



+7(495) 298-03-03
+7(903) 561-03-03
www.lichnyidoktor.pro
e-mail: lichnyy.doktor2@mail.ru

Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 40, кор. 1 (м. Беляево)

ПСОРИАЗ

Псориаз – хроническое системное иммунопатологическое заболевание, ассоциированное в дебюте со стрептококковой инфекцией.

Клинические проявления псориаза разнообразны. Выделяют несколько форм, среди которых наиболее часто встречаются: вульгарный (обыкновенный) псориаз, характеризующийся высыпанием узелков, бляшек, покрытых серебристыми чешуйками на коже волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, а также псориатический артрит, который может развиваться одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествовать им. Эта форма псориаза протекает наиболее тяжело и нередко приводит к инвалидности.

Псориаз ногтей (псориатическая ониходистрофия) рассматривается как отягощение заболевания, приводящее к серьезным эстетическим и функциональным нарушениям, а также уязвимости ногтей к инфекциям.

В медицинском центре «Личный доктор-2» под руководством кафедры дерматологии и косметологии ФНМО РУДН и Ассоциации специалистов по изучению псориаза используются современные и высокоэффективные методы лечения псориаза с применением новейших технологий, таких как: фото- и лазерная терапия; ПУВА-терапия, таргетная терапия биологическими генно-инженерными препаратами (Эфлейра, Стелара, Симпони и др.); коррекция ожирения, эндокринных нарушений и реабилитация на бальнеогрязелечебном комплексе Мертвого моря в Иордании.

АКЦИЯ

В клинике
первичный консультативный прием
больных псориазом бесплатный!!!

Журнал основан в 1997 г. Организацией содействия развитию
последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики

№ 1, 2023

ВЕСТНИК



ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

- ♦ Оценка эффективности коррекции микробиоценоза кожи у больных псориазом на фоне применения ПУВА-терапии
- ♦ Изучение нейросифилиса в России (первая половина XX в.)
- ♦ Агрегация тромбоцитов как ответ на дисфункцию эндотелия и продукты деградации фибрина при новой коронавирусной инфекции

МОСКВА 2022

Журнал представлен в информационно-справочном издании РИНЦ

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 1, 2023

Главный редактор:

Э. А. Баткаев, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор.

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., доцент.

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Казанского ГМУ, чл.-корр. АНТ, д.м.н., профессор;

И. В. Виноградов, заведующий кафедрой андрологии ФНМО МИ РУДН, д.м.н., профессор;

О. А. Доготарь, заместитель директора ЦСО Медицинского института РУДН, ученый секретарь Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, к.м.н., доцент;

В. А. Иванов, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики и хирургии ФНМО МИ РУДН, д.м.н., профессор;

А. В. Майорова, заведующая кафедрой эстетической медицины ФНМО МИ РУДН, к.м.н., доцент ФНМО МИ РУДН;

В. В. Астахов, профессор кафедры анатомии человека МИ РУДН, д.м.н.;

Ю. Ф. Сахно, заведующий кафедрой функциональной диагностики РУДН, д.м.н.;

Т. А. Славянская, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН. Член экспертного совета ВАК;

Н. С. Татаурщикова, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН;

М. Б. Хамошина, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН, д.м.н.;

И. А. Чистякова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., ст.н.с.;

Д. И. Кича, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены ФНМО МИ РУДН, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института РУДН, член экспертного совета ВАК.

Содержание

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Оценка эффективности коррекции микробиоценоза кожи у больных псориазом на фоне применения ПУВА-терапии3
Маглаперидзе М.Г.

Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе9
Маглаперидзе М.Г.

Изучение нейросифилиса в России (первая половина XX в.)14
Белова Л.В.

ТЕРАПИЯ

Агрегация тромбоцитов как ответ на дисфункцию эндотелия и продукты деградации фибрина при новой коронавирусной инфекции21
Дубинина В.В., Павлова С.П.

Гематологические маркеры в онкологии25
Зимогляд О.Е., Иванова Ю.С.

Эффективность и безопасность применения дупилумаба у детей с тяжелым дерматореспираторным синдромом28
Аун Р.Ю.



POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

research-to-practice and informational magazine No. 1, 2023

Managing editor:

E. A. Batkaev,

Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, honored doctor of Russia, MD, Professor.

Deputy chief editor:

N. V. Batkaeva,

Associate Professor in the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, associate Professor.

Members of editorial team:

R. M. Abdrakhmanov,

Head of the Department of skin and venereal diseases of Kazan State Medical University, corresponding member, interviewer ANT, MD, Professor;

I. V. Vinogradov,

Head of the Department of andrology Peoples' Friendship University of Russia, MD;

O. A. Dogotar,

Deputy Director of the CSD Medical Institute of PFUR, academic Secretary of the Academic Council of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, associate Professor of the Department of internal medicine, cardiology and clinical pharmacology of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, PhD, associate Professor;

V. A. Ivanov,

Head of Department "Ultrasonic diagnostics and surgery" Peoples' Friendship University of Russia, MD, Professor;

A. V. Mayorova,

Head of chair of aesthetic medicine Peoples' Friendship University of Russia, candidate, associate Professor Peoples' Friendship University of Russia;

V. V. Astashov,

Professor of the Department of Human Anatomy Peoples' Friendship University of Russia, MD

Y. F. Sakhno,

Head of Department of functional diagnostics Peoples' Friendship University of Russia, MD;

T. A. Slavyanskaya,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' Friendship University of Russia. Member of the expert Council of VAK;

N. S. Tataurschikova,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' Friendship University of Russia;

M. B. Khamoshina,

Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine Peoples' Friendship University of Russia, MD;

I. A. Chistyakova,

Associate Professor in the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, senior researcher;

D. I. Kitcha,

professor, MD, head of Department of organization of health care, provision of medicines, medical technology and hygiene Peoples' Friendship University of Russia. Professor of the Department of public health, health and hygiene of the medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Member of the expert Council of VAK.

Content

DERMATOLOGY

Evaluation of the effectiveness of correction of skin microbiocinosis in patients with psoriasis against the background of PUVA therapy.....3
Maglaperidze M.G.

Methods of identification of streptococcal infection in psoriasis.....9
Maglaperidze M.G.

The study of neurosyphilis in Russia (the first half of the twentieth century)14
Belova L.V.

THERAPY

The platelets aggregation is response on an endothelium disfunction and fibrin monomers complexes in new coronavirus infection21
Dubinina V.V., Pavlova S.P.

Hematological markers in oncology25
Zimoglyad O.E., Ivanova Yu.S.

Clinical and immunological results of dupilumab in children with severe dermato-pulmonary syndrome.....28
Aoun R.Yu.



Оценка эффективности коррекции микробиоценоза кожи у больных псориазом на фоне применения ПУВА-терапии

М.Г. Маглаперидзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориаз (Пс) является генетически детерминированным иммунопатологическим заболеванием. Природа фактора, запускающего иммунные реакции, по-прежнему неясна [1, 4]. При псориазе возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладанием в нем условно-патогенной флоры, преимущественно стрепто-стафилококковой, выступающей, по-видимому, как суперантиген [3, 8].

Среди методов лечения Пс ПУВА-терапия является наиболее эффективной за счет ее иммуно-супрессивного действия. Установлен нормализующий эффект УФО и топических бактерицидных препаратов, содержащих пиритион цинка, деготь, серу, висмут и др., на микробиоту кожи [4, 6, 16]. Вместе с тем недостаточно изучен вопрос влияния ПУВА-терапии на микрофлору кожи при Пс [2]. Все вышеизложенное определяет актуальность данного научного исследования.

Цель исследования – оценить влияние нарушенного микробиоценоза кожи на клиническое течение псориаза и определить корригирующую эффективность ПУВА-терапии и топических препаратов пиритиона цинка на исходно нарушенный состав микробиоты кожи при псориазе.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов с бляшечной формой псориаза (Пс). Больные были разделены на 2 группы: основная группа – 20 пациентов; контрольная группа – 20 пациентов. Всем пациентам, наряду с комплексным клинико-лабораторным обследованием, проводилась оценка микробиоты кожи методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

Результаты. Методом ХМСМ в соскобах с кожи у наблюдаемых больных Пс обнаружен широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Streptoc. spp.*, *Peptostreptoc. anaerob.*, *Staphyloc. epider.*, а также нетипичные для кожи маркеры кишечной микрофлоры – *Enteroc.*, *Clostrid.*; увеличение суммарного содержания микроорганизмов; установлен повышенный уровень эндотоксина.

ПУВА-терапия Пс, наряду с достижением выраженной положительной клинической динамики, восстанавливает исходно нарушенный микробиоценоз кожи, формирует вместе с тем побочный эффект в виде активации условно-патогенной флоры на коже, не определявшейся до начала лечения. Исследования доказали, что сочетание ПУВА-терапии с топическим применением кожных антисептиков, содержащих пиритион цинка и др., восстанавливает нормальный биоценоз кожи, что обеспечило у наблюдаемых больных полный регресс клинических проявлений Пс и стойкую ремиссию заболевания.

Выводы. 1. Выявление методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в коже у больных псориазом патогенной и условно-патогенной микробиоты, воздействующей на «орган – мишень – кожу», свидетельствует о ее патогенетической значимости в формировании Пс. 2. Исследования доказали, что сочетание ПУВА-терапии с топическим применением кожных антисептиков, содержащих пиритион цинка, восстановило нормальный биоценоз кожи и обеспечило у наблюдаемых больных Пс полный регресс клинических проявлений и стойкую ремиссию заболевания.

Ключевые слова: псориаз, микробиоценоз кожи, хромато-масс-спектрометрия, условно-патогенная микрофлора, ПУВА-терапия.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of correction of skin microbiocinosis in patients with psoriasis against the background of PUVA therapy

M.G. Maglaperidze

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Psoriasis (Ps) is a genetically determined immunopathological disease. The nature of the factor triggering immune reactions is still unclear [1, 4]. In psoriasis, there is a violation of the microbial landscape of the skin with the predominance of conditionally pathogenic flora, mainly strepto-staphylococcal, acting, apparently, as superantigens [3, 8]. Among the methods of treating Ps, PUVA therapy is the most effective due to its immuno-suppressive action. The normalizing effect of UFO and topical bacteriocidal preparations containing zinc pyritone, tar, sulfur, bismuth, etc. on the skin microbiota has been established [4, 6, 16]. At the same



time, the issue of the effect of PUVA therapy on the skin microflora in Ps has not been sufficiently studied [2]. All of the above determines the relevance of this scientific research.

The purpose of the study: to evaluate the effect of disturbed skin microbiocenosis on the clinical course of psoriasis and to determine the corrective effectiveness of PUVA therapy and topical zinc pyrithione preparations on the initially disturbed composition of the skin microbiota in psoriasis.

Materials and methods. The study included 40 patients with plaque psoriasis (Ps). Patients were divided into 2 groups: main group – 20 patients; control group – 20 patients. All patients, along with a comprehensive clinical and laboratory examination, were evaluated by the skin microbiota using chromatography-mass spectrometry of microbial markers (HCM).

Results. A wide range of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms was detected in the observed Ps patients by the method of HCM in skin scrapings: *Streptoc. spr.*, *Peptostreptoc. anaerob.*, *Staphyloc. epider.*, as well as atypical markers of intestinal microflora for the skin – *Enteroc.*, *Clostrid.*, an increase in the total content of microorganisms, an increased level of endotoxin was established. PUVA therapy of Ps, along with achieving pronounced positive clinical dynamics and restoring the initially disturbed microbiocenosis of the skin, forms, at the same time, a side effect in the form of activation of conditionally pathogenic flora on the skin, which was not determined before the start of treatment. Studies have proved that the combination of PUVA therapy with topical application of skin antiseptics containing zinc pyrithione, etc. restores normal skin biocenosis, which ensured complete regression of clinical manifestations of Ps and stable remission of the disease in the observed patients.

Conclusions. 1. The detection by chromatography-mass spectrometry of microbial markers in the skin of patients with psoriasis of pathogenic and conditionally pathogenic microbiota affecting the "target-organ-skin" indicates their pathogenetic significance in the formation of Ps. 2. Studies have proven that the combination of PUVA therapy with topical application of skin antiseptics containing zinc pyrithione. normal skin biocenosis was restored and ensured complete regression of clinical manifestations and persistent remission of the disease in the observed Ps patients.

Keywords: psoriasis, skin microbiocenosis, chromatography-mass spectrometry, conditionally pathogenic microflora, PUVA therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (Пс) является генетически детерминированным иммунопатологическим заболеванием. Природа фактора, запускающего иммунные реакции, по-прежнему неясна [1, 4]. При псориазе возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладанием в нем условно-патогенной флоры, преимущественно стрептостафилококковой [3, 8].

Пусковыми механизмами развития псориаза нередко являются хронические очаги инфекции – тонзиллит и фарингит [10]. Первые проявления псориаза I типа у 90 % больных появляются вслед за манифестацией стрептококковой инфекции [8]. При псориазе возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладанием в нем условно-патогенной флоры, выступающей, по-видимому, как суперантиген [3, 8]. Многочисленные наблюдения показали, что после санации хронических инфекций, например после тонзиллэктомии, зачастую наступала ремиссия псориаза. В связи с этим для достижения терапевтического эффекта Пс важным является включение в лечебные мероприятия методов, направленных на восстановление нормобиоценоза организма в целом и кожи в частности [11, 13].

Среди методов лечения Пс основным является ПУВА-терапия. К настоящему времени накоплен большой опыт лечения больных (и не только псориазом) этим методом [4, 5, 6].

Механизм лечебного действия ФХТ заключается в участии фотосенсибилизаторов, возбужденных длинноволновым ультрафиолетом, в различных биохимических реакциях. Это приводит к торможению клеточной пролиферации за счет временного подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка вследствие поражения ядерного аппарата. В ряде работ указывается также на нормализующий эффект УФО и топических бактерицидных препара-

тов, содержащих пиритион цинка, деготь, серу, висмут и др., на микробиоту кожи [4, 6, 16]. Однако влияния ПУВА-терапии на микрофлору кожи при Пс еще недостаточно изучено.

Все вышеизложенное определяет актуальность запланированного научного исследования.

Цель исследования – оценить влияние нарушенного микробиоценоза кожи на клиническое течение псориаза и определить корректирующую эффективность ПУВА-терапии и топических препаратов пиритиона цинка на исходно нарушенный состав микробиоты кожи при псориазе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 пациентов с бляшечной формой псориаза (Пс). Больные были разделены на 2 группы:

- основная группа – 20 пациентов;
- контрольная группа – 20 пациентов.

Пациенты наблюдались в госпитале МО им. Н.Н. Бурденко, СМ-клинике, Псориаз-центре (Москва), клинике «Личный доктор» – на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН.

Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 5,6$ года.

Для оценки тяжести кожного процесса использован стандартизованный метод оценки – определение индекса PASI (Psoriasis area and severity index) – интегрального индекса площади и тяжести псориатических поражений. Определение данного индекса проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза (МЗ РФ 2020).



Критериями включения пациентов в основную группу и группу контроля являются:

- наличие у пациента псориаза средне-тяжелого течения (PASI > 10);
- наличие положительного титра антител к стрептококковым антигенам;
- наличие у пациента бляшковидного псориаза;
- возраст больного от 20 до 67 лет;
- информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являются:

- наличие тяжелой соматической и психической патологии;
- наличие острых заболеваний и обострения хронических болезней;
- у женщин наличие беременности;
- ВИЧ-инфекция, гепатит В и С.

Оценка микробиоты у пациентов с псориазом с помощью хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

В настоящей работе впервые при псориазе применили современный метод диагностики оценки микробиоты – хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров. Исследования проводили в Институте аналитической токсикологии (Москва).

Данный метод основан на количественном определении стабильных мембранных маркеров 57 микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов, стероидов – непосредственно в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови у пациентов с псориазом [7].

Технология позволяет определять по уровню микробных маркеров концентрацию 57 микроорганизмов (10^5 клеток/грамм образца) в клиническом материале через три часа после его поступления в лабораторию [7, 8]. По содержанию маркеров далее с помощью математических методов производится пересчет и определяется их уровень, т.е. количество микробных клеток на грамм биоматериала.

По результатам проведенного исследования выдается заключение в виде таблицы.

Методы лечения

Больным основной группы и группы сравнения проводилась ПУВА-терапия. Пациентам основной группы также назначались препараты пиритиона цинка (крем, спрей).

