

© В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, П.П. Тао, 2020
УДК 616-003.821-02 : 616.9-08 : 544.723

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская (Лысенко), А.С. Рамеева, П.П. Тао*

ДЕТЕРГЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ДИМЕКСИДА ПРИ АА-АМИЛОИДОЗЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР)

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

В статье на примере клинического наблюдения обсуждаются современные возможности лечения постинфекционного АА-амилоидоза димексидом. Подробно обсуждается проблема функционального амилоида, дискутируются перспективы принципа резорбции амилоида в лечении системного амилоидоза. Приведена история применения димексида в медицинской практике, представлены необходимые данные по фармакологии димексида.

Ключевые слова: АА-амилоидоз, димексид (диметилсульфоксид), функциональный амилоид, Pmel17, меланосома, инфламасома, некросома, сигналосома, биопленки

V. Rameev, L. Kozlovskaya (Lysenko), A. Rameeva, P. Tao

DETERGENT PROPERTIES AS THE BASIS OF THE DIMEXIDE THERAPEUTIC EFFECT IN AA-AMYLOIDOSIS INFECTIOUS NATURE (CLINICAL CASE ANALYSIS)

First Sechenov Moscow State Medical University, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology

ABSTRACT

The article discusses the current possibilities of postinfectious AA-amyloidosis treatment with dimexide on the example of clinical observation, describes in detail the problem of functional amyloid and debates the prospects of the principle of amyloid resorption in the treatment of systemic amyloidosis. The history of the use of dimexide in medical practice is given, then necessary data on the pharmacology of dimexide are presented.

Keywords: AA amyloidosis, dimexide (DMSO), functional amyloid, Pmel17, melanosome, inflammasome, necrosome, signalosome, biofilms

Для цитирования: Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П. Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор). *Нефрология* 2020;24(2):60-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71
For citation: Rameev V., Kozlovskaya (Lysenko) L., Rameeva A., Tao P. Detergent properties as the basis of the dimexide therapeutic effect in AA-amyloidosis infectious nature (clinical case analysis). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):60-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71

Л.В. Козловская (Лысенко). В настоящее время в научной литературе окончательно утвердилось мнение об амилоидозе как о процессе, который объединяет группу патологических состояний, сопровождающихся отложением в интерстиции амилоида. Строго упорядоченная кристаллоподобная структура этого полимерного гликопротеида, связанная с обилием кросс-бета складчатых конформаций в составе белков

амилоида, определяет основное специфическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению. Выявление этого свойства с помощью окраски конго красным, цвет которого при наличии амилоида изменяется с красного на яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете, является главным диагностическим критерием амилоидоза.

Амилоид является не только фактором нару-

*Рамеев В.В. 119435, Москва, ул. Россоломо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33, 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

*Rameev V.V., 119435, Moscow, ul. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Phone: 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

шения гомеостаза в пораженном интерстиции, но также способен непосредственно повреждать элементы клеточной паренхимы органа, главным образом, за счет выделения из своего состава токсичных белковых олигомеров. Присутствие в составе амилоида многочисленных гидрофобных бета-складок обуславливает также возможность плотного контакта амилоида с гидрофобными липидами клеточных мембран. Например, этот механизм обуславливает формирование нейрофибриллярных сплетений в головном мозге при болезни Альцгеймера, что является одной из причин прогрессирующей деменции из-за нарушения ассоциативных связей между нейронами. Напомним, что морфологическим маркером болезни Альцгеймера является амилоид, построенный из β -белка, нейрофибриллярные сплетения являются продуктом срачивания амилоида с нервными волокнами. Амилоид существенно изменяет механические свойства пораженной ткани, что оказывает наиболее неблагоприятный эффект на функции органов, выполняющих значительную механическую работу. Депозиция амилоида в сердце приводит к резкому снижению растяжимости миокарда в диастолу, что является причиной тяжелой прогрессирующей недостаточности кровообращения. При AL-амилоидозе у больных с преимущественным поражением сердца ожидаемая продолжительность жизни при отсутствии лечения не превышает 4–6 мес [1], в то время как при преимущественном вовлечении нервной системы продолжительность жизни нелеченных больных достигает 86 мес. Нодулярный характер депозиции амилоида в легких может быть причиной рецидивирующих спонтанных пневмотораксов.

Таким образом, наличие амилоидной субстанции в тканях является облигатным признаком и действующим патогенетическим фактором амилоидоза. Несмотря на наличие этого объединяющего признака, формы амилоидоза весьма многообразны. Это обусловлено тем, что при разных формах амилоидоза амилоид образован разными амилоидформирующими белками. Масса такого специфичного для этой формы амилоидоза белка достигает 80% в составе амилоида, у каждого такого белка различаются механизмы синтеза и утилизации, отличаются их функции. Это определяет различия не только в органотропности и темпах прогрессирования разных форм амилоидоза, но и различные подходы к лечению этих форм. По этой причине классификация амилоидоза предполагает обозначение в названии амилоида белка-

предшественника, в настоящее время насчитывают более 30 таких белков, соответственно – более 30 клинических типов амилоидоза [2]. Так, аббревиатурой AL обозначают легкие цепи иммуноглобулинов (A – амилоид, L – light chains, легкие цепи иммуноглобулинов, ЛЦИ), это значит, что амилоид образовался вследствие секреции амилоидогенных ЛЦИ аномальным клоном плазматических клеток костного мозга в рамках множественной миеломы или менее злокачественной плазматочной дискразии, и по этой причине пациенту показано проведение химиотерапии, направленной на элиминацию патогенного клона плазматических клеток. При AA-амилоидозе причиной является высокая секреция белка острой фазы воспаления SAA (serumamyloid A-protein), следовательно, борьба с этой формой заболевания предполагает эффективное подавление амилоидогенного хронического воспаления.

В.В. Рамеев. Однако лечение хронического воспалительного заболевания, вызвавшего реактивный AA-амилоидоз, в настоящее время нередко становится нетривиальной задачей.

Успехи в лечении хронических нагноений и ревматоидного артрита – основных причин развития AA-амилоидоза в прошлом привели к значительному снижению частоты этой формы амилоидоза – из доминирующей в прошлом частота AA-амилоидоза в настоящее время сравнялась с частотой AL, на что указывают не только данные литературы [3, 4], но и наши собственные (рис. 1). Существенно изменилась структура причин AA-амилоидоза, наряду с ревматоидным артритом, доминирующими причинами теперь стали также моногенные и полигенные аутоиммунные заболевания (рис. 2).

