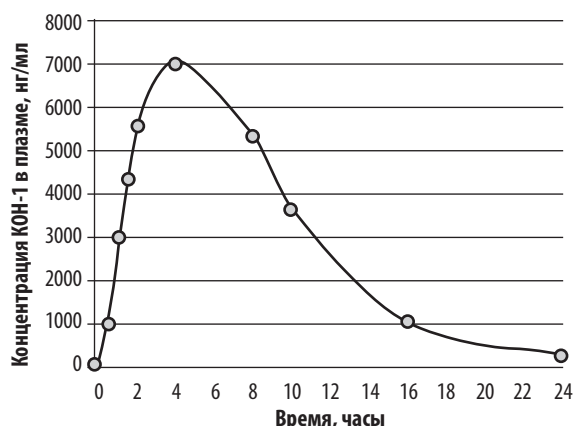


РИС. 5. Динамика изменения концентрации КОН-1 в плазме крови кроликов после однократного перорального введения

Использование в доклинических исследованиях. Разработанная методика была использована при изучении фармакокинетики КОН-1 у лабораторных животных (кроликов) после перорального введения субстанции в дозе 100 мг/кг. Кровь отбирали через дискретные интервалы времени (0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 8,0; 10,0; 16,0; 24,0 ч) из ушной вены. Динамика изменения концентрации КОН-1 в плазме крови кроликов представлена на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика определения биологически активного соединения КОН-1 в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с УФ-детектированием, включающая осаждение белка в качестве пробоподготовки биообразца, проста и эффективна. Результаты валидационной оценки демонстрируют удовлетворительные для биоаналитических методик показатели селективности, линейности, правильности, прецизионности и эффективности извлечения аналита. Данная методика была успешно использована в доклинических фармакокинетических исследованиях КОН-1 на лабораторных животных.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шуклина Н.С., Колла В.Э. Антиамнестическое действие производных ряда 3-гидрокси-3-пирролин-2-она. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 66(6): 12–15.
[Shuklina N.S., Kolla V.E. Antiamnestic effect of the derivatives of 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-one series. Experimental and clinical pharmacology. 2003; 66(6): 12–15. (In Russian)]
2. Борисова Е.О. Основы фармакокинетики лекарственных средств: справочник поликлинического врача. 2014; 6: 44–51.
[Borisova E.O. Fundamentals of pharmacokinetics of medicines: spravochnik poliklinicheskogo vracha (A polyclinic doctor's guide). 2014; 6: 44–51. (In Russian)]
3. Медведев Ю.В., Раменская Г.В., Шохин И.Е. и др. Разработка и валидация методики определения тенофовира в плазме крови кроликов. Сеченовский вестник. 2011; 3(5)–4(6): 24–30.
[Medvedev Yu.V., Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., et al. Development and validation of the procedure for the determination of tenofovir in the blood plasma of rabbits. Sechenovskiy vestnik. 2011; 3(5)–4(6): 24–30. (In Russian)]
4. Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И. Определение производного 3-гидрокси-3-пирролин-2-она в моче и изучение его экскреции из организма лабораторных животных. Фармация и фармакология. 2017; 5(4): 331–343.
[Bulgakova E.A., Karpenko Yu.N., Yarygina T.I. Determination of 3-hydroxy-3-pyrroline-2-one in urine and study of its excretion from the organism of laboratory animals. Pharmacy and Pharmacology. 2017; 5(4): 331–343. (In Russian)]
5. Bakhtiar R., Majumdar T. Tracking problems and possible solutions in the quantitative determination of small molecule drugs and metabolites in biological fluids using liquid chromatography-mass spectrometry. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2007; 55(3): 262–278.
6. Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И. Разработка методики количественного определения биологически

активного соединения, производного 3-гидрокси-3-пирролин-2-она, в плазме крови методом tandem mass spectrometry. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017; 2: 106–111.

[Bulgakova E.A., Karpenko Yu.N., Yarygina T.I. Development of the method of quantitative determination of a biologically active compound derivatives of 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-one, in blood plasma by method of tandem mass spectrometry. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2017; 2: 106–111. (In Russian)]

7. Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И. Выбор способа пробоподготовки плазмы крови для хроматографического определения биологически активного соединения КОН-1. Создание конкурентоспособных лекарственных средств — приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы Всероссийской научно-методической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПГФА. Пермь, 2016; 18: 54–57.