Методика проведения общей ПУВА-терапии

В лечении наблюдаемых больных Пс использовался аппарат «Сибэст» «ПУВА-54» с фотосенсибилизатором «Аммифури» (1 таблетка на 20 кг веса пациента за 3 часа до процедуры), 3 процедуры в неделю. Порядок проведения процедур (через день): 1-я процедура – 60 сек; 2-я процедура – 120 сек; 3-я процедура – 180 сек; 4-я процедура – 360 сек. Далее следующие процедуры по 360 сек. каждая. На курс 15–20 процедур.

Методика топической терапии больных псориазом препаратами пиритиона цинка

Крем, спрей препаратов пиритиона цинка назначался пациентам с Пс ($n = 20$) 2 раза в день в течение 3–4 недель после окончания курсового лечения ПУВА-терапией с последующей оценкой состояния микробиоты кожи методом ХМСМ.

Оценка эффективности комплексной терапии больных Пс

Эффективность комплексной терапии больных Пс оценивалась клиническими и лабораторными исследованиями.

Физикально определялась степень выраженности клинических проявлений заболевания до лечения и по окончании курсовой терапии с последующим наблюдением в течение года.

Объективным показателем течения процесса у больного псориазом является индекс PASI – индекс тяжести поражения.

Лабораторные критерии эффективности комплексной терапии больных Пс – оценка динамики показателей хромато-масс-спектрометрического анализа биоты в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови у пациентов с псориазом и показателей провоспалительных цитокинов: ИЛ-1-beta, ИЛ-6.

Статистическая обработка результатов

Для количественных данных были рассчитаны средние значения и ошибка средней каждого показателя (микроорганизма), медиана, 5 и 95 перцентили (квартили), поскольку распределение данных не соответствовало нормальному. Использовали корреляционные матрицы коэффициентов парной линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Состояние микробиоценоза кожи при псориазе

Для оценки состояния микробиоценоза кожи у больных с псориазом обследовано 40 пациентов с использованием метода ХМСМ микробных маркеров. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Как следует из табл. 1, методом ХМСМ выявлены следующие наиболее значимые микроорганизмы на коже при псориазе:

- увеличение содержания 6 условно-патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$):
 - кокковой микрофлоры (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*),
 - микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*),
 - микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Prop. acnes*),
 - грибов рода *Candida*;
- повышение уровня эндотоксина ($p < 0,05$);
- нормальное содержание лактобактерий.



Таким образом, метод ХМСМ у обследованных пациентов с Пс до лечения позволил установить нарушение микробиоценоза кожи.

Таблица 1

Содержание наиболее значимых микроорганизмов на коже при псориазе по сравнению с группой здоровых лиц

№	Микроорганизмы	Пациенты до лечения		
		Медиана	25-процентиль	75-процентиль
	М-сигма			
1	<i>Streptococcus spp.</i> M* = 45–21	366	116	921
2	<i>Staphylococcus aureus</i> M = 30–12	196	149	251
3	<i>Clostridium perfringens</i> M = 84–34	331	179	553
4	<i>Clostridium propionicum</i> M = 94–41	905	462	2510
5	<i>Lactobacillus spp.</i> M = 659–270	678	506	843
6	<i>Propionibacterium acnes</i> M = 44–19	240	170	301
7	<i>Candida spp.</i> M = 520–241	799	599	1086
8	Эндотоксин M = 0,5–0,1	2,24	1,72	2,61

* В табл. 1 для пациентов с Пс представлены значения медианы и процентилей, т.к. «распределение показателей было ненормальным», в колонке «Микроорганизмы» представлены: M* – средние значения уровней микроорганизмов и сигмы в группе здоровых лиц.

Таким образом, на коже у пациентов с Пс обнаруживаются микроорганизмы, уровень которых достоверно повышен, что указывает на необходимость проведения коррекции нарушенной микробиоты.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, ПУВА-терапия при Пс привела у наблюдаемых пациентов как к регрессу патологического процесса, так и к существенным положительным изменениям микробиоты кожи:

— содержание 6 микроорганизмов, исходно повышенное ($p < 0,05$) до лечения, восстанавливается до нормативных значений;

— нормализуется уровень эндотоксина (исходно повышенный).

Таблица 2

Содержание значимых микроорганизмов на коже при псориазе после лечения ПУВА-терапией

№	Микроорганизмы M (ср. значение) – сигма	Пациенты до лечения			Пациенты после лечения		
		меди- ана	75-про- центиль	90-про- центиль	меди- ана	75-про- центиль	90-про- центиль
1	<i>Streptococcus spp.</i> M = 45–21	366	921	3030	0	100	156
2	<i>Staphylococcus aureus</i> M = 30–16	196	251	321	125	173	200
3	<i>Clostridium perfringens</i> M = 84–34	331	553	841	9	11	12
4	<i>Clostridium propionicum</i> M = 94–41	905	2510	4019	0	0	0
5	<i>Propionibacterium acnes</i> M = 44–19	240	301	360	0	4	10
6	<i>Candida spp.</i> M = 520–241	799	1086	1312	183	201	245
7	Эндотоксин M = 0,5–0,1	2,24	2,61	3,53	0,56	0,63	0,75

* Представлены микроорганизмы, уровень которых значительно уменьшился после ПУВА-терапии ($p < 0,05$). Указаны значения медианы и процентилей, т.к. распределение показателей имело «ненормальный характер».

Вместе с тем отмечается, что после ПУВА-терапии Пс, наряду с положительными результатами, формируются изменения микробиоты кожи с появлением трех условно-патогенных микроорганизмов с достоверным их увеличением ($p < 0,05$): *Strept. mutans* – в 2 раза; *Cl. histolyt.* – увеличение – в 16 раз; *Cl. ramosum* – в 2,7 раза, сопровождающееся снижением содержания лактобактерий до их полного отсутствия.

Таким образом, после ПУВА-терапии наряду с выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой отмечается, однако, некоторый побочный эффект в виде: активации ряда видов условно-патогенной флоры на коже (ранее не выявленных у пациентов с Пс). Это диктует необходимость дополнительной коррекции измененной микробиоты кожных покровов при Пс. С этой целью наблюдаемым пациентам с Пс ($n = 20$) назначались топические средства – крем, спрей пиритиона цинка 2 раза в день в течение 3–4 недель после окончания курсового лечения ПУВА-терапией с последующей оценкой состояния микробиоты кожи методом ХМСМ.

Как видно из табл. 3, установлена положительная динамика состояния микробиоза кожи у пациентов с псориазом на фоне топического применения препаратов цинка – снижение исходно повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов до нормальных показателей нормофлоры кожи у наблюдаемых больных Пс.



Таблица 3
Содержание значимых микроорганизмов на коже
при псориазе после лечения ПУВА-терапией
в сочетании со спреем «СкинКап»

№	Микроорганизмы	До лечения	После лечения Среднее значение +/- сигма
1.	<i>Strep. spp.</i>	366 +/- 921	0
2.	<i>Clostridium perfringens</i>	84 +/- 34	1
3.	<i>Clostridium propionicum</i>	94 +/- 41	0
4.	<i>Staph. aur.</i>	196 +/- 251	0
5.	<i>Prop. acnes</i>	240 +/- 301	0
6.	<i>Candida</i>	520 +/- 245	87 +/- 118

* Сигма – для ситостерола – 191, представлены достоверные различия показателей до и после лечения $p < 0,05$.

Оценка клинической эффективности комплексной терапии

Оценку клинической эффективности комплексной терапии проводили с помощью физикальных и лабораторных исследований. У больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия в сочетании с топическим применением пиритиона цинка) отмечалась выраженная положительная динамика: псориазные бляшки, ксероз и эритема полностью разрешились на фоне нормализации микробиоты кожи.

Анализ динамики индекса PASI позволил установить статистически достоверное уменьшение значения данного показателя в результате лечения в каждой из наблюдаемых групп больных Пс: у основной группы индекс PASI снизился более значительно – на 90,3 % с $35,3 \pm 36,5$

до $3,4 \pm 1,25$ с высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне стандартной терапии отмечалась также положительная динамика, но у них индекс PASI снизился лишь на 54,5 % с $37,4 \pm 2,9$ до $17,0 \pm 2,52$ ($p < 0,05$).

На фото 1 представлена иллюстрация положительной динамики кожного процесса у больных Пс основной группы ($n = 20$) на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + пиритион цинка), которая характеризовалась полным разрешением псориазных бляшек, эритемы и ксероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методом ХМСМ в соскобах с кожи при Пс обнаружен широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Streptoc. spp.*, *Peptostreptoc. anaerob.*, *Staphyloc. epider.*, а также нетипичные для кожи маркеры кишечной микрофлоры – *Enteroc.*, *Clostrid.*; увеличение суммарного содержания микроорганизмов; повышенный уровень эндотоксина.

ПУВА-терапия Пс, наряду с достижением выраженной положительной клинико-лабораторной динамики, имеет незначительный побочный эффект, приводящий к активации некоторых видов условно-патогенной флоры на коже (ранее не встречающейся у пациентов с Пс).

Поэтому во время и после ПУВА-терапии применение наружно препаратов, содержащих пиритион цинка, позволяет восстановить нормальный биоценоз кожи и обеспечить у наблюдаемых больных Пс полный регресс клинических проявлений и стойкую ремиссию заболевания.



А) до ПУВА-терапии



Б) после ПУВА-терапии

М., 65 лет

Фото 1. Иллюстрация динамики кожного процесса у больных Пс основной группы ($n = 20$) на фоне комплексной терапии по разработанной схеме в сочетании с ПУВА-терапией



Выводы

1. Выявление методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в коже у больных псориазом патогенной и условно-патогенной микрофлоры, воздействующей на «орган – мишень – кожу», свидетельствует о ее патогенетической значимости в формировании Пс.

2. Исследования доказали, что сочетание ПУВА-терапии с топическим применением кожных антисептиков, содержащих пиритион цинка, восстановило нормальный биоценоз кожи и обеспечило у наблюдаемых больных Пс полный регресс клинических проявлений и стойкую ремиссию заболевания.

Литература

1. Баткаев Э.А., Баткаева Н.В. Этиопатогенез псориазической болезни: современные представления // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 3. С. 96–98.
2. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 97. № 2. С. 64–70.
3. Маглаперидзе М.Г., Баткаев Э.А., Сепиашвили Р.И. и др. Оценка микробиоценоза в кишечнике методом хромато-масс-спектрометрии у больных псориазом // Аллергология и иммунология. 2022. Т. 23. № 2.
4. Мошин М.В., Ярвелов Б.Н. Интервал времени между нанесением раствора аммифурина и УФА облучением при локальной ПУВА-терапии псориаза // Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. М., 2001. Ч. 1. С. 106.
5. Псориаз: клинические рекомендации. МЗ РФ, 2020.
6. Олисова О.Ю., Богадельникова А.Г., Микрюков А.В. и др. УФБ-излучение узкого спектра 311 нм в лечении кожных заболеваний (обзор) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 38–42.
7. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии // Здравоохранение и медицинские технологии. 2007. № 5. С. 20–23.

8. Сикорская Т.А., Музыченко А.П., Качук М.В. Клинические особенности и диагностика стрептококк-ассоциированного псориаза // Медицинский журнал. 2018. № 2. С. 90–95.

9. Сикорская Т.А., Лукьянов А.М. Оптимизация лекарственной терапии вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза // Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 44. № 2. С. 32–37.

10. Чеботарев В.В., Асхаков М.С. Дерматовенерология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 680 с.

11. Allen H.B., Jadeja S., Allawh R.M. et al. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis // Ear Nose Throat J. 2018. Vol. 97. Pp. 79–82.

12. Dupire G., Droitcourt C., Hughes C. et al. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis // Cochrane Database Syst Rev. 2019. No. 3. CD011571.

13. Ferran M., Galván A.B., Rincón C. et al. Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis // J Invest Dermatol. 2013. Vol. 133. Pp. 999–1007.

14. Haapasalo K., Koskinen L.L.E., Suvilehto J. et al. The Psoriasis Risk Allele HLA-C*06:02 Shows Evidence of Association with Chronic or Recurrent Streptococcal Tonsillitis // Infect Immun. 2018. Vol. 86. Pp. e00304–18.

15. Kaushik S., Lebwohl M. Psoriasis: Which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections // JAAD. 2019. Vol. 80. Pp. 43–53.

16. Langan E.A., Griffiths C.E.M., Solbach W. et al. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? // Br J Dermatol. 2018. Vol. 178. Pp. 1020–07.

17. Roche H. et al. Efficacy and Survival of Biologic Agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department // Journal of Dermatological Treatment. 2019. Pp. 1–5.



Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе

М.Г. Маглаперидзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориаз (Пс) является самым распространенным заболеванием кожи, им болеет от 3 до 7 % человеческой популяции. В настоящее время Пс рассматривается как генетически детерминированное иммунопатологическое заболевание. Природа факторов, запускающих иммунные реакции, по-прежнему неясна [1, 2]. При псориазе возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладанием в нем условно-патогенной флоры, преимущественно стрепто-стафилококковой, выступающей, по-видимому, как суперантиген, вместе с тем применяемые методы идентификации данных микроорганизмов недостаточно эффективны [3, 8].

Цель исследования – оценка значимости бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, ANCA и хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров для подтверждения значимости стрепто-стафилококков в патогенезе псориаза.

Материалы и методы. Исследование включало 25 пациентов с бляшечной формой псориаза. У всех пациентов в анамнезе были сведения о наличии тонзилло-фарингита в период дебюта псориаза.

Лабораторные исследования включали: анализ крови на определение уровня антистрептолизина О (АСЛО); бактериологический посев из зева для видовой идентификации возбудителей с определением чувствительности к антибиотикам; оценку микробиоты кожи, горла методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

Результаты. У 28 % больных ($n = 7$) обнаружено незначительное повышение уровня АСЛО (из более 200 проб), у 28,5 % ($n = 8$) был высеян *Strep. viridans* или *Strep. aureus* в 4–5-й степени. В 100 % случаев у больных концентрация ANCA была отрицательна. Метод ХМСМ позволил выявить нарушение микробиоценоза на коже и слизистой горла, характеризующееся обсеменением кокковой микрофлорой (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*) и др.

Выводы. Установлена невысокая значимость бактериологического метода, а также определения в крови уровня антистрептолизина О (АСЛО) для оценки возможной патогенетической роли стрептококков при псориазе. Метод ХМСМ показал высокую чувствительность по выявлению у больных Пс нарушенного микробиоценоза на коже и слизистой горла, характеризующегося обсеменением кокковой микрофлорой (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*) и микробами из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*). Полученные данные позволяют назначать при Пс адекватную терапию.

Ключевые слова: псориаз, микробные триггеры, идентификация микрофлоры.

ABSTRACT

Methods of identification of streptococcal infection in psoriasis

M.G. Maglaperidze

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Psoriasis (Ps) is the most common skin disease, it affects from 3 to 7 % of the human population. Currently, Ps is considered as a genetically determined immunopathological disease. The nature of the factors triggering immune reactions is still unclear [1, 2]. In psoriasis, there is a violation of the microbial landscape of the skin with the predominance of conditionally pathogenic flora, mainly strepto-staphylococcal, acting, apparently, as superantigens, at the same time, the methods used to identify these microorganisms are not sufficiently effective [3, 4].

The purpose of the study: evaluation of the significance of the bacteriological method-inoculation from the throat, the level of ASLO, ANSA and chromatography-mass spectrometry of microbial markers to confirm the significance of strepto-staphylococci in the pathogenesis of psoriasis.

Materials and methods. The study included 25 patients with plaque psoriasis. All patients had a history of tonsillopharyngitis during the onset of psoriasis. Laboratory tests included: blood test to determine the level of antistreptolysin O (ASLO); bacteriological seeding from the throat for species identification of pathogens with determination of sensitivity to antibiotics; assessment of the microbiota of the skin, throat, by chromatography-mass spectrometry of microbial markers (HCM).

Results. In 28 % of patients ($n = 7$), a slight increase in the level of ASLO was detected (from more than 200 samples), *Strep* was seeded in 28.5 % ($n = 8$). *Viridans* or *Strep. aureus* in 10 to the 4th-5th degree. In 100 % of cases in patients, the ANCA



concentration was negative The HCM method revealed a violation of microbiocenosis on the skin and mucous membrane of the throat, characterized by contamination with coccoid microflora (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*), etc.

Conclusions. The low significance of the bacteriological method was established, as well as the determination of the level of antistreptolysin O (ASLO) in the blood to assess the possible pathogenetic role of streptococci in psoriasis. The HCM method showed high sensitivity to the appearance of disturbed microbiocenosis on the skin and mucous membrane of the throat in patients with Ps, characterized by contamination with coccoid microflora (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*) and microbes from the clostridium group (intestinal microflora: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion*). The data obtained makes it possible to prescribe adequate therapy for Ps.