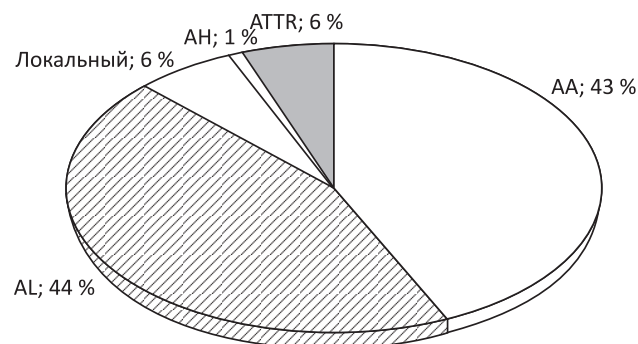


Рисунок 1. Частота разных форм системного амилоидоза среди больных с доказанным амилоидозом (n=326).

AA-амилоидоз=141, AL-амилоидоз=141, локальный амилоидоз=21, AH-амилоидоз=2, ATTR-амилоидоз=18.

Figure 1. The frequency of different forms of systemic amyloidosis in patients with proven amyloidosis (n=326).

AA-amiloidosis =141, AL-amiloidosis=141, localised amiloidosis =21, AH-amiloidosis=2, ATTR-amiloidosis =18.

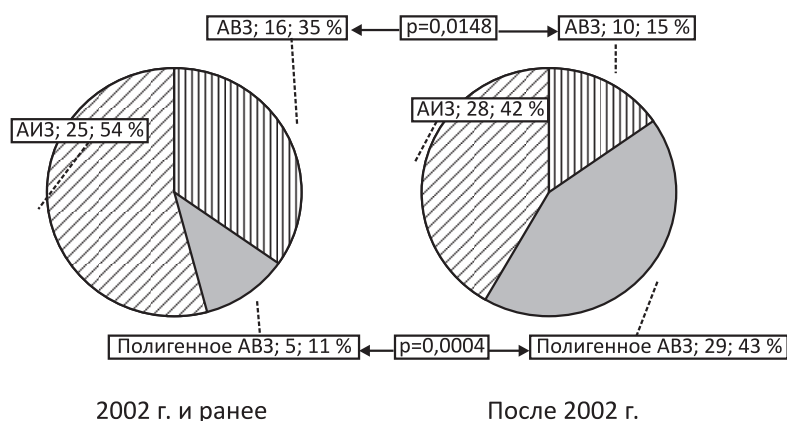


Рисунок 2. Частота ревматоидного артрита, семейных периодических лихорадок и полигенных аутовоспалительных заболеваний до и после 2002 г.

AB3 – аутовоспалительные заболевания, AI3 – аутоиммунные заболевания.

Figure 2. Frequency of rheumatoid arthritis, family periodic fevers and polygenic auto-inflammatory diseases before and after 2002.

Среди наших больных хронические гнойно-деструктивные заболевания являлись причиной АА-амилоидоза только у 9% больных, у каждого второго – это бронхоэктатическая болезнь, несколько реже остеомиелит. В то же время, первые описания реактивного АА-амилоидоза в XVIII–XIX веке касались больных тяжелыми деструктивными формами туберкулеза, сифилиса. Так, первый медик короля Людовика XVIII, инициатор создания Парижской медицинской академии барон Antoine Portal в 1789 г. проводил аутопсию пожилой женщины и 8-летнего мальчика, у которых причиной амилоидоза селезенки (в то время болезнь называлась «сальной») стала скрофула (золотуха) – тяжелый деструктивный туберкулез шейных лимфоузлов, проявляющийся хроническими незаживающими язвами в зоне расплавления. Некоторый рост частоты реактивного АА-амилоидоза отмечался по окончании Великой Отечественной войны в связи с высокой частотой тяжелого рецидивирующего остеомиелита в исходе боевых ранений. Сегодня, в эпоху широкого применения антибиотиков и высокого уровня коммунального хозяйства амилоидогенные нагноения нередко носят скрытый субклинический характер, бывают трудны для диагностики. Поскольку сами по себе такие неактивные очаги гнойного воспаления нередко не представляют непосредственной опасности, специалисты по таким нагноениям не стремятся к активной терапии этих состояний, опасаясь выработать антибиотикорезистентность у повинной бактериальной флоры. Тем не менее, у больных сохраняется субклиническое воспаление, проявляющееся гиперпродукцией маркеров острой фазы воспаления, что является достаточным для развития вторичного АА-амилоидоза.

С целью обсуждения трудностей диагностики и лечения таких больных приводим клиническое наблюдение.

П.П. Тао. Мужчина, 63 года, в 1946 году в возрасте 11 мес был установлен диагноз туберкулеза левой лодыжки, проводилось длительное консервативное лечение противотуберкулезными препаратами с эффектом, по итогам регулярного амбулаторного наблюдения в 1961 году снят с учета в тубдиспансере. В 1992 году на шее сформировался узелок, который прорвался казеозными массами, состояние было расценено как «сальная киста». В 1995 г. выявлены очаги туберкулеза легких в фазе уплотнения, кальцификаты в V сегменте правого легкого, облитерация плевральных пазух. В 1997 году пациент обратился к врачу в связи с макрогематурией, в моче обнаружены микобактерии туберкулеза, выявление по данным УЗИ локальной деформации чашечек лоханки левой почки позволило диагностировать туберкулезный папиллит. Выявленные ранее дивертикул левого мочеточника (1987) и его расширение (1993), по-видимому, явились следствием ранее существовавшего бессимптомного туберкулеза мочевыделительной системы.