[Bulgakova E.A., Karpenko Yu.N., Yarygina T.I. Choice of a method for sample preparation of blood plasma for chromatographic determination of a biologically active compound

KON-1. Creation of competitive medicines is a priority direction of innovative development of pharmaceutical science: Materials of the All-Russian scientific and methodological conference with international participation, dedicated to the 80th anniversary of the PSPA. Perm, 2016; 18: 54–57. (In Russian)]

8. Кляшева О.Н. Разработка методик анализа и стандартизация нового биологически активного соединения КОН-1, проявляющего ноотропное действие: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2014; 21 с.

[Klyasheva O.N. Development of analysis techniques and standardization of a new biologically active compound KON-1, showing nootropic action: extended abstract of the dissertation of a PhD Candidate. Perm, 2014; 21 pp. (In Russian)]

9. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office. Washington, DC, 2001; 25 pp.
10. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London, 2009; 23 pp.

УДК 614.2

Г.Н. Гильдеева

д-р фармацевт. наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

В.И. Юрков

канд. биол. наук, медицинский советник ООО «МДА»

G.N. Gildeeva

PhD, DSci, Associate Prof., Medicinal Production Management and Distribution, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

V.I. Yurkov

PhD, LLC "Medical Development Agency", Medical Advisor

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ GMP-ИНСПЕКЦИЙ В РОССИИ SOME ASPECTS OF CONDUCTING GMP INSPECTIONS IN RUSSIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гильдеева Гелия Нязыфовна, д-р фармацевт. наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, стр. 1
Тел.: +7 (495) 748-87-77
E-mail: gilgeln@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 27.10.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Gildeeva Gelia, PhD, DSci, Associate Prof., Medicinal Production Management and Distribution, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 8–1, Malaya Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
Tel.: 7 (495) 748-87-77
E-mail: gilgeln@gmail.com
Article received: October 27, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Развитие фармацевтической индустрии в России требует общих подходов к стандартизации процесса производства лекарственных средств. Для достижения поставленных задач в 2015–2016 гг. в России был одобрен целый ряд соответствующих нормативных актов, направленный на гармонизацию правил Надлежащей производственной практики (GMP), в частности, в сфере инспектирования.

Ключевые слова: GMP-инспекция, ЕАЭС.

Abstract

Development of pharmaceutical industry in Russia requires a common approach to the standardization of manufacturing process for drug products. To achieve this goal a package of relevant legal acts was approved in Russia in 2015–2016, aimed at harmonizing the rules of Good Manufacturing Practices — GMP, in particular in the field of inspection.

Keywords: GMP, inspection, EEU.

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 году мировая фармацевтическая промышленность отметила важный юбилей — 50-летие появления первых правил GMP (Good Manufacturing Practice). В лексикон участников российского фармацевтического рынка эта аббревиатура вошла так же прочно, как и ее русскоязычный перевод — Надлежащая производственная практика. В 2016 г. в Министерство промышленности и торговли Российской Федерации поступило 620 заявок на проведение инспекций по площадкам. Из них в Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих лабораторных практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») было передано 465, по ко-

торым провели 188 проверок. За первые семь месяцев 2017 г. количество заявок, направленных в инспекторат, составило 320, а инспекций было проведено уже 286 [1].

В России первая попытка гармонизации с Европейскими правилами GMP была предпринята в 2004 г. введением ГОСТ Р 52249-2004. В п. 4 Предисловия к этому документу говорилось, что «настоящий Стандарт идентичен Правилам производства лекарственных средств Европейского Союза (EC Guide Good Manufacturing Practice for Medical Products)». Но имевшаяся на тот период в России нормативно-правовая база не позволяла ввести проведение GMP-инспектирования в разряд обязательных действий при регистрации лекарственных средств.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА РОССИЙСКОГО ИНСПЕКТОРАТА

В период с 2010 по 2016 г. принимается пакет обновленных регуляторных актов:

- Административный регламент Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (далее Минпромторг), утвержденный Приказом Минпромторга от 26.05.2016 № 1714 [2];
- Приказ Минпромторга от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя... лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики» [3];
- Приказ Минпромторга от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (с изменениями от 18.12.2015) [4];
- Постановление Правительства РФ № 1314 от 03.12.2015 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики» [5];
- Приказ Минпромторга от 11.01.2016 № 9 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию GMP» [6].