Keywords: psoriasis, microbial triggers, identification of microflora.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (Пс) является самым распространенным заболеванием кожи, им болеет от 3 до 7 % человеческой популяции. В настоящее время Пс рассматривается как генетически детерминированное иммунопатологическое заболевание, характеризующееся пожизненным рецидивирующим течением, сопровождающимся эритематозными и сквамозными поражениями кожи, вызванными гиперпролиферацией эпидермальных клеток и нарушением дифференцировки кератиноцитов [6, 7].

Несмотря на большое количество исследований по изучению псориаза, причина заболевания остается до конца невыясненной. Дебют заболевания у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу могут провоцировать различные эндогенные или экзогенные факторы. Вместе с тем природа данных триггеров, запускающих патологический процесс путем активации Т-лимфоцитов при псориазе, по-прежнему недостаточно изучена [5]. Нередко Пс формируется после перенесенного инфекционного процесса. Известно, что при Пс имеются признаки стрептококкового поражения кожи и частое сочетание хронического тонзиллита и Пс [17, 18]. При псориазе возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладанием в нем условно-патогенной флоры, преимущественно стрепто-стафилококковой, выступающей, по-видимому, как суперантиген [3, 4]. Многие авторы выделяют даже микроб-ассоциированную форму Пс, при которой основной причиной заболевания является β -гемолитический стрептококк [10, 11, 12, 16]. В связи этим, основываясь на сообщениях о повышенных титрах антистрептолизина О и/или положительных результатах посева из ротоглотки на стрептококки группы А, высказывается мнение о патогенетической роли стрептококков в генезе псориаза [6, 10, 13, 14, 15]. Вышеизложенное свидетельствует о важности оценки эффективности лабораторных методов по выявлению бактериальных агентов у больных Пс для последующей разработки, с учетом полученных данных, адекватной терапии.

Цель исследования – оценка значимости бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, ANCA и хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров для подтверждения значимости стрепто-стафилококков в патогенезе псориаза.

Задачи

1. Определить значимость бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, ANCA для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.

2. Оценить информативность метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров для подтверждения значимости стрепто-стафилококков в патогенезе псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало 25 пациентов с бляшечной формой псориаза. У всех пациентов в анамнезе были сведения о наличии тонзилло-фарингита в период дебюта псориаза. На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки.

Критериями включения пациентов в основную группу и группу контроля являются:

- наличие у пациента псориаза средне-тяжелого течения (PASI > 10);
- наличие положительного титра антител к стрептококковым антигенам;
- наличие у пациента бляшечного псориаза;
- возраст больного от 20 до 67 лет;
- информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являются:

- наличие тяжелой соматической и психической патологии;
- наличие острых заболеваний и обострения хронических болезней;
- у женщин наличие беременности;
- ВИЧ-инфекция, гепатит В и С.

У всех пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня АСЛО и антинуклеарных антител (ANCA) и оценка микробиоты кожи, горла методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

Оценка микробиоты у пациентов с псориазом с помощью хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

В настоящей работе впервые при псориазе применили современный метод диагностики оценки микробиоты – хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров (ХМСМ), исследования проводили в Институте аналитической токсикологии (Москва). Данный метод основан на количественном определении стабильных мембранных маркеров 57 микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов, стероидов – непосредственно в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла.



Технология позволяет определять по уровню микробных маркеров концентрацию 57 микроорганизмов (10^5 клеток/грамм образца) в клиническом материале через три часа после его поступления в лабораторию [8, 9]. По содержанию маркеров далее с помощью математических методов производится пересчет и определяется их уровень, т.е. количество микробных клеток на грамм биоматериала. По результатам проведенного исследования выдается заключение (отчет) в виде таблицы, включающей следующие показатели:

- 1) общее содержание микроорганизмов;
- 2) наличие (или отсутствие) каждого из 57 микроорганизмов, их концентрация;
- 3) уровень эндотоксина, выделяемого микроорганизмами;
- 4) содержание в образце плазмалогена – полезного метаболита, выделяемого микроорганизмами.

Проводится сравнение показателя у пациента с нормативными значениями:

повышение значения показателя более чем в 2 раза, по сравнению с нормой считается значимым отклонением от нормы:

- количества микроорганизма,
- суммарного уровня эндотоксина,
- содержания полезного метаболита микроорганизмов – плазмалогена.

Метод имеет разрешение для диагностического использования с 2010 года (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития),

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной задачей научно-исследовательской работы являлось изучение роли стрептококковой инфекции в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле).

Работа выполнялась последовательно в 2 этапа.

Вначале определяли значимость бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, ANCA для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза. Исследование включало 25 пациентов с бляшечной формой псориаза. У всех пациентов в анамнезе были сведения о наличии тонзилло-фарингита в период дебюта псориаза. На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки. У всех пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня АСЛО и антинуклеарных антител (ANCA).

На следующем этапе исследований оценивали особенности микробиоценоза кожи в норме (у здоровых лиц) и у пациентов с псориазом методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

На I этапе исследование включало 25 пациентов из основной группы. У всех пациентов наблюдалась бляшечная форма псориаза.

В анамнезе у обследуемых пациентов были сведения о наличии тонзилло-фарингита в период дебюта псориаза.

На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки.

У пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня антистрептолизина О (АСЛО) и антинуклеарных антител (ANCA).

Как видно из табл. 1, у 28 % больных ($n = 7$) обнаружено незначительное повышение уровня АСЛО (из более 200 проб), у 28,5 % ($n = 8$) был высеян *Strep. viridans* или *Strep. aureus* в 4–5-й степени.

В 100 % случаев у больных концентрация ANCA была отрицательна.

Таблица 1

Оценка результатов обследования больных Пс методами АСЛО, ANCA, бактериологическим посевом ($n = 25$)

Методы исследования	Положительные результаты, %	Отрицательные результаты, %
АСЛО	28	72
ANCA	0	100
Бак. посев из зева	28,5	71,5
Экспресс-диагностика	0	100

Таким образом, диагностическая значимость бактериологического исследования (посев) мазков со слизистой из зева на микрофлору, а также таких показателей, как АСЛО, ANCA, по выявлению при Пс обсемененности *Strep. viridans* или *Staph. aureus* невысока.

С другой стороны, по данным литературы *Strep. ruogenes* связывают с активацией Th17 клеток и связанными с кожей циркулирующими эффекторными клетками CLA1T, которые оказывают значительное влияние на кератиноциты и участвуют в псориазическом поражении кожи.

Также, по данным ряда проведенных исследований [17], роль стрептококкового антигена рассматривается как важный фактор в формировании дебюта псориаза и его рецидивирующего течения в будущем. Это побудило нас к дальнейшим исследованиям с целью определения значимости роли *Strep. ruogenes* и другой условно-патогенной бактериальной флоры в патогенезе Пс. Их идентификация проводилась с использованием более чувствительного метода – хромато-масс-спектрометрического анализа микробных маркеров (ХМСМ).

Результаты исследования мазков из горла методом ХМСМ у 25 пациентов с псориазом представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, обнаружены:

- 1) достоверное повышение уровня трех видов кокковой флоры – *Streptoc. spp.*, *Staphyloc. aureus*, *Staphyloc. epider.*;
- 2) достоверное повышение уровня анаэробного стрептококка – *Peptostreptoc. anaerob.*;
- 3) достоверное повышение содержания 7 микробных маркеров кишечной флоры – *Enteroc.*, *Blautia coccoides*, *Clostrid. spp.*, *Clostr. difficile*, *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*, *Campilobacter*;
- 4) достоверное увеличение содержания микробных маркеров грамм-отрицательной бактерии – *Kingella*;



5) тенденция к увеличению уровня грибковых маркеров (грибы рода *Candida*);

6) снижение в 8 раз уровня полезного микробного метаболита – плазмалогена ($p < 0,05$);

7) повышение в 3 раза уровня микробного эндотоксина ($p < 0,05$);

8) сохранение нормального уровня бифидо- и лактобактерий, что является положительным признаком – сохраняются «резервы» полезной микрофлоры в горле.

Таблица 2

Наиболее значимые микроорганизмы в мазках из горла у 25 пациентов с псориазом – до лечения

Микроорганизмы	Здоровые лица. М ± сигма. 105 клеток на 1 грамм образца	Пациенты с Пс до лечения. М ± сигма
* <i>Streptococcus spp.</i>	45 ± 23	699 ± 102
* <i>Staphylococcus aureus</i>	30 ± 16	203 ± 63
<i>Staphyl. epiderm.</i>	0	32 ± 13
<i>Peptostreptoc. anaerob.</i>	378 ± 192	817 ± 301
<i>Clostridium spp.</i>	350 ± 185	1046 ± 300
<i>Cl. perfringens</i>	84 ± 45	522 ± 145
<i>Clostr. propionic.</i>	94 ± 49	341 ± 73
<i>Clostr. diffic.</i>	0	6 ± 1,8
<i>Blaud.coccoides</i>	0	115 ± 34,5
<i>Enterococ. spp.</i>	0	54 ± 35
<i>Campilobacter muc.</i>	0	10 ± 3
<i>Kingella spp.</i>	0	?
** <i>Lactobacillus spp.</i>	659 ± 331	?
** <i>Bifidobacterium spp.</i>	225 ± 115	?
* <i>Candida spp.</i>	520 ± 268	?
Плазмалоген	50 ± 26 мкг/мл	6,2 ± 3,1
Эндотоксин	0,5 ± 0,27 наномоль/мл	1,5 ± 0,7

Примечание: достоверные различия $p < 0,05$; М – среднее значение ± сигма; * – тенденция к повышению ($p > 0,05$); ** – нет отличий от нормы

Таким образом, полученные результаты указывают:

- на выраженное нарушение микробиоценоза слизистой горла у больных с псориазом;
- на наличие дополнительного фактора патогенеза при псориазе в виде нарушения микробиоценоза в горле;
- на необходимость коррекции выявленных нарушений.

Особенности микробиоценоза кожи при псориазе

Использование метода ХМСМ микробных маркеров для оценки микробиоценоза кожи при псориазе (Пс) позволяет оценивать содержание 57 микроорганизмов, среди них – патогенные, условно-патогенные микроорганизмы, грибы, вирусы группы герпеса, нормофлора – бифидо- и лактобактерии.

Для оценки микробиоценоза кожи у больных с псориазом обследовано 25 пациентов до лечения (табл. 3).

Таблица 3

Содержание наиболее значимых микроорганизмов на коже при псориазе (n = 60) по сравнению группой здоровых лиц (n = 20)

№	Микроорганизмы, М – сигма	Пациенты до лечения		
		Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
1	<i>Streptococcus spp.</i> М* = 45–21	366	116	921
2	<i>Staphylococcus aureus</i> М = 30–2	196	149	251
3	<i>Clostridium perfringens</i> М = 84–34	331	179	553
4	<i>Clostridium propionicum</i> М = 94–41	905	462	2510
5	<i>Lactobacillus spp.</i> М = 659–270	678	506	843
6	<i>Propionibacterium acnes.</i> М = 44–9	240	170	301
7	<i>Candida spp.</i> М = 520–241	799	599	1086
8	Эндотоксин М = 0,5–0,1	2,24	1,72	2,61

М* – средние значения уровней микроорганизмов и сигмы в группе здоровых лиц.

В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Как следует из табл. 3, методом ХМСМ выявлены следующие наиболее значимые микроорганизмы на коже при псориазе:

1) увеличение содержания 6 условно-патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$):

- кокковой микрофлоры (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*),
- микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*),
- микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Prop. acnes*),
- грибов рода *Candida*;

2) повышение уровня эндотоксина ($p < 0,05$);

3) нормальное содержание лактобактерий.

Таким образом, метод ХМСМ у обследованных пациентов с Пс до лечения позволил установить нарушение микробиоценоза кожи.



В очагах псориазических бляшек на коже выявляется высокое содержание:

1) тех же микроорганизмов, которые обнаруживаются в горле пациентов с Пс: *Strep. spp.*, *Staphyl. aureus*, *Staph. epider.*, *Cl. perf.*, *Cl. prop.*, *Candida*;

2) эндотоксина;

3) а также тех же микроорганизмов кишечной группы: *Cl. spp.*, *Staph. epider.*, *Prop. acnes* (ув. у 38 % пациентов).

У обследованных пациентов с Пс установлена прямая корреляция ($p = 0,5$) между повышением уровня:

— кокковой микрофлоры в горле (*Streptoc. spp.*, *Staphyloc. aureus*) и увеличением содержания тех же микроорганизмов на коже;

— клостридиальной флоры в горле (*Clostr. perf.*, *Clostr. propionicum*) и увеличением содержания тех же микроорганизмов в соскобах кожи.

Таким образом, на коже у пациентов с Пс обнаруживаются микроорганизмы, уровень которых достоверно повышен также на слизистой горла, что, по-видимому, указывает на участие их в патогенезе псориаза. Это обосновывает необходимость наряду с «базисной терапией» проводить при Пс санацию носоглотки и коррекцию нарушенного микробиоценоза кожи.

Выводы

1. Установлена невысокая значимость бактериологического метода, а также определения в крови уровня антистрептолизина О (АСЛО) для оценки возможной патогенетической роли стрептококков при псориазе.

2. Метод ХМСМ показал высокую чувствительность по выявлению у больных Пс нарушения микробиоценоза на коже и слизистой горла, характеризующегося обсеменением кокковой микрофлорой (*Streptococ. spp.*, *Staphyl. aureus*) и микробами из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*). Полученные данные позволяют назначить при Пс адекватную терапию.

Литература

1. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: издательство Панфилова; БИНОМ, 2014. С. 221.
2. Арнаутова М.С. Протективный эффект силимара у больных рефрактерной формой псориаза при лечении метотрексатом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. Т. 8. №. 3. С. 10–14.
3. Асхаков М.С. Генетический фактор в развитии дерматозов // Вестник молодого ученого. 2013. Т. 4. № 2. С. 59–60.
4. Баткаев Э.А. Рефлексотерапия в дерматовенерологии. РМАПО, 2003. С. 40.
5. Баткаев Э.А., Баткаева Н.В. Этиопатогенез псориазической болезни: современные представления // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 3. С. 96–98.
6. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т. 95. № 4. С. 8–23.
7. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение // Consilium medicum. 2010. № 5. С. 3–8.
8. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическими и хромато-масс-спектрометрическими методами // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 4. С. 59–67.

9. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ: автореф. дис., 1995.

10. Сикорская Т.А. Клинические особенности и диагностика стрептококк-ассоциированного псориаза // Медицинский журнал. 2018. № 2. С. 90–95.

11. Сикорская Т.А., Лукьянов А.М. Оптимизация лекарственной терапии вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза // Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 44. № 2. С. 32–37.

12. Симачева Е.А. Пустулезный псориаз Цумбуша // Молодежь XXI века: шаг в будущее: материалы XIX региональной научно-практической конференции: в 3 томах. 2018. С. 320–321.

13. Caca-Biljanovska N.G., V'Lckova-Laskoska M.T. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study // Croat Med J. 2002. Vol. 43. Pp. 707–712.

14. Ferran M., Galván A.B., Rincón C. et al. Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis // J Invest Dermatol. 2013. Vol. 133. Pp. 999–1007.

15. Gudjonsson J.E., Thorarinsson A.M., Sigurgeirsson B. et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study // Br J Dermatol. 2003. Vol. 149. P. 530–534.

16. Nikiforenko L.A., Ulashchik V.S. Vacuum darsonvalization and devices for its performance // Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2011. No. 4. Pp. 50–5. PMID: 21988033.

17. Ruiz-Romeu E., Ferran M., Sagristà M. et al. Streptococcus pyogenes-induced cutaneous lymphocyte antigen-positive T cell-dependent epidermal cell activation triggers TH17 responses in patients with guttate psoriasis // J Allergy Clin Immunol. 2016. Vol. 138. Pp. 491–499.

18. Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H. et al. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells // Clin Exp Immunol. 2013. Vol. 174. Pp. 139–51.



Изучение нейросифилиса в России (первая половина XX в.)

Л.В. Белова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – проанализировать малоизвестные вопросы нейросифилиса в России в первой половине XX в.

Материалы и методы: изучение научных трудов и докладов, изданий периодической печати, воспоминаний современников.

Обсуждение. Восполнен пробел в историко-медицинской литературе. Показаны актуальность и крайняя важность исследований в связи с широким распространением прогрессивного паралича и спинной сухотки в первой половине XX в. Проведен анализ научных разработок российских психиатров, невропатологов, венерологов, патологоанатомов в области нейросифилиса, освещены поиски этиологии прогрессивного паралича и спинной сухотки, их лечения.