С 1997 по 1999 год пациент лечился туберкулостатическими препаратами (изониазид, этамбутол, рифампицин) с эффектом, в 2004 году снят с амбулаторного учета по туберкулезу. В 2009 году была зафиксирована протеинурия, которая быстро достигла нефротического уровня – 3 г/сут, сывороточный альбумин 28 г/л, функция почек была в норме. При биопсии почки выявлен амилоидоз, конгофилия быстро исчезла при обращении с щелочным гуанидином, по результатам иммуногистохимического типирования диагностирован АА. В крови выявлялся высокий титр С-реактивного белка до 30 мг/л. По данным иммунохимического исследования крови и суточной мочи исключена моноклональная гаммапатия. В рамках обследования проводились также КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, мочевого пузыря, простаты, эзофагогастродуоденоско-

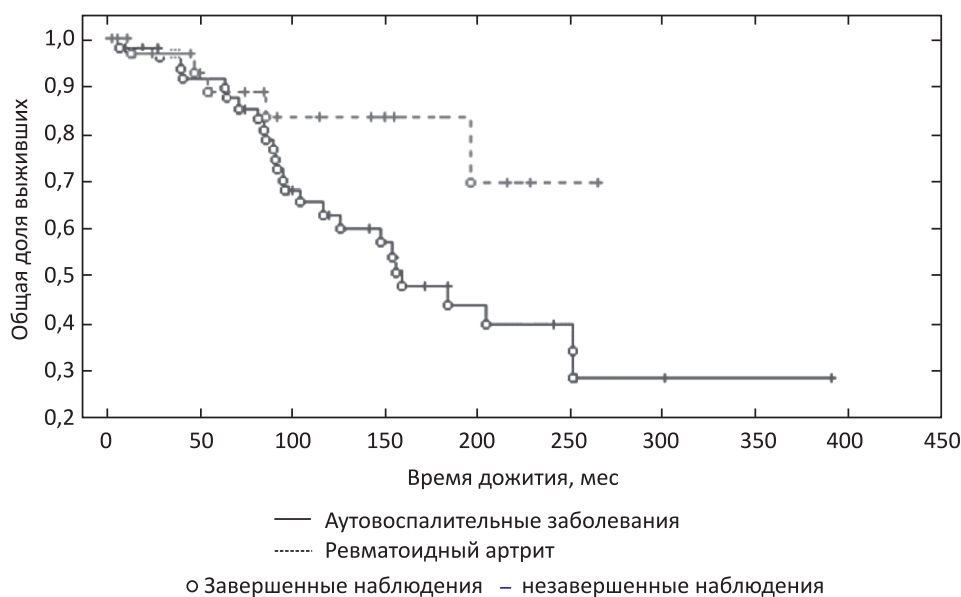


Рисунок 3. Сроки дожития до уремии у больных АА-амилоидозом в группах РА (ревматоидный артрит, $n=57$) и АВЗ (аутовоспалительные заболевания, $n=41$). В связи с численностью одной из групп менее 50 для оценки достоверности различий использовался F-критерий Кокса (как более мощный в этих условиях). Критерий Гехана, наиболее чувствительный на раннем этапе, не мог использоваться также из-за значительных пересечений кривых, именно на раннем этапе. F-критерий Кокса (10, 52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

Figure 3. Survival to uremia in patients with AA-amyloidosis in the groups of PA (rheumatoid arthritis, $n=57$) and AB3 (auto-inflammatory diseases, $n=41$). Due to the number of one group less than 50, Cox F-test (as more powerful under these conditions) was used to assess the significance of the differences. The Gehan criterion, the most sensitive at an early stage, could not be used also because of significant intersections of curves, namely, at an early stage. F-cox criterion (10, 52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

пия и колоноскопия, существенных отклонений не обнаружено. Признаков активного туберкулеза в легких и мочевыделительной системе не обнаружено, с помощью сцинтиграфии костей в левой голени обнаружен очаг накопления радиофармпрепарата. Фтизиатр не рекомендовал противотуберкулезное лечение из-за отсутствия признаков активности туберкулеза. Учитывая амилоидрезорбирующие, но в первую очередь антисептические свойства димексида (диметилсульфоксида), было начато лечение в дозе 5 г/сут внутрь. Лечение сопровождалось устойчивой нормализацией титра «С»-реактивного белка, к 2011 году нефротический синдром исчез, с 2017 года отсутствует протеинурия, функция почек остается сохранной.

Л.В. Козловская (Лысенко). С какими диагностическими трудностями столкнулись врачи у этого пациента?

В.В. Рамеев. Главной диагностической проблемой у пациента было выявление хронического воспалительного заболевания, приведшего к АА-амилоидозу. АА-тип амилоидоза сомнений не вызывал по ряду соображений – у пациента отсутствовала моноклональная гаммапатия, необходимая для развития AL-амилоидоза; отсутствовал семейный анамнез по амилоидозу или его проявлениям, что снижало вероятность наследственных форм семейного амилоидоза; кли-

нические проявления характеризовались преимущественным поражением почек, что в сочетании с устойчивой активацией маркеров острой фазы воспаления указывало на АА-амилоидоз; данные клинического анализа подтверждались также результатами иммуногистохимического типирования амилоида.

Основным принципом лечения АА-амилоидоза является полная нормализация в крови уровня амилоидогенного белка-предшественника – SAA, что возможно только при эффективном контроле воспалительного заболевания, в том числе подавлении субклинической активности воспаления. В группе наших больных с хорошо прослеженным анамнезом, имеющих документированные данные обследования в динамике (107 из 141 больного общей группы АА), низкая или субклиническая активность воспалительного заболевания выявлялась у 43 %, что создает существенные проблемы не только для диагностики воспалительного заболевания, но и при определении тактики лечения. У больных с активным течением воспалительного заболевания отмечают более отчетливые диагностические критерии и показания к началу терапии. У таких больных АА-амилоидная нефропатия (основное клиническое проявление у всех больных АА, в т.ч. у 76 % единственное проявление АА) характеризуется существенно

меньшим риском прогрессирования до уремии. Это особенно четко видно при сравнении кривых достижения уремии у больных ревматоидным артритом, у которых диагноз обычно устанавливают в более ранние сроки и в настоящее время обычно назначают более раннее и активное лечение в сравнении с больными серонегативными спондилоартропатиями и другими полигенными и моногенными аутовоспалительными процессами (рис. 3). Среди наших больных ревматоидным артритом 70% не достигают уремии, в то время как в группе сравнения через 20–25 лет от начала амилоидоза 71,92% больных нуждаются в начале лечения гемодиализом.

Тем не менее, нечеткость диагностических критериев воспалительного заболевания и его низкая активность среди больных АА-амилоидозом, по-видимому, являются закономерностью, так как активное лечение воспаления у больных с явными критериями диагноза и активности является основным фактором снижения риска амилоидоза.