Государственным органом, уполномоченным на предоставление государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики является Министерство промышленности и торговли Российской Федерации.

Учреждением, уполномоченным на проведение инспектирования отечественного или иностранного производителя лекарственных средств, является ФБУ «ГИЛС и НП». Сегодня численный состав инспектората составляет 42 сотрудника. Все российские GMP-инспекторы — это высококвалифицированные специалисты с опытом работы в фармацевтической отрасли 5–10 лет, прошедшие специальную профессиональную подготовку в колледже «Фармаком» в Дании. Помимо теоретического изучения международных принципов и правил GMP, все инспекторы принимали непосредственное участие в проведении GMP-инспекций совместно с международными инспекторами и самостоятельно. Все специалисты имеют диплом государственного образца о профессиональной переподготовке в области теории и практики GMP-инспектирования, а также международные сертификаты Всемирной организации здравоохранения, подтверждающие право выполнять функции инспектора

В Российской Федерации принят Кодекс инспектора, направленный на предупреждение ситуаций, которые могли бы вызвать сомнение в объективном исполнении инспектором своих должностных обязанностей или нанести ущерб их репутации или авторитету инспектора. Инспектор обязан соблюдать нормы этики и делового поведения, законы РФ, международные нормы и правила.

КАК ПОЛУЧИТЬ ЗАКЛЮЧЕНИЕ О СООТВЕТСТВИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ТРЕБОВАНИЯМ GMP В РОССИИ?

Для получения заключения заявитель (иностраный производитель или уполномоченное им юридическое или физическое лицо, зарегистрированное в России) подает в Минпромторг следующие документы:

1. Заявление (форма 1) [7]. Указанная в заявлении информация должна соответствовать наименованию и адресам, указанным в других документах (производственная лицензия, сертификат GMP, выданный уполномоченным органом страны-производителя, основное досье производственной площадки и т. п.).
2. Доверенность на право представителя иностранного производителя представлять его интересы в Минпромторге (оригинал с нотариально заверенным переводом или нотариально заверенная копия). Доверенность может быть выдана с правом передоверия. Подлинность подписей в доверенности, оформленной от имени иностранного производителя, удостоверяется апостилированием или консульской легализацией. *ВВ! При оформлении передоверия доверенность, оформленная на сотрудника представительства иностранного производителя, содержащая подпись лица, выдавшего доверенность (руководителя), и подпись сотрудника, на которого доверенность оформлена (доверенное лицо), заверяется нотариально.*
3. Копия основного досье производственной площадки.
4. Сведения о выявленных несоответствиях качества лекарственных средств установленным требованиям, в том числе об отзыве лекарственных средств из гражданского оборота за период не менее 2 лет до подачи заявления (форма 2) [7].
5. Перечень лекарственных средств, производимых на производственной площадке производителя (иностранного производителя), в отношении которого производится инспектирование (форма 3) [7].
6. Копия производственной лицензии, выданной уполномоченным органом страны-про-

изготовителя, или документа, на основании которого иностранный производитель осуществляет деятельность по производству лекарственных средств (с нотариально заверенным переводом на русский язык).

7. Письмо о согласии иностранного производителя на проведение инспектирования (форма 4) [7]. Письмо должно быть написано на языке иностранного производителя и заверено в установленном порядке. Перевод письма может быть заверен печатью и подписью официального представителя иностранного производителя.
8. Подтверждение оплаты государственной пошлины за выдачу заключения о соответствии иностранного производителя требованиям GMP в размере 7500 руб.

Все документы предоставляются на русском языке, на бумажном и электронном носителе (CD-диск). Документы объемом более 2 страниц прошиваются и скрепляются печатью и подписью заявителя / официального представителя иностранного производителя. На каждую заявляемую производственную площадку собирается отдельный пакет документов.