Выводы. Научно-педагогическая и лечебная деятельность, упорный, продуктивный труд русских ученых в первой половине XX в. по изучению нейросифилиса заслуживают высокой оценки, являются достоянием российской медицины, непреходящей ценностью для следующих поколений.

Ключевые слова: А.С. Розенблюм, В.Н. Муратов, П.И. Ковалевский, Н.В. Краинский, В.М. Бехтерев, В.К. Рот, Л.О. Даршкевич, Н.М. Попов, М.Н. Попов, П.Б. Ганнушкин, В.И. Теребинский, М.С. Маргулис, П.И. Эмдин, Г.В. Робустов, Р.Я. Малыкин.

ABSTRACT

The study of neurosyphilis in Russia (the first half of the twentieth century)

L.V. Belova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The purpose of the study: to analyze little-known issues of neurosyphilis in Russia in the first half of the twentieth century.

Materials and methods. The study of scientific works and reports, periodicals, memoirs of contemporaries.

Discussion. The gap in the historical and medical literature has been filled. The relevance and extreme importance of research in connection with the widespread spread of progressive paralysis and spinal dryness in the first half of the twentieth century are shown. The analysis of scientific developments of Russian psychiatrists, neuropathologists, venereologists, pathologists in the field of neurosyphilis is carried out, the search for the etiology of progressive paralysis and spinal dryness, their treatment is highlighted.

Conclusions. Scientific, pedagogical and therapeutic activities, persistent, productive work of Russian scientists in the first half of the twentieth century on the study of neurosyphilis deserve high praise, are the heritage of Russian medicine, an enduring value for future generations.

Keywords: A.S. Rosenblum, V.N. Muratov, P.I. Kovalevsky, N.V. Krainsky, V.M. Bekhterev, V.K. Roth, L.O. Darshkevich, N.M. Popov, M.N. Popov, P.B. Gannushkin, V.I. Terebinsky, M.S. Margulis, P.I. Emdin, G.V. Robustov, R. Ya. Malykin.

Распространение сифилиса, в частности прогрессивного паралича и спинной сухотки, в первой половине XX века в России было крайне широким. Так, в русской армии (по данным 1907 г.) сифилисом болели 20 % личного состава. В 30-х гг. XX в. больные нейросифилисом составляли 10 % от всех неврологических больных.

В 1900 году Иваном Филипповичем Толочниковым была защищена докторская диссертация «О патолого-анатомических изменениях ядер черепных нервов и относящихся к ним нервных волокон мозгового ствола при нарастающем параличном слабоумии».

Прожил короткую жизнь, умер от туберкулеза в возрасте 44 лет, д.м. (1893), приват-доцент клиники проф.

П.И. Ковалевского, позже проф. (1895), зав. (1895–1908) кафедрой систематического и клинического изучения душевных и нервных болезней Императорского Томского университета, однофамилец проф. Н.М. Попова Михаил Николаевич Попов (1864–1908), автор статей по нейросифилису. Строил большие планы на будущее, но непредсказуемо тасуется колода жизни, и все в этой жизни скоротечно.

Крупный невропатолог и психиатр, приват-доцент (1894–1904) клиники проф. А.Я. Кожевникова, проф. (1910–1911) ИТомскУ, проф. (1911–1916) Императорского Московского университета (ИМУ), д.м. (1893) Владимир Александрович Муратов (1865–1916) продолжил



исследования по нейросифилису. Им были опубликованы работы: «Нозологическое доказательство причинной зависимости общего нарастающего паралича помешанных от сифилиса» (1901), «Современное состояние вопроса о страданиях центральной нервной системы после острых заразных болезней» (1901) [5]. Преждевременно ушел из жизни в 51 год.



Профессор В.А. Муратов (1867–1916)

Видный невропатолог и психиатр, проф. Петр Алексеевич Преображенский (1864–1913) родился в семье бедного ремесленника, с детства прошел суровую школу нужды, слыл врачом-бессребреником. Прожил насыщенную, но недолгую жизнь, умер в 49 лет.

Был зав. (1893–1910) неврологической клиникой Старо-Екатерининской больницы, зав. (1911–1913) кафедрой психиатрии Императорского Варшавского университета, известен работами по нейросифилису. Его труд о значении сифилиса в этиологии прогрессивного паралича и спинной сухотки вышел в 1905 году [7, 13].

В монографии «Сифилис центральной нервной системы» (1902) В.М. Бехтерев на основе клинических и патогистологических данных представил многообразные сифилитические поражения головного мозга, впервые описал множественный сифилитический энцефаломиелит и сифилитический рассеянный склероз. В.М. Бехтерев показал, что, в отличие от бляшек рассеянного склероза, в сифилитических имеют место специфические воспалительные процессы в сосудах и оболочках. До 1930-х гг. эта монография оставалась непревзойденной. Работа В.М. Бехтерева «Об изменениях мышечной чувствительности при спинной сухотке и других патологических состояниях» вышла в 1904 году [1].

Были изданы труды П.И. Ковалевского «Прогрессивный паралич помешанных» (1901, 2-е изд.), Н.М. Попова «Шесть лекций о прогрессивном параличе помешанных» (1913, 2-е изд.) [6], руководство П.И. Ковалевского «Душевные болезни. Курс психиатрии для врачей и юристов» (1905) с материалами по нейросифилису.

Эту тему также разрабатывал проф. Владимир Карлович Рот (1848–1916). Его отец, швед по происхождению, был аптекарем в Орле, мать, полунемка-полурусская – преподавателем. Выпускник (1871) медфака ИМУ В.К. Рот работал в лабораториях проф. А.И. Бабухина и проф. И.Ф. Клейна, клинике нервных болезней проф. А.Я. Кожевникова.

После смерти проф. А.Я. Кожевникова первый ведущий редактор «Журнала невропатологии и психиатрии» им. С.С. Корсакова (1901), проф. В.К. Рот был утвержден директором (1903–1911) клиники нервных и душевных болезней, избран председателем Московского общества невропатологов и психиатров.

По воспоминаниям сослуживцев, отличительными чертами проф. В.К. Рота были исключительная память, скромность, доходящая до застенчивости, кристальная чистота, почти детская доверчивость. Проф. В.К. Рот не был красноречивым, его лекции не блистали по форме, но были очень содержательными и поучительными. Был неразговорчивым, часто давал односложные ответы, но сделанное им вскользь замечание являлось открытием.

Неподражаемый лечащий врач, проф. В.К. Рот принимал до 10 человек в день. Начав прием в 6–7 часов вечера, заканчивал его не раньше полуночи, а иногда и позже. Основывал свою психотерапию на душевной ласке, сочувствии и внимании.

Получив по завещанию от одной из пациенток огромную по тем временам сумму в 30 тысяч рублей, проф. В.К. Рот потратил их на организацию неврологического института им. А.Я. Кожевникова. Незадолго до смерти от инсульта передал проф. В.А. Муратову в личное распоряжение свой микроскоп и 1 000 рублей на приобретение инструментов в экспериментальную лабораторию института, открытого позже благодаря, в частности, усилиям проф. В.А. Муратова.

В брошюре «Современные методы лечебного применения сернистой воды» (1907) А.А. Лозинский указал сухотку спинного мозга в показаниях к лечению серными водами. Выпускник (1893) ИВМА Александр Александрович Лозинский, дворянского происхождения, во время лечебных сезонов 1901–1903 гг. был врачом Кисловодской группы Кавказских минеральных вод, директором (1904) минеральных вод Кемери.

В докторской диссертации «Город Пятигорск в медико-топографическом отношении» (1910) А.Г. Передельский отметил, что на летний сезон в Пятигорск съезжается громадное количество больных сифилисом со всей России. Автор отметил высокую заболеваемость сифилисом среди населения, среди военных гарнизона, проституток трех домов терпимости и одиночек.

В 1910 г. была защищена докторская диссертация Б.А. Виноградова «Распространение прогрессивного паралича в России по данным медицинской статистики» [2]. Вопрос о сифилитической природе заболевания оставался спорным до того, как японский микробиолог Н. Noguchi выделил в 1913 году бледную трепонему из коры головного мозга больных прогрессивным параличом и спинальных тканей больных спинной сухоткой.



В объемистой монографии Л.А. Тарасевича «Общая патология» (1910) в главе «Патология нервной системы» рассмотрены вопросы прогрессивного паралича.

Первым заведующим (1903–1920) кафедрой систематического и клинического изучения нервных и душевных болезней медфака (1900) Императорского Новороссийского университета (Одесса) стал ординарный профессор Николай Михайлович Попов (1854–1939) из Казани, позже он был избран деканом медфака. После его многократных ходатайств был разрешен (1907) прием женщин на медфак. В течение многих лет не прерывал связи с Казанским университетом, оставаясь наряду с акад. В.М. Бехтеревым иногородним редактором журнала «Неврологический вестник».

После вынужденного переезда в Болгарию, руководя (1922–1936) кафедрой психиатрии на медицинском факультете в Софии, проф. Н.М. Попов заложил основы болгарской клинической психиатрии, явился основоположником научной школы болгарских психиатров. В 1923 году публиковал работы по прогрессивному параличу помешанных. Проф. Н.М. Попов (1854–1939) похоронен на 94-м участке Центрального софийского кладбища, могила утеряна.

Крупнейший, плодотворный, незаурядный ученый, основатель и издатель ряда журналов, проф. Павел Иванович Ковалевский (1850–1931) происходил из рода Ковалевских, давших миру много ученых и деятелей с мировыми именами. Был ведущим психиатром своего времени, его называли «отцом русской психиатрии», автор свыше 300 научных трудов, в том числе первого отечественного руководства по психиатрии.

Ценными являются работы по сифилису нервной системы, о сифилитическом происхождении прогрессивного паралича и табеса, что проф. П.И. Ковалевский усиленно доказывал еще в то время, когда многие это отвергали, о значении сифилиса для возникновения эпилепсии, о неврастении при сифилисе.

Выпускник (1874) Императорского Харьковского университета, проф. П.И. Ковалевский работал в Императорских Харьковском (был деканом), Варшавском (ректором), Казанском, С.-Петербургском университетах. Научные исследования совмещал с практической работой сверхштатного ординатора отделения душевнобольных Харьковской земской больницы («Сабуровой дачи»).

Старший врач (1921–1924) психиатрического и нервного отделения Николаевского госпиталя в Петрограде проф. П.И. Ковалевский одним из первых поставил В.И. Ленину диагноз «прогрессирующий паралич», что стало переломным в его судьбе. Чуть не погиб в результате преследований со стороны советских властей, но ему все же удалось выехать (1924) из СССР, жил в эмиграции в Бельгии. Диагноз сифилис мозга В.И. Ленину поставил акад. В.М. Бехтерев.

Рубежным в отношениях советской власти с интеллигенцией явился 1922 год. Были насильственно высланы свыше 160 видных ученых, философов, врачей, писателей, художников, члены их семей (на так называемом «Философском пароходе», поездами).

Многие вынуждены были покинуть Родину сами. Так, в Королевство Сербов, Хорватов и Словенцев (с 1929 г. –

Королевство Югославия), один из центров российской эмиграции, выехал выпускник (1903) ИВМА, зав. (1917–1919) кафедрой кожных и венерических болезней Киевского университета, проф. Владимир Ипполитович Терebinский (1878–1950).

Вместе с отступающей белой армией проф. В.И. Терebinский отправился в 1919 г. на юг и эмигрировал на Балканы. В течение первой половины 1920-х гг. жил в Королевстве Сербов, Хорватов и Словенцев, преподавал в Белградском университете, со второй половины 1920-х гг. проживал в Париже.

В 1924 году вышла работа проф. В.И. Терebinского «О причинах смерти В.И. Ленина по данным протокола вскрытия (Lues cerebri)», в которой высказано и обосновано мнение, что у В.И. Ленина был сифилис мозга. Позже была издана монография «Сифилис и борьба с ним».

Самым большим долгом своей жизни выпускник (1882) ИМУ, первый главный редактор «Казанского медицинского журнала», проф. Ливерий Осипович Даршкевич (1858–1925) считал создание оригинального трехтомного руководства «Курс нервных болезней» (Казань, 1904–1917), что явилось завещанием его учителя проф. А.Я. Кожевникова. На это проф. Л.О. Даршкевичу понадобилось более 15 лет.

В 1917 г. был избран ординарным профессором кафедры клинического и систематического учения о нервных болезнях I ИМУ и директором клиники Ново-Екатерининской больницы, в которой начинал свою педагогическую деятельность, директором (до 1923 г.) Женской медицинской школы.

Одним из первых проф. Л.О. Даршкевич указал на сифилитическую природу спинной сухотки. Являлся автором более 60 научных работ, многие его интересные исследования и наблюдения остались неопубликованными. Прославил русскую неврологию далеко за пределами России, похоронен на Новодевичьем кладбище.

Удостоенное золотой медали ИХарькУ сочинение по исследованию времени психофизиологической реакции на раздражители у здоровых и больных, в том числе сифилисом нервной системы (Харьков, 1893), принадлежит Николаю Васильевичу Краинскому (1869–1951).

Известный профессор-психиатр пережил в XX в. много перемен и невзгод. Был энциклопедически образован, в совершенстве знал четыре иностранных языка, играл на виолончели, обладал даром оратора, помогал душевнобольным материально.

В работе 1925 года «Сухотка спинного мозга» сборника «Вегетативная нервная система и ее патология» (под редакцией проф. А.И. Абрикосова) В.Н. Терновский и Б.Н. Могильницкий указали на наличие при сухотке спинного мозга дегенеративно-атрофических процессов в отделах преимущественно периферического вегетативного аппарата с разнообразной локализацией. В брошюре «Современная терапия прогрессивного паралича» (1925) Е.К. Краснушкин привел и схему лечения прививками малярии.

Прозектором Старо-Екатерининской больницы им. проф. А.И. Бабухина (МОНИКИ) был приват-доцент, а позже проф., зав. кафедрой (1931–1942) патологической анатомии ЦИУВ, крупный ученый Владимир Тимо-



феевич Талалаев (1886–1947), автор труда «Патологическая анатомия сифилиса центральной нервной системы» (1927) [10].

Были изданы работы П.А. Преображенского «О сифилитических параплегиях с диссоциированными расстройствами чувствительности» (1904); В.П. Доброхотова (1905), Н.М. Ермакова (1907) о табесе у детей; А.А. Фельдмана, Д.И. Перкеля «Неспецифическая терапия сифилиса нервной системы» (1926); Ю.А. Финкельштейна «Экспериментальный сифилис нервной системы» (1927), М.О. Гуревича «Прогрессивный паралич» (1927); В.М. Банщикова, Бортняева «Комбинация малярийно-специфического лечения при прогрессивном параличе, табопараличе и нейролюэсе» (1928); Г.И. Россолимо «Об острых травматосифилитических поражениях нервной системы» (1929); С.А. Гинзбург, П.А. Миниовича «Мышьяк в крови и спинномозговой жидкости при сальварсанной терапии нейролюэса» (1929); А.О. Долина «Сифилитическое поражение межучточно-гипофизарной системы с явлениями акромегалического симптомокомплекса» (1929).

Хорошие результаты лечения в Мацесте сифилитических поражений спинного мозга (улучшение двигательной функции, чувствительности, координации, половой потенции, уменьшение тазовых расстройств) отмечали А.Г. Кулябко-Корецкий (1923), Н.А. Попов (1925), С.С. Сергиевский (1926), В.М. Верзилов (1928) и др.

На показания к лечению сероводородными ваннами сифилитических менинго-миелитов, спинной сухотки и их достаточную эффективность указали М.В. Кочергин (1928), Л.Н. Клячкин (1929).

После неосторожных, неосмотрительных слов акад. В.М. Бехтерева о Сталине, как о «сухоруком параноике», на заседании I Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров (22–23.12.1927), ученый съел в буфете Большого театра и на банкете консервы, бутерброды, а на следующий день умер (24.12.1927) от сердечной недостаточности, вызванной тяжелым пищевым отравлением. Его сын Петр был осужден по политической статье и расстрелян (1938).

Знаковой фигурой психиатрии в 1920–1930-х гг. был профессор МУ Петр Борисович Ганнушкин (1875–1933), ученик проф. С.С. Корсакова и проф. В.П. Сербского. В его работах прослеживаются принципы перспективности, интегральности, многоплановости, детерминизма.

Явился прототипом профессоров Титанушкина из «Золотого теленка» И.А. Ильфа и Е.П. Петрова и, возможно, А.Н. Стравинского из «Мастера и Маргариты» М.А. Булгакова, психиатра из романа Л.М. Леонова «Вор».