Итак, у нашего пациента не было отчетливых признаков какого-либо хронического воспалительного заболевания, однако высокий титр С-реактивного белка указывал на наличие такого процесса. Не обнаружено признаков неопластического процесса. Учитывая многолетний анамнез по туберкулезу, мы предположили наличие у пациента тлеющего остаточного очага, дающего активацию белков острой фазы воспаления, в том числе амилоидогенного SAA. Очагового поражения легких, активного туберкулезного процесса в системе мочевыделения у пациента мы не обнаружили. Очевидная тяжелая активация произошла приблизительно за 20 лет до манифестации АА, а непосредственно перед появлением клинических симптомов амилоидоза признаков обострения туберкулеза у пациента не было, что затрудняло установление причины АА. Сохранялся только старый очаг, накапливающий радиофармпрепарат. Вероятно, этот очаг являлся основным источником персистирующей активации маркеров острой фазы воспаления и, следовательно, амилоидогенеза. Стандартные показания к началу лечения туберкулеза учитывают, в первую очередь, наличие очагов легочного туберкулеза, выраженность бактериовыделения. Очаги внелегочного застарелого туберкулеза в фазе организации обычно не являются источником эпидемической опасности, свидетельствуют о низкой метаболической активности микобактерий и, следовательно, относительной устойчивости к химиотерапии. В этой ситуации лечение туберкулоstaticами может быть

фактором отбора резистентных штаммов. По совокупности указанных факторов при неактивном внелегочном туберкулезе от лечения туберкулоstaticами обычно отказываются, при значительном ухудшении функции пораженного органа прибегают к хирургическому лечению. По этим причинам фтизиатрами не была поддержана рекомендация проведения химиотерапии туберкулоstaticами. В то же время, наличие АА требовало подавления очага амилоидогенного воспаления. В этой связи нами было начато лечение димексидом 5 г/сут внутрь.

Л.В. Козловская (Лысенко). Несмотря на диагностические трудности, у пациента достигнут убедительный клинический эффект лечения – исчез не только нефротический синдром, полностью исчезла протеинурия, функция почек осталась нормальной. Это было достигнуто благодаря назначению димексида, попытки применения которого с целью резорбции амилоида известны, однако димексид всегда рассматривали как второстепенный препарат с ограниченной эффективностью. При этом следует обратить внимание на неприятный чесночно-трюфельный запах, исходящий от препарата, что отворачивает многих пациентов от его применения внутрь. Чаще его используют в качестве наружного средства при ведении гнойных хирургических ран. Как объяснить эффективность препарата у нашего пациента?

А.С. Рамеева. Диметилсульфоксид впервые был получен в 1866 году А.М. Зайцевым, учеником А.М. Бутлерова. Получение этого соединения стало первым в мире успешным опытом органического синтеза и, тем самым, трансформации теории органической химии А.М. Бутлерова в дело химико-технологической индустрии. Однако химики долго не проявляли к диметилсульфоксиду интереса, и он почти 100 лет находился практически в забвении. В 1958 году была обнаружена уникальная способность ДМСО растворять очень многие неорганические и органические соединения. Как растворитель ДМСО превосходит даже воду, и его иногда называли сверхрастворителем. В 1960 году было налажено промышленное производство ДМСО, что сделало это соединение доступным для широких кругов химиков, и число публикаций, связанных с его применением в органической и неорганической химии, стало резко расти. В начале 60-х годов появились обнадеживающие сообщения по использованию ДМСО в медицине [5].

В первую очередь было обращено внимание на способность димексида легко проникать через

кожные покровы, при этом максимальная концентрация димексида в крови достигалась уже через 2 ч от нанесения на кожу [6]. Свойство димексида эффективно проникать через мембраны организма связывали с его способностью замещать воду в составе белковых гидратов кожи, однако точный механизм этого эффекта окончательно не был установлен [5, 6]. Еще более замечательной оказалась способность димексида к транспорту через кожу других лекарственных веществ (в основном неионизированных молекул с небольшой молекулярной массой), что лежит в основе его наружного применения в настоящее время [7]. С димексидом облегчается проникновение через кожу антибиотиков, противовирусных, антипаразитарных средств, эстрогенов, глюкокортикоидов и местных анестетиков [7].

Со способностью димексида устранять перекисные радикалы и подавлять инфильтрацию полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами связывают противовоспалительные свойства препарата [8]. В частности, димексид эффективно устраняет воспалительный отек в зоне травматического повреждения, укусов змей, язв и послеоперационных ран кожи, в области восстановительных операций на суставах и сухожилиях, снимает раздражение при наружном отите [5].

Димексид обладает выраженным болеутоляющим свойством, не только блокируя проведение импульса в периферических нервах, но также действуя непосредственно на центральную нервную систему [7, 9]. Подкожная инъекция 10% раствора димексида ведет к полной потере распознавания боли в ЦНС, сравнимой с эффектом морфина, однако более длительной и не устраняемой налоксоном. Неэффективность налоксона подтверждает, что действие димексида не связано с влиянием на опиатные рецепторы [9]. Такое же действие димексида возникает при введении в спинномозговой канал, при этом отсутствуют существенные побочные эффекты [9].

Димексид дает выраженный ингибиторный эффект на широкий спектр бактерий, грибов, РНК- и ДНК-вирусов. Комбинация с димексидом позволяет восстановить чувствительность к антибиотикам или не допустить формирование антибиотикорезистентности [7].

Димексид оказался эффективным диуретиком, так как увеличивает экскрецию с мочой натрия и калия. В некоторых странах он разрешен для внутривенного применения с целью снижения внутричерепного давления при травмах головы. Применение димексида с этой целью эффектив-

нее маннитола, мочевины, кортизола или барбитуратов [5, 10].

Установлено, что токсичность диметилсульфоксида низкая, диапазон среднелетальной дозы в зависимости от пути введения препарата колеблется в диапазоне 2,5–10 г/кг массы тела, при приеме внутрь – 10 г/кг. Препарат не кумулирует, период полувыведения составляет 30–36 ч, максимальный период выявления его следовых количеств – 400 ч [11].

В странах, где разрешается его внутривенное введение не рекомендуется концентрация выше 50 %, так как это может привести к фиброзу стенки сосуда, периваскулярному воспалению. Слишком быстрое внутривенное введение препарата может привести к развитию судорожного синдрома.