Сроки рассмотрения заявления и проведения инспекции

В течение 10 рабочих дней после получения пакета документов эксперты Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга проверяют комплектность и правильность представленных документов.

При необходимости эксперт может направить заявителю запрос об уточнении сведений и документов, на который необходимо ответить в течение 20 рабочих дней. В случае непредоставления требуемых документов в этот срок Минпромторг принимает решение об отказе в направлении производителя на GMP-инспектирование.

Если комплект документов соответствует требованиям, Минпромторг направляет документы в ФБУ «ГИЛС и НП» для следующего этапа — инспектирования.

В течение 20 рабочих дней с момента принятия решения о проведении инспектирования ФБУ «ГИЛС и НП» согласовывает с производителем даты проведения инспекции и вносит производственную площадку в график инспектирования, который публикуется в календаре запланированных GMP-инспекций. Далее заявитель заключает договор с ФБУ «ГИЛС и НП» и оплачивает расходы на инспектирование в течение 20 рабочих дней с момента подписания договора.

Инспектирование должно быть проведено в срок, не превышающий 160 рабочих дней со дня принятия Минпромторгом решения об инспектировании. Ин-

спекция не должна продолжаться более 10 рабочих дней. После проведения инспектирования в течение не более 30 календарных дней составляется инспекционный отчет, который затем в течение 3 рабочих дней направляется заявителю и в Минпромторг.

В течение 10 рабочих дней со дня подписания инспекционного отчета или его поступления от ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторг выдает заключение о соответствии (или несоответствии) зарубежного производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики.

Срок действия российского сертификата GMP — 3 года с даты окончания инспектирования.

Стоимость проведения инспекции

После согласования сроков проведения инспекции и подписания договора с ФБУ «ГИЛС и НП» заявитель в течение 20 рабочих дней должен оплатить инспектирование производственной площадки. Расчет стоимости инспектирования производится ФБУ «ГИЛС и НП» после принятия решения о проведении инспектирования Минпромторгом на основании Приказа Минпромторга от 11.01.2016 № 9.

Стоимость инспектирования зависит от объема необходимых работ, программы инспекции, количества inspectируемых объектов (склад, лаборатория отдела контроля качества, одна или несколько производственных линий и т. п.), количества привлекаемых инспекторов (2 или 3), экономически обоснованных материальных и трудовых затрат, накладных расходов экспертов, расходов косвенных и т. д. и может доходить до 2,8 млн рублей.

Рекомендации производителю при проведении инспекции

- При проведении инспектирования следует избегать ситуаций, которые могут скомпрометировать инспекторов или сотрудников производственной площадки.
- Производитель может организовывать мероприятия только в рамках вежливого гостеприимства, например, предложить обзорную экскурсию по городу или посещение исторической достопримечательности.
- Возможна организация обедов и/или кофе-брейков (желательно, не на территории производственной площадки, а в близлежащем кафе со стандартным бизнес-ланчем или недорогими блюдами национальной кухни).
- Производитель не принимает участия в размещении и транспортном обслуживании инспекторов.
- Не следует предлагать инспекторам или принимать от инспекторов ничего ценного, вклю-

чая сувенирную продукцию с указанием логотипа производителя или его продукции.

- Производитель не несет дополнительных расходов, кроме официальной оплаты стоимости инспектирования, произведенной на основании договора с ФБУ «ГИЛС и НП».

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ОШИБОК ПРИ ИНСПЕКТИРОВАНИИ

Инспектирование иностранных производителей российским инспекторатом началось в апреле 2016 г. (по первым заявкам, поступившим в Минпромторг в декабре 2015 г.). И несмотря на 25-летний опыт применения стандартов GMP в Европе, российские инспекторы выявляют большое количество нарушений на иностранных предприятиях, при этом часть нарушений относится к категории критических и существенных. Всего по результатам инспектирования зарубежных производственных площадок в 2016 г. было выявлено 1801 нарушение, из которых 126 (7 %) были классифицированы как критические, 770 (43 %) как существенные и 905 (50 %) как несущественные [1].