Приват-доцент С.А. Суханов по поручению проф. С.С. Корсакова усовершенствовал молодого П.Б. Ганнушкина, с которым у него сложились дружеские отношения. С.А. Суханов отличался незаурядной наблюдательностью, способностью видеть главное. На амбулаторных приемах часто вызывал П.Б. Ганнушкина на состязание, чтобы поставить диагноз лишь по описанию статуса больного. После сбора анамнеза предварительные диагнозы сверялись.

Научную ценность имеет работа С.А. Суханова, П.Б. Ганнушкина «Прогрессивный паралич по данным Москов-

ской психиатрической клиники» (1901) [9]. По их данным, чуть менее 1/3 душевнобольных в Москве в конце XIX в. составляли паралитики, при этом регистрировалось постоянное увеличение числа заболевших прогрессивным параличом, особенно среди женщин. Во время операции в Кремлевской больнице, проводившейся крупными хирургами, проф. П.Б. Ганнушкин внезапно скончался (1933), его смерть потрясла всех.

Одним из ведущих специалистов своего времени по нейросифилису являлся выпускник (1912) ИВМА, невропатолог, к.м.н. (1935) Григорий Васильевич Робустов (1887–1969), член (1928–1941) Государственной сальварсанной комиссии, автор около 40 научных работ по этой теме.

В тезисах «Остаточная трудоспособность энцефалитиков и нейросифилитиков» (1934) сборника трудов Одесского психоневрологического института НКЗ УССР А.М. Розенцвайг, Н.В. Бортник и соавторы разработали показания и противопоказания для работы в горячих и других цехах. Вопросы нейросифилиса рассмотрены А.И. Винокуровой (1935).

Проблему нейросифилиса изучал видный невропатолог, ученик акад. В.М. Бехтерева и проф. П.И. Эмдина, проф. Роман Яковлевич Малыкин (1892–1958). В его монографии «Вопросы биохимии и невропатологии» (1935), обобщающей опыт изучения химизма спинномозговой жидкости и крови под углом зрения проницаемости оболочек, центральное место занимает нейросифилис.

В монографии «Проблемы рентгенодиагностики и рентгенотерапии в клинике нервных болезней» (Ашхабад, 1937) Р.Я. Малыкин привел положительный опыт применения рентгенотерапии при спинной сухотке.

Зав. (1939–1951) отделением нервных болезней ЦКВИ, позже – зав. (1952–1958) отделом патофизиологии, проф. Р.Я. Малыкин значительно расширил деятельность отдела, создав новые физиологические и электрофизиологические лаборатории для изучения и нейросифилиса. Скоропостижно скончался в возрасте 66 лет.

Вышел сборник «Клиника, практика и эффективность бальнеолечения нейролюэса» (Пятигорск, 1936) под редакцией А.А. Лозинского. Наилучшие результаты при лечении спинной сухотки сероводородными ваннами в Пятигорске П.А. Миниович с соавторами (1936) отметили у 60–75 % больных, особенно в отношении болевых ощущений и нарушений со стороны тазовых органов.

Противопоказанием являлись выраженные атаксия и кахексия. При таком же лечении сифилитических менингомиелитов С.М. Петелин с соавторами (1936) наблюдал еще большую эффективность. При спинной сухотке Н.В. Слетов проводил больным обтирания водой температурой 20 °С с понижением до 10 °С, однако ряд авторов не рекомендовали холодные обтирания в 10 °С.

Эффективность лечения сероводородными ваннами сифилитических менинго-миелитов, спинной сухотки подтвердили Д.С. Футер (1946), Б.И. Шарапов (1946), Д.И. Паначенко (1950), Я.А. Шевцов (1950, 1957), Д.И. Пронин (1955) и др. Для лечения сифилитических заболеваний спинного мозга в Сочи К.Ф. Никитин (1958) разработал свою методику.





Академик В.М. Бехтерев (1857–1927) и профессор П.И. Эмдин (1888–1959). Ростов-на-Дону. 1925 г.

Один из ближайших учеников проф. J.M. Charcot, выпускник (1879) медфака ИМУ, д.м. (1882), профессор (1918–1925) кафедры систематического и клинического учения о нервных и душевных болезнях медфака ИМУ, директор (1910–1932) клиники нервных болезней московских Высших женских курсов (II ММИ), заслуженный деятель науки РСФСР (1927) Лазарь Соломонович Минор (1855–1942) изучал вопросы влияния сифилиса на нервную систему. Предложил лечение табетической атаксии по способу Минора.

Проба Минора применяется в диагностике гипергидроза и лепры. По причине антисемитского настроения в профессорской коллегии продвижение по службе проф. Л.С. Минора шло крайне медленно.

В начале Великой Отечественной войны ученый был эвакуирован в Ташкент, где и скончался. Похоронен на дальней еврейской карте старинного Боткинского кладбища (№ 1), могила утеряна. Дочь проф. Л.С. Минора Нина и старший внук погибли (1945) в концлагерях.

Скромный ординатор, позже зав. отделением душевных болезней Одесской городской больницы Александр Самойлович Розенблюм (1826–1903) задолго до J. Wagner-Jauregg успешно лечил (с 1874 г.) больных прогрессивным параличом прививками возвратного тифа.

По наблюдениям А.С. Розенблюма, некоторые больные с психическими заболеваниями, в том числе прогрессивным параличом, заразившись малярией, а другие – возвратным тифом, выздоравливали, у них наступало улучшение. Размышляя над причиной исцеления, А.С. Розенблюм постепенно пришел к правильному выводу: залогом успеха являлась лихорадка, присущая этим заболеваниям.

В то время в Одесской городской больнице работал проектором проф. Г.Н. Минх, доказавший заразительность возвратного тифа через кровь. Вполне вероятно, что А.С. Розенблюм советовался с авторитетным, доброжелательным ученым. Двухэтажный флигель отделения душевных болезней был скрыт в глубине больничного парка.

В статье «Об отношении лихорадочных заболеваний к психозам» (1876) А.С. Розенблюм привел полученные

результаты: «Наблюдения наши касательно влияния лихорадочных процессов на психозы в общей сложности относятся к 32 случаям, из которых, как видно, выздоровели 21, улучшились 3 и остались без перемен 8. Цифра эта может показаться слишком высокой, и я допускаю возможность возврата в некоторых случаях, дальнейшая судьба которых нам осталась неизвестной. Но и с этим ограничением все-таки остается несомненно доказанным факт целебного влияния лихорадочных болезней на психозы» (1876) [8]. В последних словах чувствуется сдержанная гордость ученого, убежденного в пользе своей работы человечеству.

Друг и земляк А.С. Розенблюма, доктор Оке поместил реферат этой статьи в немецком журнале «Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten» (1880). Однако сообщения А.С. Розенблюма в малоизвестном сборнике (1876) на русском языке и кратком реферате в немецком журнале (1880) не привлекли внимания научной медицинской общественности.

Получилось так, что Нобелевской премией по физиологии и медицине 1927 года с формулировкой Нобелевского комитета «За открытие терапевтического эффекта заражения малярией при лечении прогрессивного паралича» (1927) был удостоен J. Wagner-Jauregg.

Известный австрийский психиатр проф. J. Wagner-Jauregg (1857–1940), безусловно, был знаком с рефератом статьи А.С. Розенблюма в центральном немецком журнале. J. Wagner-Jauregg (1887) опубликовал работу о благоприятном влиянии лихорадочных заболеваний на течение психозов. Можно предположить, что ученый использовал выводы А.С. Розенблюма, но без ссылки на него. Позже проф. J. Wagner-Jauregg (1917) провел прививки малярии больным прогрессивным параличом и наблюдал полные ремиссии у 30–35 % лечившихся. Защищать приоритет умершего (1903) А.С. Розенблюма было некому.

На Международном неврологическом конгрессе (Лондон, 1935) проф. J. Wagner-Jauregg в своем докладе признал работу А.С. Розенблюма (1876) событием в становлении пиротерапии. Статья А.С. Розенблюма была пе-

реведена на английский язык в 1943 году. Тем не менее роль А.С. Розенблюма как новатора и первооткрывателя пиротерапии не получила должного, заслуженного, широкого признания.

Люди, знавшие А.С. Розенблюма в Одессе, называли его преданным больным и науке бесребренником, умершим в бедности, почти забытым. Историческая правда требует признать: идея и приоритет в применении пиротерапии при прогрессивном параличе принадлежит российскому автору А.С. Розенблюму.

Коллеги описывали проф. J. Wagner-Jauregg как большого ученого, но чрезвычайно трудного в общении человека, избравшего своим жизненным девизом утверждение: «Человек с характером не нуждается в принципах». Проф. J. Wagner-Jauregg остается неоднозначной фигурой в истории науки. Восприятие его личности балансирует между признанием научных заслуг и неприязнью к его служению нацизму, поощрению расовой теории, концепции стерилизации психически больных и даже их уничтожения.

Директор (1924–1933) ГВИ (ЦКВИ) Никита Сергеевич Эфрон (1887–1933) является автором работы «Несколько замечаний по поводу лечения нейролюэса на курортах» (1928) [12]. Отец Н.С. Эфрона был писателем, а двоюродный брат, литератор С.Я. Эфрон – второй муж поэтессы М.И. Цветаевой.

Крупный невропатолог, выпускник (1899) физико-математического факультета Императорского Новороссийского университета, выпускник (1902) медфака ИМУ, д.м. (1907) Михаил Семенович (Соломонович) Маргулис (1879–1951) работал (1903–1928) в клинике нервных болезней Старо-Екатерининской больницы им. проф. А.И. Бабухина (МОНИКИ), анализировал ее огромный материал.

Ученик проф. В.К. Рота, а позже проф. П.А. Преображенского, проф. М.С. Маргулис руководил (1911–1917) этой клиникой, затем был профессором (1918) кафедры нервных болезней МУ.

На Всесоюзном совещании невропатологов и психиатров (М., 10.10.1925) проф. М.С. Маргулис прочел доклад «Профилактика и лечение раннего и позднего нейросифилиса». В трудах I Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров (М., 1927) опубликованы тезисы докладов М.С. Маргулиса «Патоморфологические и биологические основы нейросифилиса», Р.Я. Голант-Ратнер «Вопросы нейролюэса в клинике душевных болезней».

Заслуженный деятель науки РСФСР (1937), проф. М.С. Маргулис заведовал (1931–1951) кафедрой нервных болезней ЦИУВ, стал автором свыше 130 научных работ, в том числе 10 монографий. Основное направление исследований – нейроинфекции: «Хронические инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы» (1933) и др.

Ученому принадлежат фундаментальные труды по клинике, патоморфологии и патогенезу нейросифилиса: «Амиотрофический спинальный сифилис» (1917), «Спинальная сухотка» (1947), «Ранний нейросифилис» (1949) и др. По замыслу проф. М.С. Маргулиса появился сборник «Сифилис нервной системы» (1927), в котором его перу принадлежат несколько основных статей.



Профессор М. С. Маргулис (1879–1951)

Были изданы работы М.С. Маргулиса о спинной сухотке у детей (1905), «К учению об острых диффузных сифилитических лихорадочных менинго-энцефаломиелитах» (1925); М.С. Маргулиса, Д.А. Шамбунова «Лечение сифилиса нервной системы введением в спинномозговой канал неосальварсана» (1925); М.С. Маргулиса «Патологическая анатомия и клиника острых тромботических размягчений при спинальном сифилисе» (1929), «К вопросу о сифилитическом полиневрите» (1931).

Большое значение проф. М.С. Маргулис придавал неспецифическому лечению нейросифилиса. В работе «Спинальная сухотка» (1947) отметил: «...правильное и достаточное лечение сифилиса предупреждает в будущем развитие спинной сухотки, а энергичное, последовательное и достаточное специфическое и неспецифическое лечение, особенно биологические методы (маляриотерапия, возвратный тиф, лихорадочная терапия), могут перевести спинную сухотку в стационарное состояние» [3].

«Два случая сухотки спинного мозга у детей» (1938) рассмотрел приват-доцент кафедры и клиники нервных болезней (дир.-проф. В.П. Первушин) Пермского МИ Д.Т. Куимов. «Случай благоприятного влияния рожистого процесса на базиллярный сифилитический менингит» продемонстрировал (1930) и описал (1938) А.А. Печеркин из клиники нервных болезней Пермского МИ. Было отмечено благоприятное инфекционно-лихорадочное воздействие на базиллярный сифилитический менингит.

Крупный невропатолог и нейрохирург, автор более 200 научных работ, д.м. (1914), проф. (1924) Павел Иосифович Эмдин (1883–1959) был выпускником (1909) Императорского Казанского университета, учеником проф. Л.О. Даркшевича, ординатором (1909–1914) его клиники, директором (1924–1925) клиники нервных болезней Донского государственного университета (Ростов-на-Дону), деканом (1924–1925) медфака (впоследствии МИ) ДГУ.





Профессор П.И. Эмдин (1888–1959)

В детстве проф. П.И. Эмдин прошел суровую школу нужды и с 5 класса пермской гимназии самостоятельно зарабатывал себе на жизнь уроками. В чрезвычайно тяжелой обстановке 1920 года П.И. Эмдин оборудовал в клинике патогистологическую лабораторию. На открытие нейрохирургической операционной (1925) в ростовской клинике приехал акад. В.М. Бехтерев. Проф. П.И. Эмдин стал первым заведующим (1930) организованной им кафедрой неврологии и нейрохирургии.

Много сил и страстности было отдано изучению органических заболеваний нервной системы, опухолей мозга, нейросифилиса. Была издана работа П.И. Эмдина «О догме курсового лечения и некоторых других вопросах терапии невролюэса» [11], монография П.А. Миниовича «Малярийная терапия невролюэса» (Ростов-на-Дону, 1934) [4].

В Ростовском МИ проф. П.И. Эмдин проводил получившие широкое распространение в России 1930-х гг. студенческие дискуссии под названием «политбой» для определения политической зрелости студентов. Дискуссии дополнялись песнями и частушками, стихотворениями, плакатами и лозунгами.

Во время Великой Отечественной войны проф. П.И. Эмдин был главным невропатологом и нейрохирургом Среднеазиатского военного округа, награжден орденом Красной Звезды и медалями. Позже был репрессирован (1952–1953), далее работал зав. неврологическим отделением Ростовской областной больницы.

В сборнике «Основные принципы лечения больных на Пятигорском курорте» (Ставрополь, 1956) проф. С.М. Петелин обосновал предложенные им три варианта комбинированной медикаментозной (препараты висмута, ртути) и бальнеотерапии нейросифилиса.

Были изданы труды В.К. Хорошко, Н.Л. Шолоховой «Мозговая жидкость при прогрессивном параличе, сифилисе мозга, артериосклерозе, эпилепсии и шизофрении» (1935); Г.Д. Ароновича, А. Биргер, Р. Понизовской «Спинномозговая жидкость при сифилисе и нейросифилисе в связи с лечением» (1935); Б.М. Пашкова, Г.В. Робустова,

Е.Б. Беньямовича «Специфические поражения нервной системы при врожденном сифилисе» (1937); А.Ю. Выясновского, О.Ф. Кроля «Лабораторные исследования спинномозговой жидкости при прогрессивном параличе и сифилисе мозга» (1937); В.С. Мухаринской «К вопросу о ранних формах невролюэса» (1946); В.С. Сурат «Об остром цереброспинальном менингите сифилитической этиологии» (1947); Г.В. Робустова «Нейрорецидивы при лечении сифилиса арсеноксидами» (1947) и др.

Проблема нейросифилиса продолжала оставаться крайне актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерев В.М. Об изменениях мышечной чувствительности при спинной сухотке и других патологических состояниях // Обзор. психиатр., невролог. и эксп. психолог. 1904. № 3. С. 171–172.
2. Виноградов Б.А. Распространение прогрессивного паралича в России по данным медицинской статистики: дис. СПб., 1910.
3. Маргулис М.С. Спинная сухотка. М., 1947. 116 с.
4. Миниович П.А. Малярийная терапия невролюэса. Ростов-на-Дону: Азовско-Черноморск. изд., 1934.
5. Муратов В.А. Нозологическое доказательство причинной зависимости общего нарастающего паралича помешанных от сифилиса. СПб.: К.Л. Риккер, 1901. 164 с.
6. Попов Н.М. Шесть лекций о прогрессивном параличе помешанных. Одесса, 1913.
7. Priebrazenski P.A. Zur Frage der Bedeutung der Syphilis in der Aetiologie der Tabes dorsalis; über einen Fall von Tabes dorsalis im Kindesalter // Monatschr. f. Kinderh. 1905. No. 4. Pp. 133–145.
8. Розенблюм А.С. Об отношении лихорадочных болезней к психозам // Тр. врачей Одесской гор. больницы. Одесса, 1876. Вып. II. С. 48–57.
9. Суханов С.А., Ганнушкин П.Б. Прогрессивный паралич по данным Московской психиатрической клиники // Журн. невропат. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1901. № 4. С. 733–743.
10. Талалаев В.Н. Патологическая анатомия сифилиса центральной нервной системы // Сифилис нервн. сист. / под ред. А.И. Абрикосова и др. М.-Л., 1927. С. 13–24.
11. Эмдин П.И. О догме курсового лечения и некоторых других вопросах терапии невролюэса // Юбил. сб., посв. проф. М.С. Маргулису. М., 1929. С. 42–48.
12. Эфрон Н.С. Несколько замечаний по поводу лечения невролюэса на курортах. Моск. мед. журн. 1928. № 9. С. 135–139.
13. Юдин Т.И. Очерки истории отечественной психиатрии / под ред. Б.Д. Петрова. М.: Медгиз, 1951. 480 с.