Среди дозозависимых побочных реакций описана, главным образом, обратимая гемолитическая анемия, при приеме слишком больших доз димексида внутрь возможна геморрагическая энтеропатия. Среди побочных эффектов не описаны почечная или печеночная недостаточность, однако возможны незначительные тубулярные дисфункции (чаще субклинические) или жировая дистрофия печени. Тератогенность димексида минимальна и связана с введением необычно высоких доз препарата [5, 11]. Основные трудности в применении димексида связаны с неприятным запахом препарата, в особенности его метаболитов. Приблизительно 3–6 % димексида выводится в виде диметилсульфида легкими, запах изо рта настолько выражен, что пациенты испытывают неловкость при общении с другими людьми и могут даже вследствие этого отказаться от приема димексида [5].

После активного изучения лечебных свойств димексида в начале 1960-х годов в ноябре 1965 г. все клинические испытания препарата были приостановлены из-за зарегистрированных в процессе токсикологических исследований случаев изменений рефракции хрусталика глаза у экспериментальных животных. В 1968 г. клиническое применение димексида вновь было разрешено, однако репутация препарата была скомпрометирована, и широких клинических испытаний препарата в дальнейшем, к сожалению, уже не проводилось.

П.П. Тао. Тем не менее, предпринимались попытки оценить клиническую и экспериментальную эффективность димексида у больных амилоидозом. Считали, что амилоид способен разрушать бисульфидные связи между фибриллами амилоида и способствовать его растворению [12]. Так,

сравнение результатов колоночной хроматографии амилоида методом гель-фильтрации на сефадексе до и после воздействия димексида показало появление пустых фракций в зоне высокой массы и одновременно наполнения более низкомолекулярных фракций белков, что, по мнению S. Kito и соавт., указывало на деградацию амилоида [12]. При этом исследователи отмечают, что антиамилоидная активность димексида является относительно слабой, сравнимой с гуанидином. В другом эксперименте I. Kedar и соавт. внутривенно вводили димексид на протяжении 60 дней 20 мышам с казеиновым АА-амилоидозом, и у всех животных отмечали частичное или полное исчезновение амилоида [13].

Опыт клинического применения димексида у больных амилоидозом базируется, главным образом, на описаниях отдельных наблюдений или небольших клинических серий [14–24]. Суммирование этих данных в табл. 1 показывает, что эффект димексида отмечали, главным образом, при вторичном постинфекционном АА-амилоидозе и других формах АА-амилоидоза, при которых, по видимому, удавалось эффективно подавить амилоидогенное воспалительное заболевание.

В.В. Рамеев. У нашего пациента эффект димексида сопровождался нормализацией титра С-реактивного белка, что позволяет предполагать,

что димексид, в первую очередь, оказал противовоспалительное и туберкулостатическое действие. Среди наших 12 больных с постинфекционным АА-амилоидозом (у 5 – бронхоэктазии, у 3 – остеомиелит, у 1 – сочетание бронхоэктазии, посттравматического остеомиелита и рецидивирующей мочевого инфекции вследствие посттравматической параплегии, у 1 – рецидивы абсцессов разных органов, у 1 – общая вариабельная агаммаглобулинемия и обсуждаемый пациент с туберкулезом) димексид удалось применять у 4. У остальных пациентов не удавалось поддерживать мотивацию на прием препарата, в основном из-за проживания в удаленных регионах, 1 пациентка отказалась принимать препарат из-за его неприятных органолептических свойств, у пациентки с агаммаглобулинемией отдано предпочтение более эффективной тактике восполнения иммунодефицита инфузиями внутривенного иммуноглобулина, у 1 пациента с бронхоэктазией пульмонологи настояли на тактике регулярных санационных бронхоскопий с повторными курсами антибиотиков, у 1 пациента с тяжелым рецидивирующим остеомиелитом требовалось срочное проведение повторного хирургического удаления костных секвестров, одновременно наблюдалось быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии. У всех пациентов, принимавших димексид (5 г/сут в

Таблица 1 / Table 1

Опыт применения димексида у больных системным амилоидозом
Experience with dimexide in patients with systemic amyloidosis

Авторы	Основное заболевание	Количество пациентов		Доза ДМСО	Интервал набл.
		ответивших на лечение	без ответа на лечение		
Ravid и соавт. (n=13)	ПБ (n=3), РА (n=3), Остеомиелит (n=1) Туберкулез (n=1) Бронхоэктазы (n=1) АС (n=1) АЛ (n=3)	6 из 13 (46 %) 0 3 0 1 1 1 0	7 из 13 (64 %) 3 0 1 0 0 0 3	8–15 г/сут внутрь	2 мес – 2 года
Kobayashi (n=1)	РА	1	0	3,6–28 г/сут внутрь	3 мес
Van Rijswijk (n=9)	РА (n=3) АЛ (n=6)	3 из 9 (33 %) 3 0	6 из 9 (66 %) 0 6	20–30 г/сут внутрь	6 мес – 1 год
Amemori (n=15)	РА (n=10) Болезнь Крона (n=4) Болезнь Стилла (n=1)	10 из 15 (66 %) 6 4 0	5 из 15 (33 %) 4 0 1	3–20 г/сут внутрь	2 мес – 7 лет
Iqbal (n=50)	Амилоидоз кожи (n=50)	4 (8 %)	46 (92 %)	Аппликации 50 % раствора	3 мес
Malek (n=6)	Амилоидоз мочевого пузыря (n=6)	4 (66 %)	2 (34 %)	Инстилляциии 50 мл 50 % раствора	3 мес – 1 год

Примечание. ПБ – периодическая болезнь, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилоартрит, АЛ – первичный АЛ-амилоидоз.

ПБ – Familial Mediterranean Fever, РА – rheumatoid arthritis, АС – ankylosing spondylitis, АЛ – primary AL-amyloidosis.

разведении большим количеством соков – томатного или гранатового), отмечалась стойкая нормализация уровня С-реактивного белка, наступала ремиссия хронических нагноений (уменьшалось количество мокроты, наблюдалась трансформация гнойной мокроты в слизистую оболочку, уменьшалась одышка, затягивались гнойный свищи в зоне остеомиелита, уменьшалось число обострений гнойной инфекции), на этом фоне у всех больных исчез нефротический синдром, в том числе у 2 – полностью исчезла протеинурия, у обоих пациентов с исходной почечной недостаточностью клубочковая фильтрация оставалась стабильной. Таким образом, эффективность димексида при вторичном АА-амилоидозе, по нашему мнению, связана с его способностью давать противовоспалительный и бактериостатический эффект, а не резорбцией амилоида.