Замечания касаются в основном несоответствия производства регистрационным документам. Например:

- в регистрационном досье указано, что площадка производит препарат по полному циклу, а в ходе инспекции обнаруживается: там препарат только упаковывается, а все основные стадии проходят не только на другом заводе, но даже в другой стране;
- производитель внес изменения в состав (спецификацию, методы анализа, способ производства препарата и т. п.), а в России эти изменения в регистрационные документы внесены не были;
- в нормативной документации (НД), зарегистрированной в России, указано, что испытание проводится по методике Российской фармакопеи, а в ходе инспекции обнаруживается, что производитель выполняет этот анализ в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (или Фармакопеи США и т. п.);
- в регистрационном досье указан один производитель активной субстанции, а в производстве используется субстанция другого производителя;
- в случае сотрудничества производителя с третьей стороной / контрактором (например, складом готовой продукции или микробиологической лабораторией) отсутствует соответствующая документация;
- в работе используются стандартные операционные процедуры с истекшим сроком действия.

Чтобы свести к минимуму риски отказа в получении российского GMP, перед инспектированием многие производители проводят предаудит с приглашением независимого GMP-специалиста и проводят аналитическую документацию на препараты, производимые для российского рынка, в соответствие с зарегистрированной в РФ НД. Эта процедура позволяет производителям экономить время и деньги. Ведь в случае получения отрицательного заключения уплаченные пошлины не возвращаются, и необходимо собирать весь пакет документов для подачи нового заявления.

Что делать, если получены критические замечания?

Если зарубежный производитель относится к инспекции серьезно и ответственно, при выявлении замечаний в ходе инспекции и в ходе подготовки отчета он имеет возможность представить план предупреждающе-корректирующих действий (CAPA), и если замечания могут быть устранены этими действиями, они снимаются. При этом если замечания касались документов, повторный выезд инспектора не потребуются (например, на момент инспекции производитель не смог предоставить какие-то документы или потребовалось внести изменения в регистрационное досье). А в случае возникновения технических замечаний (например, относительно системы водоподготовки или воздухоочистки) повторный выезд инспектора может потребоваться после устранения замечаний.

Все вышесказанное относится не только к производителям готовых лекарственных средств, но и к производителям фармацевтических субстанций. Если субстанция подается на экспертизу с целью включения в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, ее производитель тоже должен пройти GMP-инспекцию. Если же субстанция входит в состав лекарственного препарата, ее качество является зоной ответственности производителя лекарственного препарата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

В настоящее время Евразийский экономический союз (ЕАЭС) объединяет пять государств-членов: Армению, Белоруссию, Казахстан, Киргизию и Россию. Решением Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 77 от 03.11.2016 были утверждены Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС. Документ состоит из 3 частей: часть I посвящена принципам производства лекарственных препаратов, часть II — активным фармацевтическим субстанциям, часть III содержит разъяснения к тре-

бованиям уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства лекарственных средств.

Этот документ со временем должен заменить национальные правила GMP, действующие в каждом государстве-члене ЕАЭС. До окончания переходного периода (конец 2021 г.) в государствах — членах ЕАЭС будут действовать две версии GMP: одна на союзном уровне, другая — на национальном. Но в случае регистрации препарата на территории ЕАЭС по децентрализованной процедуре (т. е. при одновременной подаче досье в нескольких странах), каждая производственная площадка должна будет подтвердить свое соответствие правилам именно GMP ЕАЭС. Также 03.11.2016 Решением № 83 Европейской экономической комиссии утвердили Правила проведения фармацевтических инспекций [8].

При этом на уровне государств-членов согласовано решение о взаимном признании результатов фармацевтических инспекций, проведенных уполномоченными органами государств — членами ЕАЭС, и полное непризнание результатов инспекций уполномоченных органов из третьих стран, включая ЕС, США, Японию и др. Это решение основано на том, что указанные страны также не признают результаты инспекций, проводимых государствами — членами ЕАЭС.

Начало практического применения Решений № 77 и № 83 и проведения фармацевтических инспекций согласно требованиям GMP ЕАЭС планируется сразу же после утверждения соответствующего Административного регламента в сентябре 2017 г. [8, 9].