Агрегация тромбоцитов как ответ на дисфункцию эндотелия и продукты деградации фибрина при новой коронавирусной инфекции

В.В. Дубинина, С.П. Павлова

Дальневосточный государственный медицинский университет,
Хабаровск, Россия

РЕЗЮМЕ

С начала пандемии коронавирусной инфекции прошло 3 года, и на 8 января 2023 года общее количество заболевших соответствует 659 миллионам, количество тотальной смертности – 6,6 миллионов человек [1]. Несмотря на активные поиски фармакологических компаний, не найдены ни эффективные препараты, ни вакцины, которые предотвратили бы распространение инфекции. Важно понимание патофизиологии коронавирусной инфекции, участие иммунной системы и системы гемостаза в процессе, который уже назвали иммунотромбозом [2, 3] и который можно обнаружить уже на ранних стадиях инфекции в виде агрегации тромбоцитов и продуктов фибринолиза. Анализ данных показателей будет актуален для адекватного патогенетического лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: инфекция, тромбоциты, агрегация, фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы, иммунотромбоз.

ABSTRACT

The platelets aggregation is response on an endothelium disfunction and fibrin monomers complexes in new coronavirus infection

V.V. Dubinina, S.P. Pavlov

FSBEI HE FESMU MOH Russia, Khabarovsk, Russia

There are four years from the pandemic start. The data published by World health Organization on its official page «As of 8 January 2023, over 659 million confirmed cases and over 6.6 million deaths have been reported globally» [1]. Despite on active findings of effective treatment and vaccines no one hasn't yet found Therefore the understandings of coronavirus infection pathogenesis and pathological reactions by both immune and hemostasis systems is very important especially the comprehensive of processes named immunothrombosis [2, 3]. So the appearance aggregation of platelets and fibrin-related markers is on early stage of pathology process and authors try to underline the actuality of those investigations for adequate both treatment and sequels prevention.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, immuno-thrombosis, platelets, fibrin-monomers complexes, immunothrombosis.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) для всего мира поставила множество вопросов, на которые и спустя три года нет достаточно точного ответа. Патофизиологические механизмы, обусловленные металлопротеиназами, одной из которых является ангиотензинпревращающий фермент, и именно рецепторы для него представляют входные ворота для НКИ, присутствуют практически во всех тканях организма; и те каскадные реакции многих систем, которые развиваются на распад того же белка тромбина или реакции других сериновых протеаз, приводят к тяжелым последствиям, так как антипротеаз самого организма недостаточно и компенсаторный механизм ответных реакций приводит к еще большим последствиям. Страшен не вирус, а запуск той же системы комплемента и гемостаза,

ответный каскад которых активируется протеазами и сопровождается рядом запрограммированных клеточных и системных процессов, приводящих к тромбозу и в дальнейшем к деградации продуктов фибринолиза, и уже защитные реакции реализуют более негативные последствия для организма хозяина, в этом, помимо других клеток, активное участие принимают и тромбоциты.

Тромбоциты – удивительные клетки и даже не клетки – в них нет ядра, синтезировать белки они могут и при помощи одной мРНК, это, по сути своей пластины, части мегакариоцитов, но, помимо костного мозга, на сегодняшний день доказано их образование и в легких, где они генерируются из мегакариоцитов, для которых легкие являются резервуаром. Тромбоциты участвуют во многих реакциях организма, помимо своей известной функции



в процессах гемостаза, они участвуют в воспалительных реакциях, выделяя белки для привлечения макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, непосредственно сами способны участвовать в реакциях врожденного иммунитета при помощи набора биологически активных веществ, содержащихся в их гранулах. Тромбоциты способствуют целостности базального барьера альвеолярных капилляров, что избирательно ограничивает перенос воды, белков и эритроцитов из сосудов. Тромбоциты также способствуют восстановлению сосудов легких [3]. Хотя тромбоциты усиливают кровоостанавливающую и воспалительную защиту здорового легкого, экспериментальные и клинические данные показывают, что эти клетки крови являются эффекторами повреждения при различных легочных расстройствах и синдромах [3, 5].

Помимо этого, тромбоциты участвуют в иммунных реакциях, дополняя нейтрофильное воспаление, которому способствует провоспалительные цитокины, хемокины и липидные медиаторы. Самое важное условие для восстановления тканей после острого воспаления – это производство противовоспалительных факторов тромбоцитами, кооперация и кросс-реакции с теми же альвеолярными макрофагами и фибробластами. Как известно, тромбоцит на своей клеточной мембране несет ряд рецепторов, посредством которых он общается с окружающими клетками или воспринимает информацию от высокоаффинных молекул, каковыми являются, например, молекулы адгезии эндотелия [4]. На мембране тромбоцитов присутствует огромное количество рецепторов, что подчеркивает их активное участие в большинстве процессов организма: α - и β -адренорецепторы, рецепторы для тромбина, ламинина, витронектина, фибриногена, фибронектина, молекул адгезии, серотонина, стоит отметить что до 99 % всего серотонина организма депонировано в плотных гранулах тромбоцитов [5]. Для нашей работы важно упомянуть пуриноэргические рецепторы P_U (они же для фактора Виллебранда) и гликопротеиновые рецепторы к коллагену, которые важны именно при эндотелиальной дисфункции. Известно, что тромбоциты способны к генерации отпочковыванием новых пластин и всегда быстро реагируют на внеклеточные сигналы и клеточное окружение [5]. Учитывая то, что резервуаром для мегакариоцитов является легкое, степень взаимодействия с эндотелиальными клетками легочных капилляров новой генерации тромбоцитов при коронавирусной инфекции может быть показателем прогноза, в том числе и осложнений в виде фиброза. Так как недостаточно механизмов, тормозящих как влияние самих сериновых протеаз, так и механизмов, уменьшающих негативные последствия компенсации от запрограммированных клеток – тромбоцитов и фибробластов. Недавно обнаруженные биологические способности тромбоцитов изучаются в контексте защиты легких, болезней и ремоделирования. Взаимодействие со многими клетками – особенно с макрофагами и фибробластами – и активация под действием молекул адгезии выброса тканевого фактора моноцитами или под действием трансформирующего фактора роста бета-преобразование фибробластов в миофибробласты, которые будут продуцировать коллаген и, как следствие, возникает необратимый фиброз. В одной из работ показано взаимодействие тромбоцитов и моноцитов в сравнении тяжелой и среднетяжелой НКИ, выявлена

корреляция увеличения фибриногена, ИЛ-6, С-реактивного протеина и Д-димера с агрегацией тромбоцитов и их взаимодействием через селектины с моноцитами [6]. В другой работе обсуждается роль нейтрофилов и фибробластов как мезенхимальных клеток с продукцией коллагена, их взаимодействие с клетками эндотелия и доступностью того же соединительнотканного белка для активации тромбоцитов в процесс адгезии и дальнейшей агрегации [7]. В работе китайских исследователей из Уханьского центра было показано, что продукты деградации фибринолиза в высоких измеряемых величинах являются предиктом худшего прогноза у больных с НКИ [8]. Поэтому изучение роли тромбоцитов играет ключевую роль в понимании патогенеза новой коронавирусной инфекции, так же как и изучение показателей не только тромбоцитарного гемостаза, но и фибринолиза для того, чтобы оценить тяжесть и прогноз у конкретного больного.

Таким образом, целью данной работы явилось исследование одной из важных функций – агрегации тромбоцитов. В качестве исследуемых стимулов в первую очередь был выбран белок коллаген, так как именно агрегация тромбоцитов с коллагеном покажет выраженность эндотелиальной дисфункции, так же как и агрегация с ристомисином, реакция на аденозиндифосфат покажет работу рецептора фактора Виллебранда и его активацию при гиперкоагуляции. Показатели фибринолиза были изучены с использованием анализа на Д-димер и фибрин-мономерные комплексы как продукты деградации фибрина.

Материалы и методы

Было обследовано 26 больных в возрасте 28–48 лет без хронических заболеваний, по гендерному признаку – 14 женщин и 12 мужчин – с подтвержденной НКИ методом полимеразно-цепной реакции с чувствительностью 500 генокопий в мл, тест-система «Виктор Бест», соответственно, все больные были разделены на 2 группы: с легким (I группа) и средне-тяжелым (II группа) течением коронавирусной инфекции по критериям временных методических рекомендаций [9]. Пневмонит был подтвержден у 18 человек с легким и средне-тяжелым клиническим течением НКИ и соответствовал лучевой КТ тяжести 1–2. В группе I – 11 человек с легкой клинической степенью тяжести и в группе II – 8 человек со средне-тяжелой степенью. Остальные 7 пациентов (группа III) наблюдались с превалированием аносмии и автоматически отнесены к легкому течению новой коронавирусной инфекции. Все наблюдаемые пациенты были обследованы в период с 4 по 8 день болезни, находились на амбулаторном лечении и не получали антиагреганты или антикоагулянты на момент обследования.

Агрегация тромбоцитов была воспроизведена на современном агрегометре, принцип определения в котором оптическая агрегатометрия. Венозную кровь смешивали с цитратом натрия в соотношении 9:1 и центрифугировали для получения плазмы, обогащенной тромбоцитами при скорости 1000 оборотов в минуту в течении 10 минут. Через активированную индукторами агрегации плазму пропускали свет, и при активном



построении конгломератов из тромбоцитов оптическая плотность изменяется, прозрачность плазмы без тромбоцитов увеличивается, этот процесс четко регистрируется прибором в виде волн и рассчитывается далее автоматически в количественных единицах. Аденозиндифосфат позволяет судить о работе пуриnergических рецепторов, коллаген и ристомидин об имеющейся эндотелиальной дисфункции, адреналин, соответственно, стимулирует тромбоциты через адренорецепторы.

Помимо теста на агрегацию, были изучены и продукты фибринолиза и фибриноген. Метод изучения фибрин-мономерных комплексов достаточно прост, но требует четкого временного промежутка – от забора крови до выполнения анализа должно быть менее 60 минут. РФМК определяют при помощи альфа-фенантролина, который добавляют к обедненной тромбоцитами плазме и смотрят, как образуется фибрин. В норме содержание РФМК в плазме по количественному варианту методики составляет в среднем $3,38 \pm 0,02$ мг/100 мл (или 3,38 мг/%), с верхним пределом нормы 4,0 мг/100 мл или 4 мг/%. Повышение уровня РФМК характерно для активации свертывания крови, причем чем больше их концентрация, тем выше риск внутрисосудистого тромбообразования. В нашем случае мы попытались выявить корреляционную зависимость между повышением РФМК и тяжестью состояния по НКИ, причем с наличием выраженной эндотелиальной дисфункции или без нее.

Статистическая обработка результатов была произведена на программе Statistica-5 с использованием средних арифметических значений с ошибкой и степенью свободы, в том числе для непараметрических данных, критерия Стьюдента. Корреляционный индекс Пирсона рассчитывали по формуле в программе и интерпретировали коэффициент корреляции от нуля до единицы и выше как положительную прямую связь с градацией: слабая (0,01–0,24), средняя (0,25–0,49) высокая (0,50–0,74) или очень высокая (0,75–1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продукты фибринолиза были обнаружены повышенными у всех обследованных пациентов без исключения, с минимальными цифрами в 7,5 мг/% и максимальными 22,4 мг/%. Все полученные показатели мы разделили на 2 группы: с умеренно повышенными цифрами от 7,5 до 10 мг/%, что по времени образования паракоагулята в виде фибрина соответствовало от 30 секунд до 19 секунд; и повышенными от 11 мг/% до 20 мг/%, что соответствовало от 18 секунд до 9 секунд времени образования фибрина. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели	I n=11	II n=8	III=7	Норма
РФМК, мг/%	$8,13 \pm 0,45$	$15,13 \pm 3,51^*$	$8,21 \pm 1,12$	До 4
Фибриноген, г/л	$2,5 \pm 0,55$	$3,11 \pm 1,25$	$2,5 \pm 0,76$	2–4
Д-димер, нг/мл	$150,35 \pm 78,51$	$1782,3 \pm 102,1^{**\wedge}$	$145,24 \pm 80,67$	33,7–746

Примечание: $\wedge$ – повышение у 2 пациентов; * $t = 1,997$, $p < 0,05$; ** $t = 14,1$; $p < 0,001$

У больных II группы зафиксирован высокий уровень продуктов деградации в виде фибрин-мономерных комплексов, который соответствовал показателям от 11 до 22,4 мг/%, средний показатель при этом $15,13 \pm 3,51$. Также отметим: в большинстве наблюдений, что соответствовало 92,3 %, Д-димер в пределах нормы. У пациентов I группы с легким клиническим течением пневмонита уровень РФМК был в пределах умеренных цифр и в среднем составил $8,13 \pm 0,45$ мг/%. У пациентов с аносмией (III группа) показатели достоверно не отличались от пациентов с легкой степенью тяжести при наличии пневмонита и соответствовали $8,21 \pm 2,12$ мг/%. Д-димер был повышенным в 2 случаях клинически средне-тяжелого течения пневмонита, рентгенологически КТ-1 – при этом уровень РФМК был умеренно повышенным: в одном случае – 8 мг/% и в другом – 9 мг/%. Исходя из проведенного анализа, можно сделать вывод о значительном повышении РФМК при средне-тяжелой степени течения пневмонита, достоверно отличающимся от нормы и от показателей РФМК при легком течении и при аносмии. Рассчитанный коэффициент корреляции Пирсона выявил прямую положительную связь тяжелого клинического течения пневмонита и уровня РФМК и соответствовал $r = 0,77$ и не выявил такой же по силе связи в зависимости от поражения легких в 10, 25 или 40 процентов поражения и уровнем РФМК.

Уровень фибриногена был нормальным, не превышал 4 г/л у всех наблюдаемых пациентов, этому соответствовало и отсутствие лейкоцитоза, и повышенной СОЭ. Однако согласно исследованию, проведенному китайскими учеными в Ухани, уровень фибриногена был достоверно ниже (< 1 г/л) у скончавшихся пациентов по сравнению с выжившими пациентами [8]. Возможно активное потребление этого острофазового белка при нейтрофильных ловушках или нетозе и дальнейшей гиперкоагуляции вплоть до развития ДВС у умерших пациентов.

Также стоит отметить, по данным многочисленных исследований, что несмотря на гиперкоагуляцию, развертывание стадий ДВС наблюдается только при присоединении вторичной бактериальной инфекции и развитии сепсиса. В нашем исследовании уровень фибриногена у пациентов с легкой и тяжелой степенью течения НКИ достоверно не отличался и соответствовал $2,5 \pm 0,9$ и $3,11 \pm 1,25$ и в каждом случае укладывался в норму. Данные показатели наблюдались при высоком уровне РФМК и даже у 2 пациентов с повышенным уровнем Д-димера.

Анализ на агрегацию тромбоцитов выявил нарушения, которые при использовании дифференцированных индукторов были различны: повышение агрегации на стимул коллагена и/или ристомидина свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и требует профилактики фиброза в дальнейшем. Повышение агрегации на аденозиндифосфат показывает ответ пуриnergических рецепторов и обосновывает препараты, работающие на уменьшение агрегации тромбоцитов через эти рецепторы, например клопидогрел. В нашем исследовании на агрегацию, в отличие от 100-процентного повышения РФМК, активация агрегации тромбоцитов была зафиксирована всего у 12 больных, причем всего лишь у 5 со средне-тяжелой и у 7 с легкой степенью



тяжести инфекции. У восьми пациентов выявлено моноповышение агрегации тромбоцитов с коллагеном, у двух с аденозиндифосфатом, у одного с ристомидином, причем при легкой степени тяжести и при клинически выраженной аносмии, но не пневмоните. И у одного пациента со средне-тяжелым клиническим течением повышение агрегации было зафиксировано с коллагеном, с ристомидином, адреналином и с АДФ. Полученные данные отражены в табл. 2.