Л.В. Козловская (Лысенко). По-видимому, можно также сделать более общий вывод, что не прекращающиеся на протяжении нескольких десятилетий попытки предложить методы резорбции амилоида до настоящего времени не показали существенной эффективности. Так, в начале 2000-х годов обсуждался препарат «Фибриллекс», который разрушает ассоциацию амилоида с гликозаминогликанами интерстиция. По свидетельству L.M. Dember и соавт. лечение этим препаратом не позволило предотвратить прогрессирование АА-амилоидоза почек у 27% больных (у 24 из 89), что достоверно не отличалось от больных, не получавших лечение фибриллексом [нефропатия прогрессировала у 40% (у 38 из 94) больных, $p=0,06$], несмотря на то, что скорость прогрессирования почечной недостаточности у леченых больных была ниже, чем в группе плацебо ($p=0,02$), за 1 год клубочковая фильтрация в группах снижалась, соответственно, на 10,9 и 15,6 мл/мин $\times$ м². При этом риск смерти или формирования уремии по таблицам дожития достоверно не отличался в обеих группах (соответственно $p=0,94$ и $p=0,2$) [25]. В настоящее время в рамках концепции амилоидорезорбции обсуждаются препараты доксициклин, антитела к SAP (амилоидный Р-компонент, обсуждают в качестве белка, способного блокировать различные антигенные домены или биохимические сайты связывания, воздействие на которые может индуцировать растворение амилоида), эпигаллокатехин и др. Однако и эти препараты могут обсуждаться только в качестве дополнения к главной стратегии элиминации основного белка-предшественника амилоида из крови. Наблюдение за больными системным

амилоидозом показывает, что живой организм не пытается растворить амилоид, все процессы регенерации, по-видимому, сводятся к обрастанию амилоида здоровой тканью, во всяком случае, у пациентов с успешно излеченным амилоидозом повторные биопсии ранее пораженных органов по-прежнему обнаруживают депозиты амилоида.

Так какими молекулярно-биологическими эффектами можно объяснить действие димексида?

В.В. Рамеев. По нашему мнению, клинический эффект димексида в отношении амилоидоза и нормализация С-реактивного белка у больного не связаны с прямым противовоспалительным эффектом димексида. Для объяснения причин эффективности димексида необходимо понять механизмы его бактериостатического эффекта.

Для этого следует обсудить относительно новое понятие в теории амилоидоза – функциональный амилоид. В представлении большинства врачей амилоидоз всегда является патологическим феноменом, однако данные исследований показывают, что существует широкий класс вариантов функционального амилоида, без продукции которого невозможно выполнение физиологических функций организма или обеспечение его выживаемости во внешней среде. Причем функциональные формы амилоидоза представлены на всех этапах биологической эволюции от бактерий до высших животных и человека.

Примерами функционального амилоида являются компоненты паутины пауков, шелка [26, 27], которые обеспечивают сочетание свойств эластичности и одновременно прочности. Еще более поучителен пример функционального амилоида у миксин. Это очень необычные животные, живущие в море. На эволюционной лестнице миксины сделали несомненный шаг на пути к рыбам – приобрели хорду, череп, жабры, но наследовали червеобразным незамкнутую кровеносную систему. Необычным свойством миксин является способность в случае опасности или, наоборот, при нападении на рыб в течение 100 мс образовать до 1 л слизи, этой слизью миксины забивают жаберные щели и блокируют дыхание рыб, после чего питаются этой рыбой. Миксины наносят значительный вред рыболовству. Рыбаки у берегов Англии, Западной Швеции и Южной Норвегии бывают вынуждены часто менять места лова, поскольку «набеги» миксин могут оставить их без добычи. Исследование структуры слизи миксин показало, что она содержит не только полисахаридный компонент, но также белковые фибриллы. Набухание выделяемой слизи под влиянием морской воды

приводит к растяжению фибрилл, эластичность которых позволяет им удлиниться в сотни раз – до 10 см. Проведенные эксперименты показали, что в процессе растяжения эти фибриллы наподобие резины преодолевают определенный порог эластичности, после которого их эластичность резко снижается, происходит уплотнение структуры. В этом состоянии фибриллы приобретают способность фиксировать конго красный и дают зеленоватое свечение при микроскопии в поляризованном свете, т. е. становятся амилоидом. Амилоидный характер этих фибрилл подтверждают также данные рентгеноструктурного анализа, указывающие на наличие упорядоченных бета-складчатых структур амилоидного типа [28]. Таким образом, свойство амилоида может быть приобретено изначально неамилоидными фибриллами.

Многие растения, паразитирующие организмы, используют эластические свойства амилоида в качестве адгезивного материала для прикрепления к различным поверхностям [26].

У млекопитающих и человека амилоидные свойства способны приобретать также нити фибрина в процессе деградации фибринового сгустка. Вероятно, предрасположенность к формированию амилоида заложена в исходной структуре фибрина. По мнению О. Kranenburg и соавт. [29], многочисленные фрагменты кросс-бета-складчатой конформации в его составе выполняют функцию важных доменов («подмости» по выражению S. Jarvis и соавт. [26]), необходимых для стимуляции тканевого активатора плазминогена и, соответственно, начала процессов деградации фибрина. С помощью этих биохимических мотивов обеспечивается также локализация процессов фибринолиза на поверхности фибрина. Природа этих трансформаций, возможно, позволит объяснить механизмы развития редкой наследственной формы фибриногенного амилоидоза.

В настоящее время выяснено, что функциональный амилоид может формировать не только внеклеточные депозиты, но также внутриклеточные макромолекулярные белковые комплексы. Наиболее изучена продукция такого внутриклеточного амилоида, предшественником которого является продукт деградации трансмембранного белка Pmel17, необходимого для синтеза меланина в меланоцитах кожи [26]. Этот белок изначально (стадия 1) синтезируется на мембране эндоплазматического ретикулума, переход мембранной части этого белка (M β) в свободную субъединицу (M α) в просвете канальцев ретикулума укреплен также бисульфидным мостиком. В таком виде

Pmel17 поступает в комплекс Гольджи, где под влиянием пропротеин конвертазы подвергается протеолизу в зоне контакта субъединиц M β и M α (стадия 2). После этого обе субъединицы удерживаются вместе только благодаря бисульфидному мостику. На этом этапе комплекс Гольджи формирует специализированную лизосому (меланосому), после чего мембранная часть Pmel17 (M β) подвергается деградации (стадия 3). Это приводит к освобождению M α и поступлению этой субъединицы в просвет меланосомы (стадия 4). Начиная с третьей и на четвертой стадии, свободный протеин M α формирует в просвете меланосомы амилоидные фибриллы, которые служат матрицей для синтеза меланина [26]. Амилоидная матрица является также фактором управления биохимической реакцией синтеза меланина, в том числе защиты клетки от токсических эффектов меланина.