В период с 2022 и до конца 2025 г. постепенно будут отменены все национальные правила и стандарты, за исключением тех, которые регулируют вопросы пост-регистрационного обращения лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

24 марта 2017 г. состоялось итоговое заседание коллегии Минпромторга «Об основных результатах деятельности Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в 2016 году и целях и задачах на 2017 год». Открыл мероприятие Председатель Правительства Российской Федерации Дмитрий Медведев.

В своем выступлении премьер-министр отметил необходимость дальнейшего развития отечественного фармацевтического производства «...как дженериков, так и современных, инновационных препаратов». Уже сейчас доля российских производителей основных жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов составляет около 77 %.

По словам министра здравоохранения России Вероники Скворцовой, «...в последние годы достигнуты успехи в политике импортозамещения в этой сфере, Россия стала существенно менее зависима от иностранного рынка. К примеру, за прошедший период, с 2008 года, появились собственные препараты биоаналогического типа, включая таргетные молекулярные препараты, связанные с персонифицированной медициной, а также генно-терапевтические препараты, не говоря уже о биоаналогах в большом количестве и моноклональных телах».

Действующая в России Федеральная целевая программа развития фармацевтической отрасли («Фарма-2020») также предполагает увеличение доли российских производителей жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до 90 % к 2020 г. Несмотря на известные экономические трудности, российский рынок лекарств растет и по результатам 2016 г. составил \$14,7 млрд. А общий объем фармацевтического рынка стран ЕАЭС в прошлом году составил \$17,2 млрд. И по мере развития процедуры взаимного признания регистрации лекарственных препаратов ожидается, что рынок ЕАЭС будет расти более быстрыми темпами.

В этих условиях скорейшее получение российского GMP становится для фармацевтических компаний необходимым условием успешной работы в России и странах ЕАЭС. Чем раньше производитель получит положительное заключение российского инспектората, тем больше у него шансов не только сохранить, но и увеличить долю своего присутствия на этом рынке.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. URL: http://gilsinp.ru/?wpfb_dl=114.
2. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 26 мая 2016 г. № 1714 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики».
3. [The Order of Ministry of Industry and Commerce Trade of the RF dated 26.05.2016 No. 1714 “On approval of the Administrative Regulations of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation for the provision of a public service for issuing opinions on the compliance of manufacturers of medicinal products for medical application with the requirements of the Rules of Good Manufacturing Practice”. (In Russian)]
3. Приказ Минпромторга от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответ-

ствии производителя... лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики».

[The Order of Ministry of Industry and Trade of the RF dated 04.02.2016 No. 261 "On approval of the application forms for issuing an opinion on the compliance of the manufacturer... of medicinal products for medical use with the requirements of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

4. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

[The Order of Ministry of Industry and Trade of the RF dated 14.06.2013 No 916 "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

5. Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики».

[The Government Decree No 1314 dated 3 December 2015 "On Determining Compliance of Drug Manufacturers with the Requirements of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

6. Приказ Минпромторга России № 9 от 11.01.2016 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям Правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги».

[Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No 9 as of 11.01.2016 "On approval of the methodology for determining the amount of payment for the provision of services for the inspection of manufacturers of drugs (for medical use), all of which are manufactured outside the Russian Federation, for compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice for the issuance of conclusions on compliance of the manufacturer of drugs (for medical use) with the requirements of the rules of good manufacturing practice, and for limiting the amount of payment for the provision of such services" (in Russian).]

7. URL: http://gilsinp.ru/?page_id=223.

8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 83 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций».

[Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission as of November 3, 2016 No. 83 "On approval of Rules of conducting pharmaceutical inspections" (in Russian).]

9. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии № 77 от 14.07.2015 «Об утверждении перечня продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документов об оценке соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза "О безопасности колесных транспортных средств" (ТР ТС 018/2011)».

[Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission as of July 14, 2015 No. 77 "On approval of the List of products, concerning which the submission of the customs declaration is followed by the submission of the document on assessment of conformity to the requirements of the technical regulations of the Customs Union 'On the safety of wheeled vehicles' (TR CU 018/2011)" (in Russian).]