Таблица 2

Агрескрин

Показатель	Группа I, n=6	Группа II, n=5	Группа III	Норма
Агрегация с ристомидином	–	15,30, n=1	14,71, n=1	7,50–10,20
Агрегация с коллагеном	15,62, n=4	17,53, n=4	–	6,60–12,80
Агрегация с АДФ	12,30, n=2	11,58, n=1	–	5,70–9,50
Агрегация с адреналином	–	13,26, n=1	–	5,40–8,50

Выводы

Согласно результатам нашего исследования наилучшим прогностическим фактором и легко воспроизводимым лабораторно являются продукты деградации фибрина, причем для амбулаторного звена более значимыми оказались фибрин-мономерные комплексы, нежели чем Д-димер. При этом контроль через месяц от заболевания показывал уровень РФМК в норме, что коррелировало с рентгенологической картиной – не было выявлено фиброзирующих изменений после адекватного лечения, направленного именно на курацию измененных показателей, в том числе агрескина. При выявлении повышения агрегации с коллагеном нами опытным путем, согласно патофизиологическому механизму, были назначены препараты, блокирующие серотониновые рецепторы тромбоцитов, которые бы тормозили выработку трансформирующего фактора роста бета для фибробластов, далее продуцирующих коллаген одного типа и способствующих фиброзу. И самое интересное, что тромбоциты – это те клетки, которые участвуют в генерализованном процессе воспаления посредством взаимодействия с другими клетками и биологически активными веществами уже без участия вируса, последний лишь запустил процесс. По данным литературы, в некоторых посмертных исследованиях пациентов с COVID-19 было обнаружено мультифокальное микрососудистое эндотелиальное повреждение мозга без каких-либо признаков SARS-CoV-2 в мозге, что указывает на косвенное воздействие через защитные механизмы хозяина. Найдены доказательства того, что ковид-ассоциированная коагулопатия предполагает сложные дисрегулированные взаимодействия между воспалительной, иммунной, коагуляционной, фибринолитической, комплементарной и калликреин-кининовой системами. Эта связь врожденного иммунного ответа со свертыванием крови, в частности в микрососудах, где дисфункция эндотелиальных

клеток способствует образованию тромбов и воспалению, была названа «иммуотромбозом» [2].

Таким образом, авторами доказана важная роль данных методов исследования, в частности продуктов распада фибринолиза и агрегации тромбоцитов, особенно с коллагеном и ристомидином. Данные требуют дальнейшего исследования и назначения терапии, согласно выявленным изменениям в системе коагуляции, дифференцированный подход к антиагрегантам, направленным на определенные рецепторы тромбоцитов, или антикоагулянтам.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Официальный сайт who.int/situation report, weekly epidemiology report 11–18.01.2023.
2. Григорьева О.В. Исследование ковид-ассоциированной коагулопатии. Что известно и что предстоит узнать? // Медицинский вестник. Беларусь, сентябрь 2022.
3. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in lung biology // Annu Rev Physiol. 2013. Vol. 75. Pp. 569–91. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183752.
4. Алиев М.А., Купца Е.И. Эндотелий. Его роль в миграции лейкоцитов // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 6. С. 120–132. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19278> (дата обращения: 07.01.23).
5. Серебрянная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы различных воспалительных и иммунных реакций // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 6. С. 785–796.
6. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L. et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 // J. Blood. 2020. Vol. 136. No. 11. Pp. 1330–1441.
7. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J Thromb Haemost. 2020. Vol. 18. No. 4. Pp. 844–847.
8. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. Pp. 497–506.
9. Временные методические рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции (16-го пересмотра), август 2022.



Гематологические маркеры в онкологии

О.Е. Зимогляд, Ю.С. Иванова

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассматривается использование гематологических маркеров в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Онкологические маркеры являются неотъемлемой частью для постановки диагноза, однако их показатели нужно рассматривать в сочетании с клинической симптоматикой. Статья будет полезна студентам медицинских факультетов и врачам для ознакомления с общими понятиями об онкомаркерах и интерпретирования результатов анализов для назначения результативного лечения.

Ключевые слова: онкология, онкологические маркеры, диагностика, онкологические больные.

ABSTRACT

Hematological markers in oncology

O.E. Zimoglyad, Yu.S. Ivanova

I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

This article discusses the use of hematological markers in the diagnosis and treatment of cancer. Cancer markers are an integral part of the diagnosis, but their values must be considered in conjunction with clinical symptoms. The article will be useful for students of medical faculties and doctors to get acquainted with the general concepts of tumor markers and interpret the results of analyze to prescribe effective treatment.

Keywords: oncology, oncological markers, diagnostics, oncological patients.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным за 2022 год, смертность людей от раковых заболеваний занимает второе место [1]. Но в чем причина столь высоких показателей? Позднее обращение за медицинской помощью, недоверие населения докторам, использование методов нетрадиционной медицины и дефекты диагностики. Нужно помнить, что раннее обращение за медицинской помощью и, соответственно, ранний поиск заболевания улучшает шансы пациентов на успешное выздоровление. Большую значимость в диагностике онкологических заболеваний имеют гематологические маркеры – онкомаркеры. Определение онкологических маркеров в крови является малоинвазивным методом поиска раковых заболеваний и имеет высокую точность в диагностике онкологических заболеваний.

Цель исследования – изучить и обобщить материалы, посвященные гематологическим маркерам в онкологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Преимущественным методом исследования являлся поиск публикаций, интегративный анализ и систематизация информации по различным видам онкологических

маркеров. Поиск необходимой информации осуществлялся по базам данных рецензируемых публикаций. Отбор публикаций проводился в базах данных elibrary.ru, Lancet, Karger и т.д. В качестве ключевых критериев поиска выступали английский и русский языки и дата публикации (не позднее 2013 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Онкомаркеры – специфические вещества, продукты жизнедеятельности опухоли или вещества, продуцируемые нормальными тканями в ответ на инвазию раковых клеток, которые обнаруживаются в крови и/или моче больных раком и некоторыми другими заболеваниями, не связанными с онкологией [2]. Онкологические маркеры были открыты в 1928 году после обнаружения молекулы хорионического гонадотропина человека, после чего была установлена связь этой молекулы с наличием хорионкарциномы. На сегодняшний день ученым известно более двухсот гематологических маркеров, однако в клинической практике используются около 20 из общего числа. Несмотря на это, поиск новых онкологических маркеров продолжается и по нынешний день.



Онкомаркеры секретируются (в ткани организма и кровь) злокачественной опухолью, и с помощью иммуноферментного анализа в лаборатории определяют их уровень. Онкомаркеры можно измерять качественно или количественно в жидкостях или тканях организма с помощью многочисленных методов в зависимости от типа анализируемого вещества. Они могут включать в себя: ферментный анализ, иммунологический анализ, иммуногистохимический анализ, анализ рецепторов, проточную цитометрию или масс-спектрометрию, молекулярные методики. Открытие и анализ опухолевых маркеров, и их клиническое применение были значительно усилены введением методов РИА и ИФА, а также разработкой моноклональных антител в 1960-х и 1970-х годах. Таким образом, большинство используемых в настоящее время опухолевых маркеров сыворотки и мочи измеряют с помощью иммунного анализа.

По своей структуре онкологические маркеры представляют собой белки, молекулы РНК, гликолипиды и гликопротеины. Также онкомаркеры обладают собственной классификацией, они могут исполнять роль гормона (пролактин), фермента (простатический специфический антиген), рецептора (прогестероновый) или онкофетального антигена (хорионический гонадотропин). Опухоль-продуцируемый маркер – это онкомаркер, который вырабатывается самой опухолью, или же это продукт распада и метаболизма опухоли. Организм вырабатывает определенные вещества – опухоль-индуцируемые маркеры – в результате влияния злокачественной опухоли на окружающие ткани.

В онкологии не существует «идеального» гематологического маркера, и в связи с этим затрудняется ранняя диагностика онкологических заболеваний. Чтобы использовать в лабораторной диагностике, у онкологических маркеров должны быть определенные свойства.

— Каждый конкретный маркер должен строго соответствовать конкретному виду опухоли.

— Также он должен легко обнаруживаться в крови и иметь специфичность и чувствительность к данной опухоли.

— Необходимо, чтобы анализ на онкологические маркеры был экономически доступен для государства и населения, что существенно улучшит раннюю диагностику злокачественных новообразований.

— Помимо этого, маркер должен вырабатываться при появлении метастазов или при рецидиве уже выделенного онкологического заболевания.

Как было упомянуто ранее, маркер должен иметь специфичность и чувствительность. Чувствительность онкомаркера – это число положительных результатов иммуноферментного анализа среди группы онкологических больных, которое выражается в процентах. Специфичность онкомаркера – это число отрицательных результатов теста у здоровых исследуемых и у пациентов с доброкачественными опухолями, также выраженное в процентах [3].

Зная, что существуют определенные уровни специфичности и чувствительности к разным видам опухоли, следует предположить, что онкомаркеры имеют еще одно подразделение: главные и второстепенные.

Главный – это маркер, который имеет высокую специфичность и чувствительность. В свою очередь, второстепенный маркер определяют в совокупности с главным маркером. Также некоторые источники упоминают наличие дополнительного онкомаркера. Дополнительный маркер без определения уровня прочих онкомаркеров обладает малой чувствительностью для установления вида опухоли, но в совокупности с остальными маркерами дает информацию о возникновении рецидива заболевания [4].

Примечательно, что большей частью по своей структуре онкологические маркеры – это онкофетальные антигены. Это белки, которые, как считалось ранее, экспрессировались на высоких уровнях в раковых клетках и в тканях плода, но не взрослого человека. Однако их экспрессия у взрослых не ограничивается опухолями, а усиливается в тканях и в крови при различных воспалительных состояниях, причем антигены обнаруживаются в небольших количествах даже в нормальных взрослых тканях.

Следующая в структуре по численности – это группа онкологических маркеров с преимущественно энзимной активностью. Данная группа подразделяется на подгруппы. Первая подгруппа – это энзимы, наличие которых в организме человека еще до конца не изучено. В данную подгруппу причисляют такие ферменты, как тимидинкиназа, нейронспецифическая енолаза и тканевый полипептидный антиген. Вторая подгруппа представляет собой ферменты, влияние которых на взрослый организм уже установлено. К ним относят простатический специфический антиген и лактатдегидрогеназу.

Так как же гематологические маркеры используются в онкологии? Стоит отметить, что при интерпретации результатов онкомаркеров специалистом необходимо учитывать то, что онкомаркеры не являются органоспецифичными, можно говорить только о специфичности в отношении определенного вида ткани. Например, высокий уровень онкомаркера СА 19-9 может говорить о наличии карциномы поджелудочной железы, однако повышение уровня данного онкомаркера также может свидетельствовать о факте наличия опухоли репродуктивных органов. Важно помнить, что печень и почки – это органы, которые влияют на метаболизм онкомаркеров, и при нарушении функции данных органов результаты анализа онкологических маркеров будут ложными.

Стоит учитывать и то, что у здоровых людей также возможно повышение онкологических маркеров в крови. Чаще всего это происходит в результате хронического воспаления какого-либо органа, наличия травмы или беременности [5]. Следует помнить, что воспаление является одним из хорошо известных этиологических факторов канцерогенеза [6]. Например, уровень простатспецифического антигена (ПСА) повышается при инфекционном простатите и аденоме простаты; повышение уровня раково-эмбрионального антигена наблюдается при патологии печени, патологии поджелудочной железы, болезни Крона, туберкулезе, пневмонии и муковисцидозе. Отдельно отметим роль АФП, этот маркер используется в акушерстве и гинекологии для оценки течения беременности [7].



Но ограниченная чувствительность к малым или ранним формам рака и отсутствие опухолевой специфичности не позволяют использовать в полной мере гематологические маркеры для первичной диагностики рака. Однако в ограниченном числе ситуаций маркеры могут помочь в дифференциации доброкачественного и злокачественного заболевания. Таким образом, СА 125 используется в качестве вспомогательного средства для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований таза у женщин в постменопаузе. Пациентов с повышенными уровнями (например, >35 ЕД/л) онкомаркеров следует направлять к хирургу, специализирующемуся на онкогинекологической хирургии [8].

Специалист в случае, если результат исследования на онкологические маркеры оказался сомнительным, должен направить пациента на дополнительное клиническое обследование, чтобы определить наличие или отсутствие опухолевого процесса. Помните о том, что точность одного маркера низкая, гораздо информативнее проводить анализ сразу нескольких онкомаркеров.

Клиницист должен понимать, чем выше стадия опухолевого процесса, тем чаще и до более высоких показателей будет наблюдаться повышение онкологического маркера, и, опираясь на это, составлять план лечения пациента. Пациенту, которому была назначена противоопухолевая химиотерапия, измеряют уровень онкологических маркеров до начала лечения и перед каждым новым курсом химиотерапии с целью контроля его эффективности. Также, спустя 2 недели после проведенного оперативного лечения, определяется уровень онкомаркеров. Если высокий уровень онкомаркера сохраняется, то с большой долей вероятности проведенное хирургическое лечение оказалось неэффективно.

В свою очередь, во время динамического наблюдения пациента, проводится контрольное исследование онкомаркеров с периодичностью как минимум 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается повышение уровня маркера в 2 и более раза, то это говорит о наступлении рецидива онкологического заболевания [9]. Иными словами, решающим в установлении стадии заболевания будет не абсолютный уровень онкомаркера в крови, а динамика его концентрации с течением времени.

Итак, измерение уровня гематологических маркеров в онкологии используется с целью диагностики заболевания, наблюдения за результатом терапии, наличия рецидивов и установления ремиссии пациента.

» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня гематологических онкомаркеров в крови является одним из важных этапов скрининга онкологических заболеваний.

Лабораторные данные становятся содержательными лишь в совокупности с данными клинических исследований.

Повышение уровня онкологических маркеров также возможно и при неопухолевых процессах.

На сегодняшний день определение онкологических маркеров в крови является весьма информативным методом, тем не менее все еще не обнаружено достаточно

универсальных и в той же мере специфичных онкомаркеров для ранней диагностики опухолевых заболеваний.

Определение уровня гематологических онкомаркеров в крови является одним из важных этапов скрининга онкологических заболеваний: с целью диагностики заболевания, наблюдения за результатом терапии, наличия рецидивов и установления ремиссии пациента.

» ЛИТЕРАТУРА

1. <https://ngs.ru/text/world/2022/09/14/71652185/>
2. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Онкомаркеры>
3. Якупова К.И., Князева О.А. Онкомаркеры в диагностике онкологических заболеваний // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5-3. С. 126–129;
4. <https://biotest-kmv.ru/vracham/biblioteka/onkologicheskie-markery>
5. <https://wiki.nenaprasno.ru/nosologies/obshchie-voprosy-pro-rak/diagnostika-raka/372>
6. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф. и др. Уровень некоторых гематологических воспалительных маркеров у больных раком шейки матки в зависимости от морфологических особенностей первичной опухоли // Успехи молекулярной онкологии. 2019. № 3.
7. <https://profilaktika.ru/for-population/profilaktika-zabolevaniy/onkologiya/proverka-krovi-na-onkomarkery/>
8. Duffy M.J. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers // Med Princ Pract. 2013. Vol. 22. Pp. 4–11. DOI: 10.1159/000338393.
9. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М., 2014. 112 с.



Эффективность и безопасность применения дупилумаба у детей с тяжелым дерматореспираторным синдромом

Р.Ю. Аун

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Разработка и внедрение новых методов лечения тяжелых форм атопического дерматита (АД) является актуальной проблемой дерматологии. Особенно значимость этого возрастает в связи с частыми коморбидными состояниями, негативно влияющими на эффективность проводимой терапии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность дупилумаба в лечении АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом.

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов старше 6 лет, АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом. Контрольная группа составляла 15 человек. Лечение проводилось препаратом дупилумаб в соответствии с инструкцией по применению. Для оценки терапевтической эффективности были использованы шкалы EASI, Pruritus VAS score, индекс CDLQI. Интерлейкины в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Применение дупилумаба сопровождалось регрессом дерматореспираторного синдрома, отмечалась нормализация цитокинового статуса, уровня эозинофилов и общего иммуноглобулина E, купирование системного иммунного воспаления.

Заключение. Дупилумаб показал высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения у пациентов с АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дупилумаб, эффективность и безопасность.

ABSTRACT

Clinical and immunological results of dupilumab in children with severe dermato-pulmonary syndrome

R.Yu. Aoun

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The development and introduction of new methods for the treatment of severe forms of atopic dermatitis (AD) is an urgent problem of dermatology. Especially the importance of this increases due to frequent comorbid conditions that have a negative impact on the effectiveness of the therapy.