В связи с функциональным характером амилоида возникает закономерный вопрос о том, как организм избавляется от такого амилоида после выполнения им своей функции. В случае M α ^{Pmel17}-амилоида лизиса фибрилл не происходит, элиминация этого амилоида обеспечивается слущиванием эпидермиса по мере завершения жизненного цикла меланоцита. Фибриновый амилоид также подвергается лишь неполному лизису, а преимущественное значение имеют процессы организации тромба с обрастанием эндотелием и развитие коллатерального кровотока. Среди многочисленных форм внутриклеточного функционального амилоида человека, перечисленных в табл. 2, пока не найдено хорошо документированных описаний самостоятельного лизиса амилоида живой клеткой, элиминация такого амилоида осуществляется уже на уровне организма по завершении жизненного цикла клетки. Так, важное орудие нейтрофила по синтезу интерлейкина-1 криопиринная инфламмосома, содержащая длинные полимерные повторы адапторных белков ASC и прокаспазы-1 и являющаяся в собранном виде функциональным амилоидом [30], по завершении биохимического цикла, по-видимому, не разрушается, а накапливаясь, становится фактором гибели нейтрофила (нетоз, или пироптоз), жизненный цикл которого не превышает 4–5 сут. Другой вариант функционального амилоида связан с протеинкиназами межрецепторного взаимодействия (RIP1, RIP3), которые формируют амилоидные фибриллы в цитоплазме в виде некрисомы, запускающей клеточную смерть. Наоборот, ингибция RIP1 и RIP3 некростатином-1 позволяет предотвратить клеточную смерть [30]. Дисфункция COP9-сигналысомы

Таблица 2 / Table 2

Наиболее изученные варианты белков, формирующих функциональный амилоид у человека и некоторых других организмов

The most studied variants of proteins forming functional amyloid in humans and some other organisms

Белок	Хозяин	Функция в растворимом состоянии
Sup35	Дрожжи	Терминация трансляции
Mod5	Дрожжи	Изопентенилтрансфераза tRNA
CPEB	Морские улитки, дрозофилы	Активатор/репрессор транскрипции
Pmel17	Человек	Синтез меланина
RIP1, RIP3	Человек	Киназы
p62	Человек	Образование секвестросомы
GW182	Человек	Образование Р-телец
RCK/p54	Человек	Образование Р-телец
TIA-1	Человек	Образование стресс-гранул

приводит к нарушению работы убиквитиновой протеасомы, обеспечивающей деградацию различных белков клетки. В результате этого в клетке накапливается p62-амилоид, что, в конечном итоге, через нарушение системы образования аутофагосом и, соответственно, шапероновой защиты приводит к клеточной смерти [30]. Приведенных примеров достаточно, чтобы продемонстрировать, что надежных биохимических механизмов деградации функционального амилоида на уровне клетки пока не найдено. Функциональный характер этого амилоида обеспечивается за счет физиологических механизмов адаптации на уровне целого организма. Таким образом, в настоящее время еще не найдено достаточных физиологических оснований, чтобы в лечении амилоидоза опираться на принцип его резорбции.

Однако в случае постинфекционного АА-амилоидоза имеется еще один участник патологического процесса – бактерия, вызвавшая хроническое воспаление. Исследования последних лет показывают, что многие микроорганизмы способны к продукции собственного функционального амилоида, разрушение которого может быть критическим фактором выживания микроорганизма.

У многих видов грибов продукция амилоидных фибрилл, состоящих из белков гидрофобов, позволяет клеткам противостоять излишней влажности среды [26]. Дрожжевые грибы способны синтезировать амилоид прионовой структуры, который позволяет контролировать рост собственной колонии или отгораживаться от конкурентных популяций грибов, избегать бактериальной агрессии [26]. Благодаря инфекционным свойствам прионов эти белки могут быть фактором распространения полезных фенотипических свойств среди участников дрожжевой колонии [26].

Открытием начала 2000-х годов стало обнаружение того, что важнейшим компонентом биопленок многих бактерий также являются амилоидные фибриллы [31]. Среди таких фибрилл, в первую очередь, следует упомянуть так называемые «локоны» (curli) энтеробактерий различных родов. «Локоны» представляют собой высокоагрегированные тонкие поверхностные фибриллы, продуцируемые энтеробактериями, обладающие конгофилией и свойством двойного лучепреломления.

Биопленки называют «органеллой» адгезии к выбранному месту колонизации. Причем биопленки позволяют также активно прикрепляться к инертной абиогенной поверхности (стекло, нержавеющая сталь, полистирен, тефлон), являются фактором распространения бактерий в организме. Наиболее активный синтез биопленок характерен для энтеробактерий, индуцирующих геморрагии в кишечнике, продуцирующих энтеротоксин, вызывающих сепсис. Биопленки способны связываться с белками экстрацеллюлярного матрикса, белками контактной фазы (ламинин, фибриноген, коагуляционный фактор XII, брадикинин), Toll-подобными рецепторами и антигенами главного комплекса гистосовместимости, активировать плазминоген. Показано, что большинство межмолекулярных взаимодействий биопленок энтеробактерий обеспечивается молекулярными доменами на амилоидных «локонах» [26]. Помимо адгезивной функции и захвата новой экологической ниши, биопленки являются фактором объединения и защиты бактериального сообщества, особенно таких как энтеробактерии, неспособных к образованию спор. Например, кишечная палочка начинает активную экспрессию биопленок при температуре ниже 30 °C и в условиях дефицита нутриентов (азота, фосфатов, железа) или при повышении парциального давления кислорода в

среде обитания, в присутствии 4% этанола или при низкой осмолярности. Биопленки устойчивы к такому детергенту, как додецилсульфат-натрий или протеазам, являются защитой от различных антимикробных агентов (перекись водорода, ионы аммония, хлор). В составе биопленок резко увеличивается выживаемость энтеробактерий, они могут в этом случае длительно находиться вне оптимальной экологической ниши (вне организма хозяина).