The purpose of the study: to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in the treatment of blood pressure with severe dermatorespiratory syndrome.

Material and methods. The study included 20 patients older than 6 years, BP with severe dermatorespiratory syndrome. The control group consisted of 15 people. Treatment was carried out with the drug dupilumab in accordance with the instructions for use. The EASI, Pruritus VAS score, and CDLQI scales were used to assess therapeutic efficacy. Interleukins in the blood were determined by enzyme immunoassay.

Results. The use of dupilumab was marked by regression of the dermatorespiratory syndrome, normalization of the cytokine status, the level of eosinophils and total immunoglobulin E, relief of systemic immune inflammation was noted. Conclusion. Dupilumab has shown high therapeutic efficacy and safety in patients with severe dermatorespiratory syndrome.

Keywords: atopic dermatitis, dupilumab, efficacy and safety.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые формы атопического дерматита (АД) характеризуются высокой резистентностью к стандартной терапии [1]. Заболевание проявляется последовательным развитием коморбидных состояний, таких как IgE-зависимая пищевая аллергия, бронхиальная астма, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит

[2, 3], утяжеляющие течение АД [4, 5]. Разработка и внедрение новых методов лечения тяжелых форм атопического дерматита (АД) является актуальной проблемой дерматологии. Особенно значимость этого возрастает в связи с частыми коморбидными состояниями, негативно влияющими на эффективность проводимой терапии. Прорывом в лечении тяжелых форм АД явилась разработка и внедрение в практику препаратов, в форме мо-



ноклональных антител, которые блокируют ключевые цитокины воспаления, воздействуя на определенные звенья иммуногенеза и тем самым подавляя аллергическое воспаление в коже. В настоящее время используют три типа моноклональных антител [9, 10]: химерные, гуманизированные, рекомбинантные. Наиболее востребованы в настоящее время препараты с рекомбинантными моноклональными антителами, которые не содержат белка мыши и по строению максимально приближены к человеческим антителам. Они могут использоваться многократно на протяжении длительного времени без опасения возникновения нежелательных реакций

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность дупилумаба в лечении АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов старше 6 лет, АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом. Контрольная группа составляла 15 человек. Лечение проводилось препаратом дупилумаб в соответствии с инструкцией по применению. Для оценки терапевтической эффективности были использовали шкалы EASI, Pruritus VAS score, индекс CDLQI. Интерлейкины в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты

Среди 20 наблюдаемых детей с АД длительность заболевания колебалась от 7,5 до 16,5 лет. У наблюдавшихся детей были выявлены различные коморбидные аллергические заболевания (аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, бронхиальная астма) – 7 пациентов.

Клиническая картина АД у наблюдаемой группы характеризовалась крайней степенью выраженности эритемы, инфильтрации и лихенификации, биопсирующим зудом, наличием многочисленных эскориаций и трещин, резко сниженным качеством жизни. Интенсивность зуда у наблюдавшихся детей варьировалась от 2 до 9 баллов, составляя в целом по группе $8 \pm 0,4$ баллов. При лабораторном обследовании у всех пациентов была выявлена эозинофилия крови (от 6 до 18,9 %), а также высокий уровень общего иммуноглобулина Е (от 980 до 5500 МЕ). У всех пациентов, получавших дупилумаб, отмечалась положительная динамика кожно-патологического процесса, которая оценивалась на основании динамики показателей EASI. Так, спустя 2 недели после проведения первой инъекции дупилумаба показатель EASI в целом по группе снизился на 24,35 %. Дальнейшие наблюдения показали, что наиболее выраженный клинический эффект в целом по группе пациентов с АД в процессе применения дупилумаба был достигнут к концу 10-й недели лечения (после проведения 6 инъекций препарата), который сохранился практически на том же уровне к моменту окончания лечения (рис. 1).

У всех пациентов в процессе лечения дупилумабом наблюдалось уменьшение частоты приступов бронхиальной обструкции/кашля. Также повышалось качество

жизни ребенка. Так, среднее значение индекса CDLQI обусловленное интенсивным зудом, нарушением сна и невозможностью носить привычную одежду до инициации терапии дупилумабом был равен $23,1 \pm 1,2$, а после 6 инъекций препарата снизилось до $4,1 \pm 0,8$ балла, составив после окончания лечения $4,0 \pm 0,8$ балла. Ни в одном случае на фоне лечения дупилумабом не было побочных реакций.



Рис. 1. Динамика индекса EASI на фоне терапии дупилумабом

Также все пациенты, получавшие дупилумаб, отмечали уменьшение интенсивности кожного зуда (значения которого по шкале Pruritus VAS score снизились с $8 \pm 0,4$ баллов до $3,4 \pm 0,2$ баллов к моменту окончания лечения) и нормализацию сна (рис. 2).

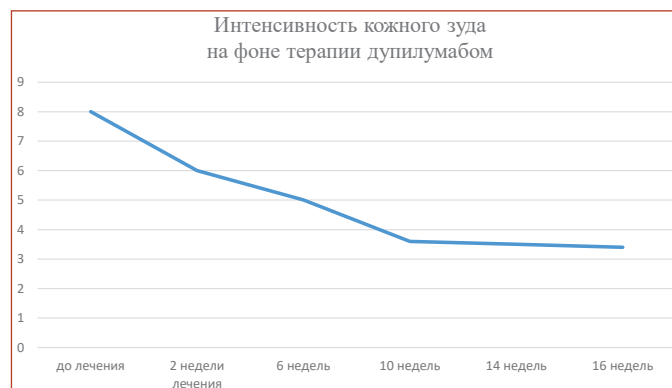


Рис. 2. Интенсивность кожного зуда у пациентов, получавших дупилумаб, оцененная по шкале Pruritus VAS score

У наблюдаемых пациентов в процессе применения дупилумаба наблюдалась нормализация уровня эозинофилов в периферической крови (с $15,4 \pm 1,1$ % в целом по группе до $6,4 \pm 0,8$ %), а также снижение уровня общего иммуноглобулина Е (с $4900 \pm 180,6$ МЕ до $1300 \pm 80,1$ МЕ).

К концу 10-й недели лечения определялось существенное снижение уровня в сыворотке крови IL-4 и IL-13 до $13,1 \pm 3,5$ пг/мл и $12,8 \pm 3,4$ пг/мл при стабильном содержании IFN- γ и ФНО- α . К моменту окончания лечения при сохраняющихся в тех же параметрах концентраций IL-4 и IL-13 отмечен рост в сыворотке крови содержания IFN- γ и ФНО- α до $35,8 \pm 1,9$ пг/мл и $28,9 \pm 1,4$ пг/мл (табл. 1).



Таблица 1

**Показатели цитокинов в крови здоровых детей и больных АД
в процессе лечения дупилумабом М ± Q; Me (LQ –UQ)**

Цитокины, пг/мл	До лечения (n=15)	10-я неделя лечения дупилумабом (n=15)	16-я неделя лечения дупилумабом (n=15)	Здоровые (n=15)
IFN-γ	27,3 ± 1,6; 27,9 (26,3 – 30,1)	27,5 ± 1,6; 28,0 (26,2 – 30,0)	35,8 ± 1,9; 35,1 (34,7 – 36,1)	29,1 ± 1,6; 28,1 (27,2 – 30,1)
ФНО-α	21,6 ± 1,4; 21,4 (19,0 – 23,8)	23,0 ± 1,4; 23,4 (22,0 – 24,1)	28,9 ± 1,4; 28,1 (28,1 – 29,9)	23,3 ± 1,4; 23,9 (22,3 – 24,2)
IL-4	26,85 ± 3,72*; 25,9 (25,9 – 29,0)	13,1 ± 3,5; 13,0 (11,9 – 13,8)	12,9 ± 3,4; 12,6 (12,1 – 13,4)	11,5 ± 3,9; 11,0 (10,3 – 11,9)
IL-13	25,0 ± 3,6*; 24,8 (24,2 – 27,0)	12,8 ± 3,4; 12,5 (12,0 – 13,3)	11,9 ± 3,6; 10,9 (10,1 – 12,5)	11,3 ± 3,6; 10,9 (10,2 – 11,6)

Примечание: *р < 0,05 – достоверность различий между группой больных и группой доноров (U-test Манна–Уитни); n – число больных; М – средняя арифметическая; ме – медиана; Q – стандартное отклонение; LQ – UQ-25 –75 перцентили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения дупилумаба в лечении детей с АД с тяжелым дерматореспираторным синдромом продемонстрировал высокую клиническую эффективность препарата и безопасность. Проводимая терапия позволила достичь уменьшения площади поражения и выраженности воспалительного процесса, снизить интенсивность зуда и нормализовать сон и повысить показатель качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis // Am J Manag Care. 2017. 23 (8 Suppl). Pp. S115–S123.
2. Tameez Ud Din A., Malik I., Arshad D. et al. Dupilumab for Atopic Dermatitis: The Silver Bullet We Have Been Searching for? // Cureus. 2020. 12 (4). P. e7565. DOI: 10.7759/cureus.7565.
3. Quint T., Brunner P.M., Sinz C. et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis // J Clin Med. 2020. Vol. 9. Iss. 4. P. 1241. DOI: 10.3390/jcm9041241.
4. Mian M., Dunlap R., Simpson E. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report // JAAD Case Rep. 2020. Vol. 10. No. 6. Pp. 1051–1052. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.08.001. eCollection 2020 Oct.
5. Silverberg N.B., Silverberg J.I. We're all itchy, now what? // Clin Dermatol. 2018. Vol. 36. No. 5. Pp. 583–584. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.013. Epub 2018 May 31.
6. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 17. No. 4. Pp. 309–315. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000376.PMID: 28582322.
7. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н. и др. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при atopическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2015. № 1. С. 3–14.
8. Blaiss M.S. Socioeconomics of atopic dermatitis-can we afford new treatments? // Ann Allergy Asthma Immunol. 2019. Vol. 122. No. 4. Pp. 355–357. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.021. Epub 2018 Jul.
9. De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) // Br J Dermatol. 2018. Vol. 178. No. 5. Pp. 1083–1101. DOI: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25.
10. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие требования к рукописи

1. Текст следует набирать в программе Microsoft Word под Windows, Times New Roman – 14, через 1,5 интервала.
2. Абзацный отступ не выполнять табуляцией или пробелами.
3. Не следует форматировать текст и делать переносы вручную. Не используйте автоматическое форматирования заголовков, нумерацию (нумерация должна быть сделана вручную).
4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 10 мм.
5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.
6. Для таблиц использовать только табличный редактор Word (для Windows), для диаграмм и графиков – Excel.
7. Таблицы, фото, графики, диаграммы не встраивать в текст, а приложить их в виде отдельных файлов и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т.д.).
8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи (строчными буквами), инициалы (сначала) и фамилию каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа) на русском и английском языках. Указывать только ту часть названия организации, которая относится к понятию юридического лица, не указывать названий кафедр, лаборатории, другого структурного подразделения внутри организации; обязательно указывать адрес, как минимум город и страну, а лучше полный юридический адрес.

Резюме и ключевые слова

Резюме должно отражать основное содержание статьи и результаты исследований и быть структурированным, иметь примерные разделы: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение – если это возможно, т.к. в описаниях клинических случаев или «обзоре» это сделать затруднительно. Должно быть компактным, но не коротким (объемом от 100 до 250 слов). Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Резюме и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Текст

Текст статьи делится на разделы с заголовками «Введение», «Актуальность», «Цель», «Материалы и методы»,

«Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». В дополнительном разделе «Благодарности» авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами, данный раздел должен содержать не более 100 слов.

Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи могут быть оформлены иначе.

Статьи с клиническими наблюдениями оформляются в следующем порядке: сначала освещаются основные работы, посвященные описываемой нозологии (с указанием ссылок на литературные источники); далее излагаются собственные клинические наблюдения; в заключении указываются особенности представленного наблюдения; фотографии (обязательны); список цитируемой литературы (не более 15 источников). Объем статьи не должен превышать 10 страниц.

Обзорная статья не должна превышать 12 страниц, а список цитируемой литературы – не более 30 источников.

В тексте работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

Авторство

Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указать вклад в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.

Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:

- 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
- 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
- 3) окончательное утверждение на представление рукописи.

Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в дополнительном разделе



«Благодарности». Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:

- 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
- 2) статья не была ранее опубликована;
- 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
- 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
- 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Статистика

Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

Публикация результатов неконтролируемых исследований

Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати только при условии обязательного отражения данного факта в разделах «Материалы и методы» и «Обсуждение». Кроме того, раздел «Заключение» не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

Этические аспекты

Исследования должны проводиться в соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материалы и методы».

Конфликт интересов / финансирование

Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми

организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в том числе корпоративные).

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности.

Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

Ссылки и список литературы

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

Указывается подзаголовок «Литература», а не «Список литературы».

1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.



5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

6. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

7. В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

8. Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней.

9. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.

10. С более подробным описанием правил и требований по составлению библиографических ссылок по ГОСТ можно ознакомиться на сайте <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=173511>.

Предоставление рукописи

Рукопись статей должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Рукописи принимаются на электронных носителях в редакции или на электронную почту: dermrudn-fpk@yandex.ru. Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией. Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) ответственного за ведение переписки. В статье должна быть размещена информация об авторах: место работы, должность, контактная информация. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие на публикацию, подвергаются рецензированию. Замечания рецензентов направляются автору. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимаются редсоветом после получения рецензии и ответов автора.

Адрес редакции:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 2, кор. 3,
кафедра дерматовенерологии и косметологии
ФНМО МИ РУДН, главный редактор – заведующий
кафедрой профессор Э.А. Баткаев, заместитель главного
редактора – Надежда Владимировна Баткаева.
Тел.: 8 (915) 023-07-61,
8 (915) 023-09-87;
e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru



Журнал представлен в информационно-справочном издании РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал основан в 1997 г. Организацией содействия развитию последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики (председатель – Э. А. Баткаев).

Учредитель: Многопрофильное медицинское предприятие «Венера-Центр».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77–50741 от 19.06.2012.

Адрес редакции – 117593, г. Москва, ул. Айвазовского, Д. 2., к. 249, тел./факс 8 (495) 964 46–55.

Фактический адрес: 117593, г. Москва, ул. Айвазовского, Д. 2., к. 249, тел. 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать»: 80239.

Заведующий реферативной рубрикой – И. В. Попов.

Заведующая отделом рекламы – А. В. Карпова: тел. 8 (916) 069–60–80; karpova1979@list.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Все публикуемые статьи рецензируются.

Ответственность за достоверность приводимых в опубликованных материалах сведений несут авторы статей.

С правилами для авторов можно ознакомиться на сайте журнала www.venera-center.ru.

Полная или частичная перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения редакции в письменном виде.

Электронная версия журнала «Вестник последипломного медицинского образования» размещена на сайте журнала www.venera-center.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований.

Подписано в печать 24.05.2023.

Печать офсетная.

Отпечатано в ИПК РУДН. Тел.: (495) 952-04-41.

Заказ 885. Тираж 2000 экз.



The magazine is introduced in inquiry and communications system RSCI (Russian Science Citation Index).

The magazine was founded in 1997 by Organization of assistance in development of post-qualifying medical education, medical science and practice (E.A. Batkaev, Chairman).

Founder: Multifaceted medical center "Venera-Center".

Accreditation certificate of mass media ПИ № ФС77–50741 от 19.06.2012.

Editorial office address – 117593, Moscow, Aivazovsky st. 2., k. 249, tel./fax: 8 (495) 964 46-55.

Actual address: 117593, Moscow, Aivazovsky st. 2., k. 249, tel. 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

"Rospechat" agency catalog index: 80239.

Head of abstract heading – I.V. Popov.

Media director – A.V. Karpova: tel. 8 (916) 069-60-80; karpova1979@list.ru.

Editorial office is not responsible for content of advertisements.

All published articles are reviewed. Reliability of information in published content is to author's responsibility.

Rules for authors are available on the website of the magazine www.venera-center.ru.

Full or partial reprint of content published in the magazine is allowed only with written permission of editorial office.

Web version of the "Post-qualifying medical education HERALD" magazine is available on the website www.venera-center.ru and the website of Science e-LIBRARY www.elibrary.ru.

The journal is included in the List, the leading reviewed scientific magazines and editions recommended to VAK of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of materials of candidate and doctor's dissertation researches.

It is sent for the press 24.05.2023.

Offset printing.

It is printed in the IPC RUDN. Ph.: (495) 952-04-41.

The order 885. Circulation is 2000 pieces.