Амилоид найден в составе биопленок самых различных бактериальных семейств: Proteobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Chloroflexi, Actinobacteria, Mycobacteria и др. По-видимому, способностью лизировать амилоид в составе биопленок можно объяснять бактериостатический эффект димексида, что создает перспективу для его применения не только в лечении постинфекционного АА-амилоидоза, но и в борьбе с антибиотикорезистентностью бактерий, например, при рецидивирующей мочевой инфекции. Однако для получения эффекта важное значение имеет систематичность и длительность лечения препаратом. При несоблюдении этого условия или неоправданном расширении показаний к применению препарата, по-видимому, возможно развитие димексидорезистентности бактерий, подобно антибиотикоустойчивости. Так, по данным Ji Youn Lim и соавт. воздействие димексидом, являясь фактором агрессии, может вызывать реакцию усиления продукции «локонов» кишечной палочкой [32].

Л.В. Козловская (Лысенко). В заключение следует отметить, что открытие в последние годы форм функционального амилоида имеет существенное значение для понимания патогенеза всех форм амилоидоза, создает широкие возможности для экспериментальной оценки новых подходов к лечению этого заболевания. В то же время, представленное наблюдение позволяет продемонстрировать возможности и традиционных методов лечения амилоидоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology* 1995; 32(1):45–59
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23(4):209–213
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2361–2371
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525–532
- Wong LK, Reinertson EL. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide. *Iowa State University Veterinarian* 1984; 46(2): 89–95
- Yellowlees P, Greenfield C, McIntyre N. Dimethylsulfoxide-induced Toxicity. *Lancet* 1980; 8: 1004–1006
- Jacob SW, Rosenbaum EE, Wood DC (EDS) *Basic Concepts of DMSO*. Marcel Dekker, Inc New York 1971
- Kharasch N. Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 391–402
- Haigler HJ. Comparison of the Analgesic Effects of Dimethyl Sulfoxide and Morphine. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 19–27
- Rucker NC, Lumb NV, Scott RJ. Combined Pharmacological and Surgical Treatments For Acute Spinal Cord Trauma. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 191–199
- Rubin LF. Toxicologic Update of Dimethyl Sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 6–10
- Kito S, Itoga E, Inokawa W et al. Studies on Biological Actions of Dimethyl Sulfoxide in Familial Amyloidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411(1): 52–66
- Kedar I, Greenwald M, Ravid M. Treatment of experimental murine amyloidosis with dimethyl sulfoxide. *Eur J Clin Invest* 1977; 7(2): 149–150
- Ravid M, Shapira J, Lang R. Prolonged dimethylsulphoxide treatment in 13 patients with systemic amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1982 Dec; 41(6):587–592
- Kobayashi M, Koyama A, Nagase S et al. Improvement of renal function in AA type amyloidosis with dimethylsulfoxide (DMSO). *Jap J Nephrology* 1987; 29: 357–361
- Van Rijswijk M H, Donker A J M, Ruinen L et al. Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulphoxide (DMSO). *Proc EDTA* 1979; 16: 500–505
- Amemori S, Iwakiri R, Endo H et al. Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: A retrospective patient chart review. *J Gastroenterol* 2006; 41(5): 444–449
- De Blécourt JJ, Mandema E. Dimethyl sulfoxide in the treatment of AA amyloidosis. *Ann New York Acad Sci* 1983; 67–83
- Tirzaman O, Ahner-roedler NLW, Malek RS et al. Localized Amyloidosis of the Urinary Bladder: A Case Series of 31 Patients. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12): 1264–1268
- Hsieh S, Yamamoto R, Saito K et al. Amyloidosis presented with whitening and loss of hair which improved after dimethylsulfoxide (DMSO) treatment. *Jpn J Med* 1987; 26(3): 393–395
- Iqbal T. Efficacy of topical DMSO in macular amyloidosis. *Rawal Med J* 2017; 42 (1): 43–47
- Pandhi R, Kaur I, Kumar B. Lack of effect of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis. *J Dermatolog Treat* 2002; 13(1): 11–14
- Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA et al. Primary localized amyloidosis of the bladder: Experience with dimethyl sulfoxide therapy. *J Urol* 2002; 168(3): 1018–1020
- Benekli M, Anderson B, Wentling D et al. Severe respiratory depression after dimethylsulphoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(12): 1299–1301
- Dember LM, Hawkins PN, Bouke PC et al. Eprodisate for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; (356): 2349–2360
- Ed Suzi Jarvis Anika Mostaert. *The Functional Fold Amyloid Structures in Nature* Taylor & Francis Group NW 2012
- Askarieh G, Hedhammar M, Nordling K et al. Self-assembly of spider silk proteins is controlled by a pH-sensitive relay. *Nature* 2010; 465: 236
- Fudge DS, Levy N, Chiu S, Gosline JM. Composition, morphology and mechanics of hagfish slime. *J Exp Biol* 2005; 208: 4613
- Kranenburg O, Bouma B, Kroon-Batenburg L M et al. Tissue-type plasminogen activator is a multiligand cross-beta structure receptor. *Curr Biol* 2002; 12(21): 1833
- Parry TL, Melehani JH, Ranek MJ, Willis MS. Function-

alamyloid signaling via the inflammasome, necrosome, and signalosome: new therapeutic targets in heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2:25

31. Chapman MR, Robinson LS, Pinkner JS et al. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science* 2002; 295: 851–855

32. Lim JY, May JM, Cegelski L. Dimethyl Sulfoxide and Ethanol Elicit Increased Amyloid Biogenesis and Amyloid-Integrated Biofilm Formation in *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012; March: 3369–3378

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Рамеев Вилен Вилевич, канд. мед. наук
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33, 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

Проф. Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна, д-р мед. наук
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Аспирант Рамеева Анна Сергеевна
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Аспирант Тао Павел Полович
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра

внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Author information:

Associate Professor Vilen V. Rameev MD, PhD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Phone: 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

Prof. Lidiya V. Kozlovskaya (Lysenko), MD, PhD, DMedSci
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Postgraduate student Anna S. Rameeva, MD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Postgraduate student Pavel P. Tao, MD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Поступила в редакцию: 30.01.2019
Принята в печать: 04.02.2020
Article received: 30.01.2019
Accepted for publication: 04.02.2020